

Antiparasitários



Não é fácil fornecer dados de eficácia completos e métodos de aplicação do grande número de medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento de infecções causadas pela ampla variedade de parasitas de animais domésticos. Como a quantidade de drogas e de suas muitas formulações se modificam continuamente, talvez seja mais apropriado discutir o uso de antiparasitários, em termos gerais, de acordo com os grupos de parasitas que se pretende tratar. Como objetivo deste capítulo, os antiparasitários são agrupados em **anti-helmínticos, antiprotozoários e ectoparasiticidas**. Os detalhes de seu uso contra grupos ou espécies individuais de parasitas são descritos nas seções apropriadas, nos capítulos referentes aos hospedeiros.

ANTI-HELMÍNTICO

O controle de helmintos parasitas em animais domésticos praticamente se baseia no uso de drogas anti-helmínticas, administradas como quimioterapia ou como quimioprofilaxia. Embora os anti-helmínticos sejam utilizados em todas as espécies domésticas, o maior mercado, sem dúvida, é aquele de ruminantes, em especial de bovinos, em que se gastam milhões, anualmente, na tentativa de reduzir os prejuízos ocasionados por parasitismo.

ANTI-HELMÍNTICOS E MODOS DE AÇÃO

Os modos de ação de vários anti-helmínticos dependem da interferência com os processos bioquímicos essenciais do parasita ou da integridade da célula, mas não, ou em menor grau, daqueles do hospedeiro. Muitos dos medicamentos atuam no sistema nervoso do parasita, resultando em paralisia e, em consequência, na sua expulsão do hospedeiro. O sistema nervoso é bem conservado entre as espécies, sendo muito complexo, em termos de componentes neuroquímicos, possuindo vários receptores e interações de transmissores, não constatados nos hospedeiros mamíferos. Em alguns casos, as propriedades farmacocinéticas da droga no hospedeiro resultam na exposição do parasita a maior concentração da droga do que nas células do hospedeiro.

A [Tabela 5.1](#) contém os principais grupos de anti-helmínticos atualmente utilizados no tratamento de infecções causadas por nematódeos, trematódeos e cestódios.

Benzimidazóis/pró-benzimidazóis (grupo 1-BZ)

Os benzimidazóis incluem **tiabendazol**, **parbendazol**, **oxibendazol**, **fembendazol**, **oxfendazol**, **albendazol**, **triclabendazol** e **ricobendazol** (óxido de albendazol). Três outros compostos químicos, **febantel**, **netobimina** e **tiofanato** (pró-benzimidazóis), também são incluídos neste grupo porque, no corpo, originam metabólitos benzimidazóis ativos. A modificação de determinado benzimidazol pode influenciar a ação farmacocinética do medicamento em razão de alterações na insolubilidade relativa, retardando a excreção da droga-mãe e/ou de metabólitos ativos. A maior eficácia e o espectro de ação mais amplo dos benzimidazóis mais recentemente introduzidos (segunda geração) parecem ser decorrências da insolubilidade relativa destes compostos químicos, que influencia a absorção, o transporte e a excreção da droga anti-helmíntica do hospedeiro.

Tabela 5.1 Grupos de anti-helmínticos.

Grupo químico	Código do grupo	Nematódeos	Trematódeos	Cestódios	Ectoparasitas
Ampla espectro					
Benzimidazóis e pró-benzimidazóis	1-BZ	+	±	±	-
Imidazotiazóis	2-LV	+	-	-	-
Tetraidropirimidinas		+	-	-	-
Avermectinas/milbemicinas	3-ML	+	-	-	+
Derivados de aminoacetil	4-AD	+	-	-	-
Espiroindóis	5-SI	+	-	-	-
Espectro estreito					
Salicilanilidas e fenóis substituídos		±	+	±	±
Piperazinas		±	-	-	-
Organofosforados		+	-	-	+
Arsenicais		+	-	-	-
Outros		+	-	+	-

Benzimidazóis são pouco solúveis e geralmente administrados por via oral, na forma de suspensão. A netobimina pode ser solubilizada e administrada junto com a água de bebida. Os benzimidazóis também são incluídos em vários aparatos de liberação controlada, para uso em bovinos. Todos estes medicamentos são efetivos contra nematódeos que infectam os animais domésticos; ademais, são ovicidas. A maioria deles também é efetiva

contra tênia; alguns, em doses maiores, são efetivos contra fascíola hepática adulta (*Fasciola*), em ruminantes.

Todos os membros da classe benzimidazol apresentam modo de ação semelhante e atuam interferindo no metabolismo energético dos parasitas, por meio da ligação à tubulina do parasita, um constituinte proteico presente nos microtúbulos, no plasma e na membrana da mitocôndria. A formação de microtúbulos é um processo dinâmico que envolve a polimerização de anéis de tubulina em uma extremidade e a despolimerização na outra extremidade. Os anti-helmínticos benzimidazóis se ligam à β -tubulina, ocasionando o capeamento e a inibição da formação adicional de microtúbulo. O efeito resultante é a inanição do parasita devido à inibição da absorção de glicose, à secreção de proteína e à produção de microtúbulo. Também, ocorre redução da atividade enzimática, como a secreção de acetilcolinesterase e o catabolismo de carboidrato pelo sistema fumarato redutase. Como o modo de ação de todos os benzimidazóis mencionados é semelhante (todos interferem na proteína receptora de β -tubulina), ocorre ampla reação cruzada entre os membros deste grupo de drogas. Até o momento, o modo de ação do triclabendazol na *Fasciola hepatica* é desconhecido. Parece não ocorrer ligação à tubulina, diferentemente do que acontece com outros compostos deste grupo e, portanto, deve atuar em vias alternativas.

Os benzimidazóis apresentam baixa toxicidade e, em alguns casos, é possível utilizar dose até 10 vezes acima daquela recomendada. A resistência do parasita aos anti-helmínticos está mais frequentemente associada a repetidas administrações destes medicamentos contra nematódeos de ovinos, caprinos e equinos e, em muitos países, isto tem limitado sua eficácia e uso.

Imidazotiazóis/tetraidropirimidinas (grupo 2-LV)

O grupo imidazotiazol contém dois compostos, **tetramisol** e **levamisol**. O tetramisol é uma mistura racêmica das formas dextro e levo. O levamisol é levoisômero, sendo esta a forma com a qual se estabelece a potência anti-

helmíntica. Assim, a dose de levamisol é metade daquela do tetramisol; ademais, é duas vezes mais segura.

Levamisol é utilizado principalmente em ovinos e bovinos e tem boa eficácia contra vários nematódeos gastrintestinais; também, é muito efetivo contra vermes pulmonares. O levamisol pode ser administrado por via oral, por via injetável ou *pour-on*, combinado em vários produtos com um fasciolocida específico (oxiclozanida ou triclabendazol) para formar uma preparação oral de amplo espectro para vermes, inclusive para fascíola. Diferentemente de benzimidazóis, não é ovicida. Levamisol não é teratogênico e, portanto, é seguro para o uso em fêmeas prenhes. Contudo, o índice terapêutico em relação a outros anti-helmínticos é baixo. Animais tratados com levamisol podem manifestar hiperatividade por alguns minutos, após receberem a dose terapêutica recomendada. É possível a manifestação de sinais tóxicos decorrentes do efeito estimulante no gânglio nervoso, como salivação, bradicardia, tremores musculares e, em casos extremos, morte por insuficiência respiratória. A forma injetável de levamisol pode provocar inflamação no local da aplicação.

A droga é rapidamente absorvida e excretada; a maior parte da dose é eliminada em 24 h após a administração. Devido ao modo de ação destes compostos, a paralisia do nematódeo é imediata e a eliminação dos vermes é rápida. Além de suas propriedades anti-helmínticas, relata-se que o levamisol estimula o sistema imune de mamíferos, mediante aumento da atividade celular. A relação entre as propriedades imunoestimuladoras e nematocida do levamisol é desconhecida.

Pirantel e **morantel** são membros do grupo tetraidropirimidina. **Morantel** é utilizado no tratamento de vermes gastrintestinais de bovinos e ovinos, mas não é efetivo contra os estágios do parasita na mucosa ou em estágio em latência, tampouco contra infecções por vermes pulmonares já estabelecidas. À semelhança do levamisol, não é efetivo no tratamento de infecções por tênia e fascíola. **Pirantel** é utilizado no tratamento e controle de

nematódeos, bem como nas infecções causadas por tênias, em equinos, e por nematódeos em cães. Também, é efetivo contra nematódeos de ruminantes e suínos. Sais de pirantel (tartarato ou pamoato) são efetivos contra vermes adultos e estágios larvários de grandes e pequenos estrôngilos, ascarídeos e tênias (*Anoplocephala*), quando se utiliza o dobro da dose regular, e contra cepas de ciatostomídeos resistentes ao benzimidazol, em equinos. Nenhuma destas drogas é particularmente tóxica; podem ser utilizadas, com segurança, em fêmeas prenhes e em animais jovens.

O modo de ação dos derivados de imidazotiazóis e tetraidropirimidina é semelhante a um agonista colinérgico seletivo, atuando nos receptores nicotínicos da acetilcolina dos nematódeos provocando, inicialmente, contrações musculares sustentadas, seguidas de despolarização neuromuscular, resultando em rápida paralisia espástica reversível. Os vermes paralisados são expelidos por meio dos movimentos peristálticos normais do intestino. Como estes receptores nicotínicos de acetilcolina diferem quanto à localização nos nematódeos (junção neuromuscular, anel nervoso e faringe) e quanto à farmacologia, isto pode explicar por que a resistência a uma droga não necessariamente induz sobrevida cruzada a outras drogas relacionadas. Estudos relacionados aos receptores neuromusculares nicotínicos da acetilcolina de *Haemonchus contortus* e *Ascaris suum* indicam que a resistência ao levamisol pode aumentar a suscetibilidade ao pirantel e vice-versa.

Avermectinas/milbemicinas (grupo 3-ML)

É um grupo derivado de lactona macrocíclica, cujos componentes são produtos da fermentação do actinomiceto *Streptomyces avermitilis* (avermectinas) e *Streptomyces cyanogriseus* (milbemicinas). As avermectinas diferem quimicamente, com substituições na cadeia lateral do anel lactona; em contrapartida, as milbemicinas diferem das avermectinas pela ausência de uma molécula de açúcar na estrutura da lactona. As avermectinas incluem

abamectina, doramectina, eprinomectina, selamectina e ivermectina e são efetivas contra uma ampla variedade de nematódeos e artrópodes. A **moxidectina** é uma milbemicina e tem semelhante espectro de atividade.

As lactonas macrocíclicas mostraram excelente atividade, em dose muito baixa, não apenas contra uma ampla variedade de nematódeos, mas também contra alguns artrópodes parasitas e, em consequência, às vezes são denominadas endectocidas. São efetivas contra estágios adultos e larvários de nematelmintos gastrintestinais e vermes pulmonares de ruminantes, equinos e suínos; contudo, nenhum destes compostos tem atividade contra tênia ou fasciola hepática. Eprinomectina apresenta período de carência zero para o consumo de carne e leite e, com frequência, é a droga de escolha para vacas leiteiras em lactação. As avermectinas também são efetivas contra filárias (*Parafilaria*), em bovinos, contra microfilárias que causam dirofilariose canina (*Dirofilaria*), em cães e gatos, e contra vermes espiruroides, inclusive *Habronema* e *Draschia*, em equinos.

Estes compostos apresentam ação ectoparasitária inclusive contra bernes (*Hypoderma* spp.), em bovinos, contra piolhos-sugadores (*Haematopinus*, *Linognathus*, *Selenopotes* spp.) e contra ácaros da sarna (*Psoroptes*, *Sarcoptes*, *Chorioptes*), em bovinos, ovinos e suínos. Na seção sobre ectoparasiticidas há informações mais detalhadas sobre a eficácia dos endectocidas contra ectoparasitas.

Selamectina é utilizada na prevenção de dirofilariose, em cães; ademais, é efetiva contra ancilóstomos (*Ancylostoma*, *Uncinaria*) e nematelmintos ascarídeos (*Toxocara*, *Toxascaris*), em cães e gatos. A selamectina foi desenvolvida especificamente para uso em cães e gatos; também, é efetiva contra pulgas e ácaros nestes hospedeiros (ver Seção sobre Ectoparasiticidas). Nas doses recomendadas, parece não ocasionar toxicidade em cães da raça Collie, sensíveis à ivermectina.

As lactonas macrocíclicas são altamente lipofílicas e, após a administração, são armazenadas no tecido adiposo, a partir do qual são

lentamente liberadas, metabolizadas e excretadas. A ivermectina é absorvida sistemicamente após administração oral, subcutânea ou dérmica, mas é absorvida em maior grau e tem meia-vida mais longa quando administrada por via subcutânea ou dérmica. Parece ocorrer depósito temporário na gordura e no fígado, a partir do qual ocorre liberação lenta. A excreção da molécula inalterada acontece principalmente pelas fezes; menos de 2% é excretada na urina. Em ruminantes, as baixas absorção e biodisponibilidade da ivermectina, quando administrada por via oral, pode ser decorrência de sua metabolização no rúmen. A afinidade destes compostos pela gordura explica sua persistência no corpo, bem como o longo período de proteção propiciado contra vermes pulmonares e de estômago, em bovinos e ovinos. As variações individuais neste período de proteção refletem as diferenças na distribuição, na metabolização e na excreção de drogas. Em bovinos, preparações injetáveis e *pour-on* propiciam proteção por até 42 dias contra vermes pulmonares e por 35 dias contra vermes de estômago, dependendo do produto e da formulação. A longa meia-vida destes compostos também determina os teores de resíduos na carne e no leite e subsequentes períodos de carência obrigatórios após o tratamento. Com exceção da eprinomectina, que não requer período de carência para o consumo de leite, o tratamento com esta classe de compostos não pode ser realizado em vacas lactantes ou nos últimos 2 meses de gestação.

Seu modo de ação foi avaliado, mas ainda não completamente esclarecido. Sabe-se que a ivermectina atua na neurotransmissão do ácido γ -aminobutírico (GABA) em dois ou mais locais, nos nematódeos, bloqueando o estímulo interneuronal de neurônios motores excitatórios e, assim, ocasionando paralisia flácida. Isto parece ser obtido pelo estímulo à liberação do GABA pelas terminações nervosas e à exacerbação da ligação do GABA a seus receptores na membrana pós-sináptica de um neurônio motor excitatório. A exacerbação da ligação do GABA resulta em maior fluxo de íons cloreto (Cl^-) na célula, ocasionando hiperpolarização. Nos mamíferos, a

neurotransmissão do GABA se limita ao sistema nervoso central; a ausência de efeito da avermectina no sistema nervoso de mamíferos, em concentrações terapêuticas, se deve, provavelmente, ao fato de ser ela uma grande molécula que não cruza facilmente a barreira hematencefálica. Evidência mais recente sugere que as lactonas macrocíclicas hidrofóbicas se dissolvem na membrana plasmática das células e se ligam aos receptores de canal de cloreto controlados pelo glutamato na região do poro do receptor. Esta ligação abre o canal e possibilita o influxo de íons cloreto e a resultante hiperpolarização da célula provoca uma paralisia flácida. Esta paralisia pode ocorrer no músculo da parede corporal, no músculo uterino e no músculo da faringe.

Derivados do aminoacetonitrilo (grupo 4-AD)

O novo anti-helmíntico **monepantel** está disponível desde 2010. Seu modo de ação é semelhante à paralisia provocada pelo grupo de anti-helmínticos 2-LV; todavia, ele atua em um local do receptor de acetilcolina nicotínico neuronal (MPTL-1), antigamente desconhecido, que é específico de nematódeos. Quando o monepantel interfere com esta subunidade, o receptor possibilita que os cátions Na^+ e K^+ livres passem através da parede celular, ocasionando paralisia do nematódeo. Há alguma evidência de que o receptor ligante-alvo possa não ser acetilcolina, mas sim a colina. A paralisia pode ser decorrência da ativação de neurônios que controlam os movimentos do nematódeo ou porque também há receptor de colina nas células musculares. O monepantel tem se mostrado efetivo contra parasitas resistentes a outras drogas nicotínicas. O índice de segurança é alto.

Espiroindóis (grupo 5-SI)

Derquantel é um derivado semissintético da para-herquamida (2-desoxopara-herquamida), que pertence à família dos espiroindóis. Derquantel foi lançado no mercado em 2012 como um produto “duplo efeito”, em combinação com abamectina (grupo 3-ML). Ambos os componentes ativos

apresentam características farmacocinéticas similares. O derquantel interfere com receptores de acetilcolina nicotínicos subtipo β , que ocasionam paralisia flácida de nematódeos. Este modo de ação é diferente daquele de outros grupos químicos e, assim, são efetivos contra cepas de parasitas resistentes. Um estudo mostrou que a abamectina e o derquantel parecem interagir com receptores de acetilcolina nicotínicos e que a eficácia da combinação é significativamente maior do que o efeito aditivo previsto de ambas as drogas em concentrações de acetilcolina maiores, sugerindo que pode haver sinergismo. A combinação em preparação líquida é mais efetiva na morte dos vermes, inclusive daqueles resistentes aos anti-helmínticos benzimidazóis (1-BZ), levamisol (2-LV) e lactonas macrocíclicas (3-ML).

Salicilanilidas/fenóis substituídos

Salicilanilidas/fenóis substituídos podem ser considerados análogos estritos e incluem **bromossalanos, clioxanida, oxiclozanida, brotianida, niclosamida, rafxanida e closantel** (salicilanilidas) e **nitroxinila, disofenol, bitionol, hexaclorofeno e niclofolana** (derivados fenólicos). Com exceção da niclosamida, as salicilanilidas e os fenóis substituídos geralmente são comercializados como fasciolícticas para bovinos e ovinos, sendo altamente efetivos contra a forma adulta e, em menor extensão, contra trematódeos imaturos (*Fasciola*). Alguns destes compostos também são efetivos contra nematódeos hematófagos, como *Haemonchus*. O **disofenol** tem sido utilizado para tratamento de cães infectados com ancilóstomos e também é efetivo contra a forma madura de *H. contortus*; ademais, pode ser utilizado para tratamento de infecções por *H. contortus* resistentes aos benzimidazóis, em ovinos. A **niclosamida** é altamente efetiva contra tênia, em bovinos, ovinos, equinos, aves domésticas e, possivelmente, contra formas imaturas de *Paramphistomum*, em ruminantes. Em vários países, é utilizado principalmente no tratamento de tênia, em cães e gatos.

Parece que as salicilanilidas e os fenóis substituídos se ligam fortemente a

proteínas plasmáticas (> 99%), fato que pode explicar sua alta eficácia contra parasitas hematófagos. A atividade fasciolicida depende do tempo em que estas drogas permanecem no plasma. Rafoxanida e closantel apresentam meia-vida plasmática longa, comparativamente à oxiclozanida. Evidência sugere que a aparente eficácia destas drogas, particularmente contra as formas imaturas de trematódeos (*Fasciola*), pode ser decorrência mais de sua persistência no plasma e do efeito que têm na maturação de trematódeos adultos quando estes alcançam os ductos biliares, do que o efeito que tem nos próprios estágios imaturos. É provável que os trematódeos jovens ingiram principalmente células hepáticas, que contêm baixo teor de anti-helmíntico. À medida que crescem e migram através do fígado eles causam hemorragia extensa e entram em contato com o anti-helmíntico. Por fim, quando os trematódeos alcançam os ductos biliares eles entram em contato com concentrações maiores de anti-helmínticos, visto que os ductos biliares são importantes vias de excreção destes compostos, como evidenciado pela alta concentração destes e de seus metabólitos excretados, mais nas fezes do que na urina.

As salicilanilidas e os fenóis substituídos desacoplam a fosforilação oxidativa e, portanto, reduzem a disponibilidade de compostos de fosfato altamente energéticos, como trifosfato de adenosina (ATP) e dinucleotídeo de adenina-nicotinamida reduzido (NADH^-), nas mitocôndrias. Elas atuam como protonóforos, possibilitando que íons hidrogênio atravessem a membrana interna das mitocôndrias. Também, mostrou-se que inibem a atividade da succinato desidrogenase e do sistema fumarato redutase, que está associado com a fosforilação oxidativa. Em razão da longa meia-vida das moléculas ligadas a proteínas plasmáticas, os parasitas são expostos por longo tempo às drogas, o que reduz a disponibilidade de energia aos parasitas.

A ligação plasmática reduz a penetração das drogas nos tecidos do hospedeiro e é responsável pela toxicidade seletiva ao parasita. Em alguns animais, é possível notar amolecimento das fezes e discreta inapetência, após

o tratamento com as doses recomendadas. Altas doses podem ocasionar cegueira e sintomas de desacoplamento da fosforilação oxidativa, como hiperventilação, hipertermia, convulsões, taquicardia e, por fim, morte.

Diclorofeno é um fenol clorado, efetivo contra cestódios (*Dipylidium*, *Taenia*), em cães e gatos. Acredita-se que seu modo de ação seja similar àquele das salicilanilidas, interferindo na fosforilação oxidativa.

Piperazinas

Os sais de **piperazina** apresentam um estreito espectro de ação e têm sido amplamente utilizados contra ascarídeos, especialmente em cães e gatos; atuam como agonistas nos receptores GABA, bloqueando a transmissão neuromuscular por hiperpolarização da membrana nervosa e, assim, ocasionando paralisia flácida. Também, a piperazina inibe a produção de succinato pelo parasita, condição que leva à depleção de energia. O adipato de piperazina foi amplamente utilizado em equinos; é efetivo contra os estágios adultos de pequenos estrôngilos e *Parascaris*. Em suínos, a droga é efetiva contra *Ascaris* e contra o verme nodular *Oesophagostomum* spp., após um único tratamento. Também, foi amplamente utilizada em aves domésticas, cães e gatos.

A **dietilcarbamazina** ainda é comercializada em alguns países como tratamento de infecções causadas por vermes pulmonares, em bovinos. É efetiva principalmente contra as formas imaturas de vermes pulmonares; como deve ser administrada durante 3 dias para obter o efeito desejado, tem sido substituída por anti-helmínticos mais recentes. Acredita-se que a ação da dietilcarbamazina nas larvas imaturas de vermes pulmonares induza paralisia flácida em decorrência da hiperpolarização de membranas pós-sinápticas neuronais, resultante de maior fluxo de Cl^- à célula. Pode ser utilizada na prevenção de dirofilariose, quando administrada para cães em baixas doses diárias durante toda a estação de mosquito e por 2 meses subsequentes. O modo de ação não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que exacerbe a

fagocitose de microfilárias pelo sistema imune do hospedeiro. No entanto, é estritamente contraindicada a cães positivos para microfilárias devido a sua rara, mas possível, reação do tipo choque, às vezes fatal, induzida pela liberação de substâncias por microfilárias mortas ou que estão morrendo, após o tratamento. Também, relata-se que são efetivas contra o verme pulmonar *Crenosoma vulpi*, encontrado em cães e em raposas criadas em fazendas.

Organofosforados

Vários compostos organofosforados (ver seção Ectoparasiticidas) são efetivos contra nematódeos, mas a sua disponibilidade está diminuindo amplamente em vários países. Os compostos utilizados no tratamento de infecções causadas por nematódeos incluem **cumafós, triclorfon, haloxon e diclorvós**. Atuam inibindo a colinesterase, via fosforilação de locais de esterificação, resultando em acúmulo de acetilcolina, que causa paralisia neuromuscular espástica de nematódeos e sua expulsão. Este grupo de drogas é relativamente tóxico e tem sido utilizado mais frequentemente em equinos, devido à ação inseticida adicional contra larva de bernes de equinos.

Cumafós tem sido amplamente utilizado como ectoparasita em animais de fazenda. Apresenta efeito cumulativo em nematódeos tricostrongilídeos, se administrado no alimento, diariamente, durante 1 semana; tem boa eficácia contra *Haemonchus* spp. e *Cooperia* spp., em bovinos e ovinos, porém é menos efetivo contra *Trichostrongylus*, *Ostertagia* spp. e *Oesophagostomum* spp. A atividade anti-helmíntica pode ser exacerbada pela introdução de uma preparação líquida, através do sulco esofágico fechado, diretamente ao abomaso, tanto com bicarbonato de sódio, em bovinos, quanto com sulfato de cobre, em ovinos. Também, é efetivo contra *Capillaria*, *Ascaridis* e *Heterakis*, em galinhas. A droga é tóxica e pode causar morte de ruminantes. As raças coloridas de galinhas poedeiras são mais suscetíveis à droga do que as raças brancas; as aves não devem ser tratadas durante o período de postura.

O **haloxon** ainda é utilizado no tratamento de nematódeos, em vários países. Em bovinos, ovinos e caprinos, tem boa atividade contra *Haemonchus* adultos; também, é efetivo contra *Cooperia* spp., em ovinos, e *Neoascaris*, em bovinos. Tem atividades moderada contra *Ostertagia*, *Bunostomum*, *Trichostrongylus* e *Oesophagostomum* e pouca eficácia contra *Nematodirus*, *Trichuris* e *Chabertia*. É muito efetivo contra os estágios adultos de *Strongylus vulgaris*, principalmente de pequenos estrôngilos (também as cepas resistentes aos benzimidazóis), *Parascaris* e *Oxyuris*, em equinos. O haloxon também é efetivo contra infecções causadas por *Capillaria*, em aves (galinha, perus, cordonizes e pombos), mas não é efetiva contra *Heterakis*. Em suínos, é efetivo contra formas adultas de *Ascaris* e *Oesophagostomum* spp., mas pode causar neurotoxicidade retardada (paralisia posterior). Em alguns países, é utilizado em galinhas, perus, cordonizes e pombos, no tratamento de infecções por *Capillaria*. A dose recomendada para aves (50 a 100 mg/kg) é letal para gansos e, possivelmente, para aves aquáticas.

O **triclorfon** é efetivo contra as formas imaturas e adultas de *Parascaris* e a forma adulta de oxiurídeos (*Oxyuris*) e contra larvas (larvas de *Gasterophilus*) e, em doses maiores, contra grandes estrôngilos (*S. vulgaris*) e pequenos estrôngilos, em equinos. Em alguns países, o triclorfon é utilizado em combinação com vários benzimidazóis, com pamoato de pirantel ou com piperazina/fenotiazina, a fim de eliminar ascarídeos, oxiurídeos, pequenos estrôngilos (ciatostomídeos) e as três espécies de grandes estrôngilos. Apresenta boa eficácia contra as formas adultas de *Ascaris*, *Trichuris* e *Hyostromylus*, em suínos. Em doses terapêuticas, é possível a ocorrência de discretas reações adversas, como amolecimento transitório das fezes e cólica branda por muitas horas.

Diclorvós é um organofosforado alifático. Apresenta um espectro de ação semelhante ao do triclorfon, em equinos e suínos; a formulação em resina de liberação lenta aumenta a eficácia contra grandes e pequenos estrôngilos e a segurança em suínos. No entanto, os grânulos de resina presentes nas fezes

são tóxicos a outros animais, especialmente às galinhas.

Arsenicais

A **tiacertamina** é um composto arsenical que foi utilizado por vários anos como uma droga adulticida, no tratamento de dirofilariose (*Dirofilaria*), em cães. Sua eficácia varia dependendo do sexo e da idade do verme; há risco de embolia pulmonar nos animais tratados, no primeiro mês subsequente ao tratamento. A droga é altamente irritante aos tecidos subcutâneos, bem como hepatotóxica e nefrotóxica, com morte durante ou após a terapia, dependendo do grau de manifestação clínica de dirofilariose. Atualmente não está mais disponível.

O **di-hidrocloridrato de melarsomina** é uma nova geração de compostos arsenicais adulticidas que podem ser utilizados no tratamento de dirofilariose canina. É menos nefrotóxica e hepatotóxica do que a tiacetarsamida e a eficácia é maior quando se utilizam duas doses. Em geral, é bem tolerada e provoca apenas reações teciduais mínimas; normalmente é administrada por via intramuscular, nos músculos lombares.

Outras drogas

A **fenotiazina** foi o primeiro anti-helmíntico de amplo espectro; foi utilizado durante muitos anos, mas agora praticamente desapareceu do mercado. Em alguns países, ainda está disponível em associação com triclorfon e piperazina e pode ser utilizado contra cepas de pequenos estrôngilos resistentes aos benzimidazóis. A droga é efetiva contra estágios adultos de pequenos estrôngilos, mas tem pouca ou nenhuma atividade contra grandes estrôngilos e formas imaturas de pequenos estrôngilos e *Parascaris*. Em doses terapêuticas, podem ocorrer efeitos colaterais, como anorexia, fraqueza muscular, icterícia ou anemia e, raramente, morte.

O **epsiprantel** é um anti-helmíntico isoquinolina-pirazina efetivo contra infecções por cestódios, em cães e gatos. Geralmente é formulado e

administrado com pamoato de pirantel, a fim de propiciar uma faixa mais ampla de ação contra nematelmintos e contra tênias, em cães e gatos. Não deve ser utilizado em filhotes de gatos e cães com menos de 7 semanas de idade.

O **praziquantel** é uma quinolina-pirazina acetilada efetiva contra uma ampla variedade de trematódeos, adultos e em estágio larvário, em cães e gatos; em doses maiores é efetivo contra cestódios de ruminantes. É a droga de escolha para o tratamento de equinococose multilocular (*Echinococcus multilocularis*); também é efetivo contra trematódeo pulmonar (*Paragonimus*) e trematódeo intestinal (*Nanophyetus*) em cães. O praziquantel modula a permeabilidade da membrana celular, provocando paralisia espástica de células musculares do parasita e, à semelhança de outras drogas cestodílicas, causa lesão no tegumento do parasita. Também, é efetivo contra trematódeos do gênero *Schistosoma*.

O **nitroscanato** é comercializado para tratamento de infecções causadas por nematelmintos e cestódios comuns de cães. Embora efetivo em gatos, seu uso nesta espécie é contraindicado devido às reações colaterais adversas, inclusive paralisia posterior, inapetência e vômito.

A **emodepsida** é um composto semissintético pertencente a um novo grupo de substâncias químicas denominadas depsipectídeos. Para sua atividade, este anti-helmíntico requer um canal iônico dependente de voltagem. Os efeitos se manifestam por meio da ativação do gene *SLO-1*, que codifica um canal de cálcio e potássio de voltagem ativada. Os receptores de latrofilina também podem ser um alvo da emodepsida, em alguns parasitas. Com frequência, os efeitos são múltiplos, influenciando a alimentação, a locomoção e a postura de ovos pelo parasita, causando paralisia e morte. Isto sugere que pode ativar mais de um alvo. A emodepsida é ativa contra nematelmintos, ancilóstomos e alguns cestódios de cães e gatos.

Clorsulon é um composto sulfonamida benzeno utilizado no tratamento de infecções causadas pela forma adulta madura de trematódeos hepáticos

(*Fasciola hepatica*), em bovinos e ovinos. Não é efetivo contra estágios imaturos jovens, mas é efetivo contra trematódeos adultos ou imaturos com mais de 8 semanas de idade. Tem-se mostrado que inibe a enzima glicolítica fosfogliceromutase e o 2,3-difosfoglicerato, ocasionando supressão gradativa da motilidade e paralisia.

PROPRIEDADES DE COMPOSTOS ANTI-HELMÍNTICOS

Um anti-helmíntico ideal deve apresentar as seguintes propriedades:

- **Deve ser eficiente contra todos os estágios parasitários de uma determinada espécie.** Também, geralmente é desejável que o espectro de ação inclua membros de diferentes gêneros como, por exemplo, estrôngilos de equinos e *Parascaris equorum*. No entanto, em algumas condições, as drogas devem ser utilizadas separadamente em diferentes épocas do ano, a fim de controlar infecções por helmintos não relacionados; os tricostrongilídeos responsáveis pela ocorrência de gastrenterite parasitária em ovinos e o trematódeo hepático *Fasciola hepatica* são exemplos
- É importante que qualquer anti-helmíntico **não seja tóxico ao hospedeiro** ou que, pelo menos, tenha ampla margem de segurança. Isto é especialmente mais importante no tratamento de grupos de animais, como rebanhos de ovinos, nos quais não se consegue obter facilmente o peso corporal individual, do que no tratamento individual de animais de companhia, como gatos ou cães
- Em geral, um anti-helmíntico **deve ser rapidamente metabolizado e excretado pelo hospedeiro**; caso contrário, em animais produtores de carne e leite deve ser respeitado um longo período de carência. No entanto, em algumas condições e em determinadas classes de animais, a persistência da droga é utilizada como vantagem profilática como, por exemplo, o uso de closantel para controlar a infestação de *Haemonchus*

em ovinos

- O anti-helmíntico **deve ser facilmente administrado**; caso contrário, não são prontamente aceitos pelos proprietários; há diferentes formulações disponíveis para diferentes espécies de animais domésticos. Produtos administrados por via oral e por via injetável são amplamente utilizados em ruminantes; há disponibilidade de preparações para aplicação *pour-on* em bovinos. Também, há disponibilidade de *bolus* de anti-helmínticos para bovinos e ovinos. Formulações palatáveis fornecidas no alimento e na forma de pasta são práticas para uso em equinos; geralmente, para cães e gatos, há disponibilidade de anti-helmínticos na forma de comprimidos
- **O preço de um anti-helmíntico deve ser razoável.** Isto é de importância especial em suínos e aves domésticas, em que a margem de lucro pode ser limitada.

USO DE ANTI-HELMÍNTICO

Em geral, os anti-helmínticos são utilizados de duas maneiras: terapêuticamente, para tratamento de infecções existentes ou de surtos clínicos, ou profilaticamente, em que a época de tratamento se baseia no conhecimento da epidemiologia. Evidentemente, o uso profilático é preferível, em que a administração de uma droga em intervalos selecionados ou continuamente durante um período pode prevenir a ocorrência da doença.

Uso terapêutico

Quando o anti-helmíntico é utilizado terapêuticamente devem ser considerados os seguintes fatores:

- Se a droga não é efetiva contra todos os estágios parasitários ela deve ser efetiva contra o estágio patogênico do parasita
- O uso de anti-helmíntico deve eliminar o parasita com êxito, cessar os sinais clínicos da infecção, como diarreia e angústia respiratória; em

outras palavras, deve haver melhora clínica marcante e rápida recuperação após o tratamento.

Uso profilático

Quando os anti-helmínticos são utilizados de modo profilático devem-se considerar vários pontos:

- O custo do tratamento profilático deve ser economicamente justificável, pela maior produtividade de animais destinados à produção de alimento, ou pela prevenção da ocorrência de doença clínica ou subclínica em, por exemplo, equinos com estrogilose ou cães com dirofilariose
- O custo-benefício da profilaxia com anti-helmínticos deve ser comparado com um controle, que pode ser obtido por outros métodos, como manejo das pastagens ou, por exemplo, no caso de dictiocaulose, pela vacinação
- É desejável que o uso de anti-helmínticos não interfira no desenvolvimento de imunidade adquirida, pois há relatos de surtos da doença em rebanhos mais velhos que se encontram protegidos por medidas de controle durante seus primeiros anos
- Também, é importante que se conheça a condição de resistência ao anti-helmíntico na propriedade, bem como as estratégias de tratamento adotadas para manter uma parte da população de vermes *in refugia*
- Deve-se evitar o uso profilático prolongado de uma droga porque tal procedimento pode induzir o desenvolvimento de resistência ao anti-helmíntico.

MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO

Tradicionalmente, os anti-helmínticos têm sido administrados por via oral ou via parenteral, geralmente mediante injeção subcutânea. É comum a administração oral por meio de preparação líquida ou suspensão, ou pela inclusão da droga no alimento ou na água disponibilizada aos animais de

fazenda e pela administração na forma de comprimidos aos pequenos animais. Mais recentemente, foram introduzidas formulações na forma de pasta especial para equinos e atualmente há vários compostos que apresentam ação sistêmica quando aplicados como formulação *pour-on* ou *spot-on*, na pele. Também têm sido comercializados medicamentos para introdução diretamente no rúmen de bovinos. Há disponibilidade de diversas preparações na forma de *bolus* de liberação lenta, de uso intrarruminal, principalmente para bovinos e, em menor extensão, para ovinos. Estes são preparados de modo a liberar doses terapêuticas de anti-helmínticos em intervalos (liberação em pulso) ou em baixas doses por período prolongado (liberação sustentada); ambos impedem a instalação de populações de parasitas adultos maduros e, desse modo, limitam a contaminação de pastagens e a ocorrência de doença. Também, foi desenvolvido um dispositivo para a liberação de anti-helmíntico na água fornecida aos animais, diariamente ou em intervalos periódicos.

Combinação de produtos

Alguns produtos são comercializados para bovinos e ovinos e consistem em uma mistura de anti-helmínticos para nematelmintos, a fim de controlar nematódeos multirresistentes. Como alternativa, pode-se administrar uma combinação de uma droga para nematelminto e outra para trematódeos, mas a época de tratamento para nematelmintos ou para trematódeos, seja curativo ou profilático, frequentemente é diferente e, portanto, a necessidade desta combinação de drogas se limita a situações em que ambos os tipos de parasitas estão presentes.

Em cães, uma combinação de dois ou três anti-helmínticos com diferentes espectros de ação (contra nematelmintos, ancilóstomos, dirofilária, cestódios) tem-se mostrado útil.

Produtos ativos múltiplos

O termo “ativos múltiplos” refere-se a formulações que contêm a mistura de duas ou mais classes de diferentes anti-helmínticos, com espectro de ação similar apenas contra nematelmintos. Vários produtos ativos podem ser utilizados em ovinos ou em bovinos, na tentativa de retardar o aumento de resistência anti-helmíntica nas condições em que a prevalência de parasitas resistentes se encontra em baixo nível. A administração de combinações de anti-helmínticos com espectro de ação similar e com diferentes mecanismos de ação e sobrevida tem sido sugerida como uma maneira de retardar, potencialmente, o desenvolvimento de sobrevida ao anti-helmíntico. Os ativos múltiplos estão disponíveis para comercialização em vários países, como Austrália e Nova Zelândia, e incluem ativos duplos ou mesmo ativos triplos.

Há duas principais justificativas para o uso de ativos múltiplos: (I) possibilitar o controle efetivo de nematódeos quando há resistência a uma única ou a múltiplas drogas; e (II) reduzir o desenvolvimento de sobrevida ao anti-helmíntico às classes dos anti-helmínticos componentes. A base racional para utilizar formulações de ativos múltiplos para retardar o crescimento da resistência foi inicialmente baseada na pesquisa de sobrevida a inseticidas. Os resultados de vários estudos de modelos com inseticida sugeriram que os ativos múltiplos sempre eram mais efetivos no retardamento do desenvolvimento de resistência do que o uso dos mesmos ativos em diferentes padrões de rotação (alternando o uso de diferentes classes de produtos químicos) ou sequencialmente (em que uma classe de composto químico é utilizada exclusivamente, até o crescimento da sobrevida; em seguida, este é substituído por uma classe diferente de composto químico), contanto que satisfaça algumas condições.

Interações farmacodinâmicas potenciais entre anti-helmínticos administrados simultaneamente incluem neutralidade, antagonismo, efeito cumulativo e sinergia. Ocorre efeito aditivo quando a combinação de duas drogas é igual à soma de suas atividades independentes, mensuradas

separadamente. Por exemplo, se os produtos ativos administrados simultaneamente apresentam modos de ação e mecanismos de resistência independentes, os nematódeos que sobrevivem a uma droga são mortos pela outra, desde que não sejam multirresistentes. A eficácia esperada de uma formulação anti-helmíntica ativa múltipla pode se aproximar do seguinte: se dois anti-helmínticos têm eficácias a e b , respectivamente, em que a eficácia é expressa como quantidade de vermes mortos, a eficácia esperada da combinação das drogas, supondo os efeitos aditivos dos anti-helmínticos, é dada pela equação:

$$\text{Eficácia (A+B)} = \{1 - [(1-a)(1-b)]\} \times 100$$

O uso de múltiplas formulações ativas no controle de resistência não é uma panaceia e, como acontece com todos os produtos anti-helmínticos, o benefício máximo é notado quando são introduzidos antes que ocorra sobrevida e quando são utilizados de acordo com as normas para controle parasitário sustentável.

ANTIPROTOZOÁRIOS

Diferentemente de outros medicamentos antiparasitários, para os quais poucas classes de estruturas químicas apresentam um amplo espectro de ação biológica, nota-se atividade antiprotozoária em uma ampla variedade de classes de compostos químicos, cada uma das quais possui apenas um estreito espectro de ação. A classificação dos compostos antiprotozoários é complexa e, para o propósito deste capítulo, estes são divididos em oito grupos principais; cada um deles pode ser subdividido, adicionalmente, com base em suas similaridades estruturais.

ANTIPROTOZOÁRIOS E SEU MODO DE AÇÃO

Antimoniais e arsenicais

Antimoniais contêm o metal antimônio, do grupo V, e têm sido amplamente

utilizados no tratamento de leishmaniose. Os antimônios inibem seletivamente as enzimas necessárias para a oxidação glicolítica e de ácidos graxos em amastigotas teciduais encontrados no interior de macrófagos.

Tártaro emético (tártaro potássico de antimônio) foi o primeiro antimonial utilizado para esta finalidade, em casos de leishmaniose humana. Também, foi empregado no tratamento de infecções causadas por *Trypanosoma congolense congolense* e *Trypanosoma vivax vivax*, em bovinos, e de infecções por *Trypanosoma brucei evansi*, em camelos. Sua injeção extravascular causa necrose grave e tais compostos apresentam um estreito índice quimioterápico, resultando em cerca de 6% de mortalidade durante o tratamento de rotina.

Os compostos antimoniais pentavalentes **antimoniato de meglumina (Glucantima** ou antimoniato de *N*-metilglucamina), **gliconato de antimônio sódico** e **estibogliconato de sódio (Pentostam)** são as drogas de primeira linha para o tratamento de leishmaniose humana e são os principais antimoniais utilizados no tratamento de leishmaniose canina. É difícil a identificação precisa da estrutura química destas drogas. É conhecida a tolerância medicamentosa aos antimoniais, nos casos de leishmaniose humana e canina, e pode haver considerável taxa de falha de tratamento e de recidivas. Estas drogas podem causar efeitos tóxicos marcantes, como artralgia, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade; raramente provocam morte súbita. Os antimoniais são administrados por meio de infiltração no interior da lesão, no caso de ferida cutânea única simples, ou mediante injeção intramuscular, em todos os casos em que há envolvimento sistêmico. O antimônio é rapidamente excretado do corpo, de modo que há necessidade de administração diária durante cada curso do tratamento. Relata-se que a administração simultânea de antimoniato de meglumina e de alupurinol mantém os cães em remissão clínica.

Arsenicais são ésteres ou sais do ácido arsênico com benzeno substituído e têm sido utilizados no tratamento de tripanossomíase (**triparsamida,**

melarsomina) e de coccidiose (**ácido arsenílico, roxarsona**). A **melarsomina** é efetiva contra tripanossomos do grupo *T. brucei* (*T. b. evansi*). A **roxarsona** foi utilizada principalmente como promotor de crescimento, mas mostrou alguma atividade contra *Eimeria tenella* e *E. brunetti*, em galinhas, quando utilizada sozinha ou em associação com nitromida ou dinitolmida. Os arsenicais apresentam baixo índice de segurança e têm sido substituídos por compostos comparativamente menos tóxicos.

Aromáticos substituídos

Amidinas e diamidinas

A **pentamidina** tem o maior espectro de ação do grupo, sendo efetiva contra *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Babesia* e *Pneumocystis*, sendo utilizada principalmente em medicina humana. A **estilbamidina** tem sido utilizada no tratamento de leishmaniose. A **amicarbalida** é efetiva contra *Babesia* e o **aceturato de diminazeno** é efetivo contra *Babesia* e *Trypanosoma*. Sabe-se muito pouco sobre o modo de ação desta classe de compostos. A atividade antiparasitária pode estar relacionada com a interferência na glicólise aeróbica, bem como na síntese do DNA do parasita.

O **diminazeno** é muito efetivo contra babesiose, em bovinos, ovinos, suínos, equinos e cães, embora as pequenas espécies de *Babesia* geralmente sejam mais refratárias ao tratamento do que as grandes espécies. Parece haver ampla variação na tolerância individual dos animais ao medicamento; na dose recomendada é bem tolerado pelos equinos, embora doses maiores possam ocasionar graves efeitos colaterais. Vários protocolos de tratamento são utilizados no tratamento de babesiose em bovinos, equinos e cães. Na maioria dos casos, a dose recomendada é administrada de modo fracionado; para eliminar a infecção por *Babesia* spp. em equinos utiliza-se, por exemplo, 5 mg/kg, duas vezes, em intervalo de 24 h; ou 1,75 mg/kg, duas vezes, em intervalo de 24 h, a fim de reduzir ou evitar os efeitos colaterais neurotóxicos

em equinos (letargia, incoordenação e convulsões) e cães (ataxia, opistótono, nistagmo, rigidez do ligamento extensor, coma e mesmo morte). Pode ocorrer reação local em bovinos; em equinos, pode haver desprendimento da pele e formação de abscesso após a injeção. Em camelos é possível a morte do animal quando se utiliza a dose recomendada.

Diminazeno também é efetivo contra infecções causadas por *T. c. congolense* e *T. v. vivax*, mas é menos efetivo contra infecções por *T. b. brucei* e *T. b. evansi* e não é efetivo contra *T. c. simiae*. O uso disseminado pode induzir o surgimento de cepas de *T. v. vivax* e *T. c. congolense* resistentes ao diminazeno. Como regra, as cepas resistentes ao diminazeno são suscetíveis ao isometamídio. Os tripanossomos resistentes a outras drogas (exceto à quinapiramina) comumente são suscetíveis ao diminazeno.

A **fenamidina** é utilizada no tratamento de babesiose canina e equina e, também, tem sido utilizada nas infecções por *Babesia bigemina* em bovinos. Pode haver recidivas frequentes das infecções por *B. gibsoni* em cães. O modo de ação da droga não é conhecido, mas pode ser similar àquele da pentamidina e do diminazeno.

Arilamidas e derivados da ureia

Nitolmida e **dinitolmida** são arilamidas (nitrobenzamidas) utilizadas como coccidiostáticos em aves domésticas e parecem agir em merontes de primeira geração; são efetivas nas infecções causadas por *Eimeria tenella* e *E. necatrix*; entretanto, apresentam eficácia limitada contra *E. acervulina*. Ambas as drogas têm sido utilizadas em combinação com roxarsona, como coccidiostáticas, adicionadas ao alimento de frangos.

A **nicarbazina** (fenilureia) também é utilizada como coccidiostático, para o controle de coccidiose em galinhas e perus, em programa terapêutico rotativo (apenas na ração de iniciação), geralmente no inverno, e por esta razão a resistência dos coccídios à nicarbazina não tem sido disseminada. Também, é utilizada em combinação com a narasina, pois ocorre sinergismo

quando associada a ionóforos. Atua nos merontes de segunda geração, comprometendo a formação de oocistos e possibilitando que as aves tratadas desenvolvam imunidade contra os coccídios. Pode ocasionar problemas em decorrência dos efeitos colaterais, já que pode induzir maior sensibilidade ao estresse pelo calor durante o verão, o que resulta na redução do crescimento e morte de frangos jovens. A droga não deve ser fornecida a galinhas poedeiras em razão dos efeitos colaterais tóxicos (redução da capacidade de chocar, interrupção da postura).

Dipropionato de imidocarb é uma fenilureia; é a droga de escolha para o tratamento de babesiose em bovinos, equinos e cães. Parece atuar diretamente no parasita, provocando alteração em sua morfologia; é efetivo no tratamento e na prevenção, sem interferir no desenvolvimento de imunidade.

Etopabato é uma arilamida com modo de ação similar àquele das sulfonamidas, atuando como agonista do ácido *para*-aminobenzoico (PABA), impedindo o uso de PABA na síntese de aminoácidos e de DNA. Tem sido administrado em combinação com o amprólio, a fim de obter um espectro de ação mais amplo na profilaxia e tratamento de coccidiose em galinhas e perus. No caso de coccidiose em galinhas, tem boa atividade inata contra *Eimeria acervulina*, é menos efetivo contra *E. maxima* e *E. brunetti* e não é efetivo contra *E. tenella*.

Durante muitos anos, o **sulfato de quinurônio** foi a droga de escolha no tratamento de babesiose bovina (*B. bigemina*, *B. bovis*, *B. divergens*); também é efetivo contra grandes espécies de *Babesia* de suínos, equinos e cães. A droga apresenta baixo índice terapêutico e pode estimular o sistema nervoso parassimpático, resultando em salivação excessiva, micção frequente ou dispneia, em decorrência da atividade anticolinesterase. O modo de ação é desconhecido.

Estes compostos apresentam modo de ação semelhante e atuam desacoplando a fosforilação oxidativa por meio da inibição das enzimas

glicerol-fosfato oxidase e glicerol-fosfato desidrogenase, que impedem a reoxidação de NADH e diminuem a síntese de ATP.

Ácidos sulfônicos

Suramina e **azul de tripano** estão entre os primeiros antiprotozoários. A **suramina** foi uma das primeiras drogas desenvolvida como antitripanossomas, sendo altamente efetiva contra tripanossomas do subgênero *Trypanozoon* (*T. b. brucei*, *T. b. evansi*, *T. equiperdum*); é a droga de escolha nas infecções por *T. b. evansi* (surra) em camelos e equinos. O medicamento inibe enzimas envolvidas no metabolismo da glicose, impedindo a reoxidação de NADH e reduzindo a síntese de ATP. Pode ser tóxica aos equinos, ocasionando edema de órgãos sexuais, lábios e pálpebras ou dor nas patas. A administração intramuscular pode provocar grave necrose no local da injeção e o emprego de subdose (< 1 g por 100 kg de peso corporal) pode tornar as cepas resistentes à suramina.

O **azul de tripano** é um corante azonaftaleno utilizado no tratamento de babesiose; foi a primeira droga específica efetiva no tratamento da infecção causada por *B. bigemina* em bovinos, mas o seu uso ocasiona carne e leite de cor azulada e tem sido amplamente substituído pelas diamidinas.

Naftoquinonas

Menoctona, **parvaquona** e **buparvaquona** são naftoquinonas com alta eficácia na infecção causada por *Theileria*. Parece que impedem o transporte de elétrons na ubiquinona. O mecanismo de toxicidade seletiva pode ser decorrência da diferença entre a ubiquinona dos parasitas e aquela dos mamíferos.

Menoctona foi a primeira droga com alta eficácia na infecção causada por *Theileria*, provocando degeneração marcante da morfologia dos macroesquizontes e supressão da parasitemia nas infecções já instaladas causadas por *Theileria parva parva* em bovinos. Atualmente seu uso foi

descontinuado.

Parvaquona é altamente efetiva contra teileriose (*Theileria p. parva* e *T. annulata*), em bovinos, quando o tratamento é realizado no estágio inicial da infecção, possibilitando o desenvolvimento de imunidade protetora sem sinais clínicos aparentes.

Buparvaquona é um análogo da parvaquona, com um grupo alquil substituído, o que torna mais lenta a degradação metabólica do composto de origem, aumentando a eficácia contra estas espécies.

Miscelânea de difenis

Robenidina é um derivado da guanidina que compromete os merontes de primeira geração em fase final de desenvolvimento e os merontes de segundo estágio de *Eimeria*. Atua como coccidiostático e coccidiocida, sendo utilizada no tratamento de coccidiose em galinhas, perus e coelhos. Apresenta amplo espectro de ação, mas em coelhos é efetiva apenas contra espécies intestinais de *Eimeria*. Acredita-se que interfira no metabolismo energético pela inibição da fosforilação da cadeia respiratória e da atividade da ATPase.

Dapsona e **acedapsona** são sulfonas efetivas contra *Plasmodium* e, geralmente, são utilizadas em produtos de combinação, apenas para tratamento de malária humana. Seu modo de ação é semelhante àquele das sulfonamidas e atuam como drogas antifolato, bloqueando a incorporação de PABA para formar ácido di-hidrofólico.

Derivados da piridina

Decoquinato e **metilbenzoquato** são 4-hidroxiquinolonas que atuam nos esporozoítas e merontes de primeira geração de *Eimeria*, interferindo no transporte de elétrons no citocromo B e no metabolismo das mitocôndrias. Hidroxiquinolinas são quase que totalmente coccidiostáticas, sendo efetivas contra esporozoítas e trofozoítas de todas as espécies de *Eimeria*. Individualmente, têm eficácia limitada em consequência da intensa e imediata

resistência à droga no campo, de modo que *Eimeria* resistente ao metilbenzoquato não pode ser controlada pela droga, em qualquer nível.

O **decoquinato** tem sido utilizado no controle de coccidiose em aves domésticas, sendo utilizado em prevenção e controle de coccidiose em bovinos e ovinos. Não deve ser administrado às fêmeas lactantes, tampouco às aves domésticas em período de postura.

Em geral, o **metilbenzoquato** é administrado em combinação com clopidol ou meticlorpindol, principalmente em programa terapêutico rotativo, de modo a se obter um espectro maior de ação para profilaxia e tratamento de coccidiose em galinhas e perus.

Iodoquinol é uma 4-hidroxiquinolona efetiva contra *Entamoeba*.

Quinina, cloroquina, hidroxicloroquina, primaquina e mefloquina são quinolonas utilizadas principalmente no tratamento de malária humana, inibindo os mecanismos de transporte de elétrons por inibição da síntese de pirimidina.

O **difosfato de primaquina** é efetivo contra os estágios teciduais de *Plasmodium*, mas é muito menos efetivo contra os estágios eritrocíticos. Tem-se mostrado efetivo contra *Babesia felis*, em gatos, na dose de 0,5 mg/kg, IM; todavia, dose acima de 1 mg/kg causa morte. Também, tem sido utilizado no tratamento ou prevenção de malária avícola (100 mg/kg VO).

Clopidol e meticlorpindol são piridinóis efetivos contra merontes de primeira geração, esporozoítas em latência e trofozoítas em desenvolvimento; são efetivos contra todas as espécies de *Eimeria* de galinhas, embora os problemas relacionados à resistência limitem seu uso a programa terapêutico rotativo. Ambos os compostos devem ser administrados antes ou imediatamente após a exposição; são utilizados como coccidiostáticos. O clopidol é empregado na prevenção de coccidiose em galinhas, perdizes, galinhas-d'angola, faisões e coelhos, com alto índice de segurança.

Emetina e desidroemetina são isoquinolonas efetivas contra *Entamoeba*. A **quinacrina**, derivada da acridina, é efetiva contra *Plasmodium* e *Giardia*.

O cloridrato de **acriflavina** é efetivo contra *Babesia bigemina* e outras grandes espécies de *Babesia*.

Derivados da pirimidina

O **amprólio** é estruturalmente semelhante à tiamina (vitamina B₁) e um antagonista competitivo da tiamina. Em razão da necessidade relativamente alta de tiamina das células de coccídios em fase de rápida multiplicação, comparativamente à maioria das células do hospedeiro, a droga apresenta uma alta margem de segurança. O amprólio atua nos merontes de primeira geração, impedindo a diferenciação em merozoítas; contudo, é pouco efetivo contra algumas espécies de *Eimeria*. Com frequência, é utilizada em associação com etopabato, mas em vários países o seu uso tem diminuído por motivos de segurança e tolerância, em animais destinados à produção de alimento. O amprólio e a combinação amprólio-etopabato têm sido utilizados como aditivos em alimentos fornecidos para galinhas, galinhas-d'angola e perus, na prevenção de coccidiose, mostrando-se efetivos contra *Eimeria tenella* e *E. necatrix* e, em menor grau, contra *E. maxima*, em galinhas, bem como contra espécies de *Eimeria* patogênicas para perus.

A combinação amprólio-etopabato tem sido associada com sulfaquinoxalina e pirimetamina, com intuito de aumentar o espectro de ação e melhorar a eficácia contra espécies de *Eimeria* resistentes ao amprólio, mas o emprego de tais combinações foi descontinuado em alguns países em razão de problemas com resíduo.

Amprólio e a combinação amprólio-etopabato têm sido utilizados no tratamento e controle de coccidiose em faisões (mas não são efetivos contra todas as espécies de *Eimeria*), cordeiros e bezerros; em porcas, no controle da doença em leitões lactentes, antes e após a parição; e em coelhos, no controle de espécies intestinais de *Eimeria*, mas não são efetivos contra coccidiose hepática em coelhos.

Pirimetamina e trimetoprima são antagonistas do folato efetivos contra

Pneumocystis; são úteis no tratamento de vários tipos de coccidiose (eimerose, toxoplasmose, sarcocistiose, neosporose), malária e infecções bacterianas. Estes compostos atuam na enzima di-hidrofolato redutase, inibindo a biossíntese de pirimidina e o metabolismo de DNA e, geralmente, são utilizados em associação com sulfonamidas de longa duração. Como antifolatos, têm efeito sinérgico na ação anticoccídeo das sulfonamidas, bloqueando a mesma via de biossíntese.

Halofuginona é uma quinazolina que compromete os merontes de primeira e segunda gerações de *Eimeria* utilizada no controle de coccidiose em galinhas e perus. A droga também tem se mostrado muito efetiva contra *Theileria* em bovinos; em alguns países está disponível para prevenção e tratamento de criptosporidiose em bezerros. Também, tem se mostrado efetiva contra sarcosporidiose aguda em caprinos e ovinos (*Sarcocystis capracanis* e *S. ovicanis*, respectivamente, na dose de 0,67 mg/kg, em 2 dias consecutivos). O índice terapêutico da halofuginona é baixo e dose excessiva pode causar diarreia intensa e caquexia.

O **alopurinol** é uma pirazolpirimidina que inibe a xantina oxidase; é utilizado sozinho ou em combinação com o antimoniato de meglumina no tratamento de leishmaniose canina.

A **aprinocida** não está mais disponível devido ao rápido surgimento de cepas resistentes; foi utilizada como aditivo alimentar para prevenção de coccidiose em frangos jovens, com um amplo espectro de ação, exceto contra *Eimeria tenella*. O composto inibe a esporulação do oocisto e pode ser coccidiostático, após curto período de medicação, ou coccidiocida, após longo período de medicação. A aprinocida atua contra coccídios, inibindo o transporte de hipoxantina.

Fenantridinas

Este grupo de compostos, que inclui **isometamídio**, **homídio** e **quinapiramina**, tem sido utilizado exclusivamente no tratamento de

tripanossomíase. Quanto ao modo de ação, parece que compromete a síntese de ácido nucleico por ligação intercalada ao DNA. Outras drogas deste grupo – **piritídio**, **cloreto de fenídio** e **brometo de dimídio** – foram substituídas em razão da alta ocorrência de toxicidade retardada, inclusive lesão hepática marcante e intensa reação no local da injeção.

Isometamídio é um híbrido sintético da porção *p*-aminobenzamidina diazotada da molécula de diminazeno ligada com cloreto de homídio. A droga é altamente efetiva nas infecções causadas por *T. v. vivax* em ruminantes e equinos, bem como nas infecções por *T. c. congolense* em ruminantes, equinos e cães. É menos efetiva nas infecções por *T. b. brucei* e *T. b. evansi* em equinos, ruminantes, camelos e cães. Em geral, a dose recomendada é bem tolerada pelos bovinos. Entretanto, a injeção intramuscular pode causar reação local intensa no local da injeção. A administração intravenosa em equinos e camelos pode evitar a reação local, mas pode causar toxicidade sistêmica (salivação, taquicardia, diarreia profusa, fraqueza de membros pélvicos e colapso, devido à liberação de histamina).

Sais de **homídio** (brometo ou cloreto) são efetivos nas infecções causadas por *T. v. vivax* em bovinos, porém não tanto nas infecções por *T. c. congolense* e *T. b. brucei*. Sua atividade protetora limitada em bovinos depende da gravidade do desafio e pode durar 3 a 5 semanas. Homídio também pode ser utilizado no tratamento de infecções por *T. v. vivax* e *T. c. congolense* em equinos e cães. O uso disseminado em bovinos resultou no surgimento de cepas de *T. c. congolense* resistentes no leste e no oeste da África. Os tripanossomos resistentes ao homídio podem ser controlados com diminazeno ou isometamídio, em dose maior. Em geral, a droga é bem tolerada quando empregada na dose recomendada e, também, em doses maiores, mas pode ser irritante no local da injeção. A aplicação intramuscular profunda reduz efetivamente a irritação local. Em equinos, é possível a ocorrência de reação intensa após a injeção intramuscular; em contrapartida,

a injeção intravenosa parece bem tolerada.

Quinapiramina é muito efetiva contra *T. c. congolense*, *T. v. vivax*, *T. b. brucei* e *T. b. evansi* e rapidamente atinge níveis terapêuticos. O alvo de ação da quinapiramina é a síntese proteica, desalojando íons magnésio (Mg^{2+}) e poliaminas dos ribossomos citoplasmáticos, induzindo extensa perda de ribossomos e condensação de DNA do cinetoplasto. A droga pode provocar reações locais e sistêmicas (salivação, agitação, tremores, diarreia e colapso) em bovinos, equinos, cães e suínos, minutos após o tratamento. A intoxicação aguda inesperada e o rápido surgimento de cepas de *T. c. congolense* resistentes à droga limita sua eficácia no tratamento de tripanossomíase bovina. No entanto, o medicamento parece ser seguro e eficiente no tratamento de surra (*T. b. evansi*), em camelos e equinos, bem como na infecção causada por *T. b. evansi* em suínos. Cepas resistentes à quinapiramina geralmente são controladas com o uso de isometamídio. A quinapiramina é efetiva contra cepas de *T. b. evansi* e *T. b. brucei* resistentes à suramina.

Triazonas

Triazonas assimétricas

Diclazurila e **clazurila** são triazonas assimétricas de amplo espectro de ação contra vários coccídios de aves e outros animais, em baixas concentrações (0,5 a 2 ppm, no alimento). A **diclazurila** apresenta potente atividade anticoccídica e foi desenvolvida como aditiva alimentar para prevenção de coccidiose em galinhas e perus. É efetiva contra o crescimento de gametócitos e merontes de primeira e segunda gerações de *Eimeria tenella* e de outras espécies patogênicas de *Eimeria* de galinhas; no entanto, os estágios de crescimento mais afetados pelo diclazurila variam em função da espécie de *Eimeria*. É muito efetiva contra todos os estágios de *E. tenella*, mas somente contra o estágio de gametócito de *E. maxima*. Em razão do desenvolvimento de resistência, com frequência a droga é utilizada em

programas terapêuticos rotativos. A diclazurila também é utilizada no tratamento de coccidiose de coelhos, mostrando alta eficácia na coccidiose hepática e intestinal e no tratamento e prevenção de coccidiose em ovinos e bovinos.

A **clazurila** tem ação apenas limitada contra alguns coccídios de galinhas, mas é muito efetiva contra coccidiose de pombos.

Triazonas simétricas

Toltrazurila é um composto triazona simétrico efetivo contra todos os estágios intracelulares de coccídios de galinhas, gansos, patos, bovinos, ovinos, caprinos e suínos. Em geral, terapêuticamente a toltrazurila é utilizada no tratamento de surtos de coccidiose. Em algumas espécies, pode ser administrada junto com a água de beber; em razão de sua longa atividade residual pode ser utilizada de modo intermitente, possibilitando o desenvolvimento de imunidade protetora.

Benzimidazóis

Na seção sobre anti-helmínticos, no início deste capítulo, há descrição minuciosa dos benzimidazóis.

Benzimidazóis como **mebendazol**, **fembendazol** e **albendazol** são efetivos nas infecções causadas por *Giardia* em humanos, animais de fazenda e cães; no entanto, em razão da ocorrência de reinfecção pode ser necessária a repetição do tratamento para eliminar o parasita.

Antibacterianos

Sulfonamidas

Sulfonamidas, como **sulfadimidina**, **sulfametoxipiridazina**, **sulfaguanidina**, **sulfaquinoxalina** e **sulfacloropirazina**, são antagonistas estruturais do ácido *para*-aminobenzoico (PABA), que é incorporado ao ácido fólico. Inibem a conversão de ácido di-hidrofólico em ácido

tetraidrofólico na etapa da di-hidropteroato-sintase. O tetraidrofolato é um importante cofator em muitas reações de transferência de carbono simples ativos, essenciais para a síntese de alguns aminoácidos, de purinas e, especialmente, de desoxitimidilato, necessário para a síntese de DNA. Com frequência, as altas doses utilizadas para fins terapêuticos causam toxicidade (síndrome hemorrágica, lesão renal e redução do crescimento).

As sulfonamidas foram os primeiros agentes anticoccídios; são efetivas contra merontes de primeiro e segundo estágios, sendo coccidiostáticas em baixas doses e coccidiocidas em doses maiores. Vários dos compostos utilizados em galinhas apresentam amplo espectro de ação contra espécies intestinais de *Eimeria*, porém eficácia apenas moderada em *E. tenella* de galinhas; entretanto, em vários países o seu uso foi descontinuado. As sulfonamidas também são utilizadas no tratamento de coccidiose em bovinos, ovinos, suínos, cães, gatos e coelhos. Quando administradas em combinação com pirimetamina e outras diaminopirimidinas, as sulfonamidas de longa ação (p. ex., sulfadoxina ou sulfametoxina) atuam como anticoccídios, antimaláricos e antibacterianos altamente efetivos.

Nitroimidazóis

Os nitroimidazóis incluem **dimetridazol**, **ornidazol**, **ronidazol**, **tinadazol**, **carnidazol** e **metronidazol**, os quais parecem interferir na síntese de RNA, e **nifursol**, que danifica os lipídios e o DNA no interior das células.

Estes compostos apresentam potente ação contra tricômonas, *Histomonas*, *Spiroucleus* e *Giardia*; foram as drogas de escolha para tais infecções em perus e aves de caça. Ronidazol, dimetridazol e nifursol foram utilizados no tratamento de infecções causadas por *Histomonas* em perus e aves de caça (faisões, perdizes); no entanto, devido à preocupação relacionada à mutagenicidade o seu uso foi suspenso em vários países. O carnidazol é empregado no tratamento de tricomoníase em pombos. Metronidazol, ornidazol e tinazol são utilizados no tratamento de giardíase e amebíase, em

humanos.

Nitrofuranos

Os nitrofuranos, que incluem **furazolidona**, **nitrofurazona** e **nitrofurantoína**, são drogas bactericidas com espectro de ação relativamente amplo e apresentam atividade coccidiostática; preocupações relativas a toxicidade e carcinogenicidade têm limitado o seu amplo uso, proibido em vários países. A **furazolidona** tem sido utilizada na prevenção e tratamento de coccidiose em galinhas, perus e suínos e no tratamento de infecções bacterianas do trato digestório e de giardíase. A **nitrofurazona** é ativa contra merontes de segunda geração, nas infecções causadas por *Eimeria tenella* e *E. necatrix* em aves domésticas; ademais, tem sido utilizada no controle de coccidiose em cordeiros e cabritos.

Ionóforos

Os ionóforos poliéteres são produtos da fermentação de *Streptomyces* ou de *Actinomadura*. Atualmente são os compostos anticoccídicos mais amplamente utilizados, principalmente no controle de coccidiose em aves domésticas. **Monensina**, **narasina**, **salinomicina**, **maduramicina** e **senduramicina** são ionóforos “monovalentes” que, preferencialmente, se ligam aos íons monovalentes sódio e potássio (Na^+ , K^+), embora também se liguem a cátions divalentes. O **lasalocid** é capaz de formar complexos com cátions divalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+}); é denominado ionóforo “divalente”. O seu efeito é destruir os gradientes iônicos através da membrana. Também, podem impedir o transporte de carboidrato do hospedeiro e, assim, privar o suprimento de carboidrato para os parasitas intracelulares.

Os ionóforos atuam nas formas livres intestinais de estágios coccídicos (esporozoítas, merozoítas e gametócitos) quando a droga entra em contato com eles no lúmen intestinal.

Estes compostos são extremamente tóxicos aos equinos. Ionóforos como

monensina, narasina e salinomicina podem causar grave retardo no desenvolvimento, quando administrados com tiamulina; ademais, a maior parte dos ionóforos pode interagir com sulfonamidas, cloranfenicol e eritromicina.

A monensina tem sido amplamente utilizada na indústria avícola, mas a tolerância a esta droga, como acontece com outros ionóforos, limita seu uso a programas terapêuticos rotativos. É efetiva contra coccídios de bovinos, ovinos e coelhos, quando utilizada como profilático no alimento.

Narasina é administrada em combinação com a nicarbazina, a fim de melhorar o controle de coccidiose e a combinação das drogas pode ser utilizada na fase de dieta inicial de um programa terapêutico rotativo, seguido de um ionóforo diferente na fase de crescimento-terminação.

A salinomicina tem amplo espectro de ação e melhor atividade contra *Eimeria tenella* e *E. acervulina*, inclusive espécies de *Eimeria* tolerantes à droga no campo, comparativamente a outros ionóforos relacionados. Em perus, pode causar grave toxicidade com redução do crescimento, excitação, paralisia de cabeça e membros e morte, se o alimento contendo doses recomendadas ou doses menores for fornecido por longo tempo.

O lasalocid pode alterar a excreção de água em aves tratadas com eletrólitos na dieta, uma vez que a cama úmida pode ser um problema quando se utiliza maior concentração do medicamento. Na concentração de 75 ppm a eficácia contra *E. tenella* é boa, mas insuficiente contra *E. acervulina*. No campo, o lasalocid pode melhorar o controle de coccidiose quando as cepas de *E. tenella* mostram tolerância a outros ionóforos.

Antibióticos macrolídios e lincosamidas

Este grupo de compostos é melhor conhecido e mais amplamente utilizado no tratamento de infecções bacterianas e fúngicas. O modo de ação parece ser a inibição da síntese proteica. A **espiramicina** inibe a síntese proteica por inibição da translocação do peptidil-tRNA. Tem sido utilizada no tratamento

de infecções causadas por *Toxoplasma*. A **clindamicina** é uma lincosamida de modo de ação similar e tem sido utilizada no tratamento de infecções causadas por *Plasmodium*, *Babesia* e *Toxoplasma*. É considerada o antiparasitário de escolha para o tratamento de toxoplasmose clínica, em gatos e cães.

A **anfotericina B** é um antibiótico macrolídeo poliênico utilizado, principalmente, como antifúngico; contudo, também é utilizado como droga de segunda linha no tratamento de infecção causada por *Leishmania*. O medicamento é extremamente nefrotóxico, mas foram desenvolvidas formulações lipídicas e lipossômicas unilamelares menos tóxicas.

Antibióticos aminoglicosídeos

Os antibióticos aminoglicosídeos são bactericidas amplamente utilizados no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas. Os aminoglicosídeos não são absorvidos no intestino e o tratamento por esta via é reservado às infecções gastrintestinais. A **paromomicina** é efetiva contra *Entamoeba*, *Giardia*, *Balantidium* e *Leishmania*.

Antibióticos do grupo das tetraciclinas

As tetraciclinas são antibacterianos de amplo espectro, efetivos contra uma variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas, bem como contra riquetsias (*Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*), *Mycoplasma* e *Chlamydia*. Acredita-se que o modo de ação envolva a inibição de síntese proteica.

Oxitetraciclina, **tetraciclina** e **clortetraciclina** apresentam propriedades similares e podem ser administradas por via oral ou IM. **Doxiciclina** é mais lipofílica do que as demais tetraciclinas; é melhor absorvida VO e penetra melhor no pulmão e no líquido cerebrospinal. Drogas deste grupo apresentam a mais ampla atividade antiprotozoária e têm sido utilizadas no tratamento de infecções causadas por *Plasmodium*, *Balantidium*, *Theileria* e *Entamoeba*. A oxitetraciclina tem se mostrado efetiva no controle de

infecções ativas por *Babesia divergens* em bovinos, mediante administração contínua de 20 mg/kg a cada 4 dias.

USO DE ANTIPROTOZOÁRIOS

O uso de antiprotozoários, como agentes terapêuticos ou profiláticos, é semelhante àquele mencionado para anti-helmínticos (Tabela 5.2).

MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO

Os anticoccídicos utilizados no controle de coccídios intestinais, em especial aqueles do gênero *Eimeria*, são administrados principalmente junto com alimento. Na indústria avícola é comum o emprego de anticoccídicos no alimento fornecido a frangos jovens, continuamente, até pouco antes do abate. No grupo de reposição de poedeiras, as frangas são medicadas continuamente até o início da postura. O uso contínuo de anticoccídicos pode ocasionar falha de tratamento em razão da resistência à droga; em consequência, vários programas terapêuticos rotativos foram desenvolvidos pela indústria avícola, a fim de reduzir ou evitar este problema.

Em geral, os antiprotozoários são utilizados de duas maneiras: terapêuticamente, no tratamento de infecções existentes ou de surtos clínicos, ou profilaticamente, em que o momento do tratamento se baseia no conhecimento da epidemiologia. Evidentemente, o uso profilático é preferível visto que a administração de uma droga em determinados intervalos ou continuamente durante um período pode prevenir a ocorrência de doença.

Tabela 5.2 Drogas tripanocidas.

Nome genérico	Dose (mg/kg)	Via	Comentários
Sumarina	10	IV	Utilizada principalmente contra <i>T. evansi</i> , em camelos. Alguma atividade contra <i>T. brucei</i> , em camelos, e

			contra <i>T. equiperdum</i> , em equinos
Aceturato de diminazeno	3,5 a 7	IM	Utilizado principalmente contra <i>T. vivax</i> , <i>T. congolense</i> e <i>T. brucei</i> , em bovinos e pequenos ruminantes
Brometo de homídio	1	IM	Utilizado principalmente contra <i>T. vivax</i> , <i>T. congolense</i> e <i>T. brucei</i> , em bovinos e pequenos ruminantes. Deve ser dissolvido em água quente. Potencialmente carcinogênico
Cloreto de homídio	1	IM	Utilizado principalmente contra <i>T. vivax</i> , <i>T. congolense</i> e <i>T. brucei</i> , em bovinos e pequenos ruminantes; é solúvel em água fria
Metilsulfato de quipiramina	5	SC	Efetivo contra <i>T. vivax</i> , <i>T. congolense</i> e <i>T. brucei</i> , em bovinos. Atualmente é utilizado, em especial, contra <i>T. evansi</i> e <i>T. brucei</i> , em camelos e cavalos; é efetivo contra <i>T. equiperdum</i> , em cavalos
Cloreto de isometamídio	0,25 a 0,5	IM	Utilizado principalmente em bovinos (<i>T. vivax</i> , <i>T. congolense</i>), em doses menores como curativo e em doses maiores como profilático. Também contém homídio e, portanto, é considerado uma droga potencialmente carcinogênica

A maior parte dos demais antiprotozoários, particularmente aqueles utilizados nas infecções por hemoprotozoários, é administrada por via parenteral, mediante injeção subcutânea ou intramuscular (p. ex., veja [Tabela 5.2](#), Drogas tripanocidas).

Nem todos os tripanocidas estão disponíveis em todos os países e, também, não há garantia de que a produção de todos ou alguns deles continue, por motivos econômicos.

ECTOPARASITICIDAS (INSETICIDAS/ACARICIDAS)

Em animais, o controle de ectoparasitas, inclusive de pulgas, piolhos, carrapatos, ácaros-da-sarna, moscas-do-berne e moscas que causam incômodo aos animais, praticamente se baseia no uso de produtos químicos. Há um vasto mercado mundial destas substâncias químicas, com consumo crescente de produtos destinados ao controle de pulgas em animais de companhia.

ECTOPARASITICIDAS E SEU MODO DE AÇÃO

Três principais grupos de produtos químicos são utilizados como a base para os ectoparasiticidas comuns: os organoclorados, os organofosforados e os piretroides sintéticos. Outros grupos, também utilizados, incluem os carbamatos (principalmente em aves domésticas), as formamidinas, as triazinas, os benzilbenzoatos e os produtos vegetais naturais, como a piretrina. Avermectinas e milbemicinas também têm mostrado alta atividade contra uma variedade de ectoparasitas e estes são cada vez mais utilizados no controle de ectoparasitas como, por exemplo, sarna em ovinos, bovinos e suínos. Também, há compostos que interferem no crescimento e desenvolvimento de insetos. Com base em seu modo de ação, podem ser classificados como inibidores quitinosos, inibidores da síntese quitinosa e análogos do hormônio juvenil. Os reguladores do crescimento de insetos (RCI) são amplamente utilizados no controle de pulgas em animais domésticos de estimação e no controle de moscas-varejeiras em ovinos, mas seu emprego é limitado em outras espécies de hospedeiro. Por exemplo, o lufenuron impede a formação quitinosa nas larvas de pulgas e a ciromazina compromete a regulação do crescimento em larvas de mosca-varejeira em ovinos.

Organoclorados

Atualmente, o uso de organoclorados é proibido em vários países, em razão de segurança para humanos e para o ambiente. Os organoclorados são incluídos em três principais grupos:

- *Derivados do etano clorado.* Incluem DDT (diclorodifeniltricloroetano), DDE (diclorodifenildicloroetano) e DDD (dicofol, metoxiclor). Os etanos clorados inibem a condutância de sódio ao longo das fibras nervosas sensitivas e motoras por manter abertos os canais de sódio, resultando no retardo da repolarização da membrana do axônio. Esta condição torna o nervo vulnerável a descargas repetitivas decorrentes de pequenos estímulos que normalmente causariam um potencial de ação em um neurônio totalmente repolarizado
- *Ciclodienos.* Os ciclodienos incluem clordano, aldrin, dieldrina, heptaclor, endrina e tozafeno. Parece que apresentam, no mínimo, dois modos de ação: inibição do fluxo de Cl^- estimulado por GABA e interferência no fluxo do íon cálcio (Ca^{2+}). O potencial pós-sináptico inibitório resultante induz um estado de despolarização parcial da membrana pós-sináptica e vulnerabilidade a descargas repetidas
- *Hexaclorocicloexanos.* Incluem hexacloreto de benzeno (BHC) e seu isômero gama, lindano. O modo de ação é semelhante àquele dos ciclodienos, ou seja, a droga se liga à picrotoxina lateral do receptor de GABA, resultando na inibição do fluxo de Cl^- dependente do GABA, ao neurônio.

DDT e BHC foram extensivamente utilizados para o controle de ataque de moscas, mas subsequentemente foram substituídos, em vários países, por compostos ciclodienos mais efetivos, como dieldrina e aldrin. O DDT e o lindano (BHC) foram amplamente utilizados em formulações de imersão para o controle de sarna em ovinos, mas os organofosforados e os piretroides sintéticos praticamente os substituíram. Têm a vantagem de que o efeito da droga persiste por um tempo mais longo na pelagem ou na lã do animal;

contudo, a desvantagem, pelo menos nos animais destinados à produção de alimento, é que persistem nos tecidos do animal. Caso ocorra toxicidade, os sinais são aqueles de estimulação do sistema nervoso central (SNC), com hipersensibilidade, seguida de espasmos musculares que progridem para convulsões.

Organofosforados

Os organofosforados incluem grande número de compostos, dos quais clorfenvinfós, cumafós, crotoxfós, crufomato, citioato, diazinon, diclofention, diclorvós, fention, iodofenfós, malation, fosmet, propetanfós, ronel, tetraclorvinfós e triclorfon são os mais comumente utilizados. Estes compostos podem persistir na pelagem ou na lã dos animais por períodos razoáveis, mas o tempo de permanência de resíduos nos tecidos animais é curto. Alguns são capazes de agir sistemicamente, administrados por via parenteral, oral ou na forma de *pour-on*, mas os teores sanguíneos efetivos destes compostos são mantidos por apenas 24 h. Os organofosforados inibem a colinesterase; caso ocorra intoxicação aguda, os sinais clínicos são salivação, dispneia, incoordenação, tremores musculares e, às vezes, diarreia. Também, há preocupação quanto à intoxicação crônica, que pode estar associada com o uso destes compostos e a qual, acredita-se, resulte da inibição da enzima neurotóxica esterase.

Piretroides sintéticos

Os piretroides sintéticos mais comumente utilizados são **deltametrina**, **permetrina**, **cipermetrina**, **flumetrina** e **fenvalerato**. A principal utilidade destes compostos refere-se ao seu efeito repelente e como persistem bem na pelagem ou na pele, mas não nos tecidos, eles têm importância particular contra parasitas que se alimentam na superfície cutânea, como os piolhos, alguns ácaros e moscas que causam incômodo aos animais. Os piretroides atuam como neurotoxinas nos nervos sensitivos e motores do sistema

neuroendócrino e no SNC de insetos. Todos os piretroides são lipofílicos e esta propriedade os auxilia a atuar como inseticidas de contato. Alguns são capazes de repelir e “aniquilar” os insetos, ou seja, comprometem o voo e o equilíbrio sem causar paralisia total. Como os piretroides sintéticos apresentam alta afinidade pela secreção de glândulas sebáceas da pele, esta propriedade tem sido aproveitada para sua incorporação em brincos ou em tiras na cauda. Os piretroides sintéticos são razoavelmente seguros, mas caso ocorra intoxicação ela se manifesta com sinais relacionados ao sistema nervoso periférico, como hipersensibilidade e tremores musculares. Os piretroides sintéticos também são extremamente tóxicos para peixes e invertebrados aquáticos e há preocupação ambiental quanto ao seu uso.

Carbamatos

Inseticidas carbamatos são estreitamente relacionados aos organofosforados e são anticolinesterásicos; no entanto, diferentemente dos organofosforados, eles parecem induzir um bloqueio espontaneamente reversível da enzima acetilcolinesterase, sem alterá-la. Os dois principais carbamatos utilizados em medicina veterinária são **carbarila** e **propoxur**; **butocarb** e **carbanolato** também são empregados no controle de ectoparasitas em aves domésticas. O carbazil apresenta baixa toxicidade aos mamíferos, mas pode ser carcinogênico e, com frequência, é associado a outros princípios ativos. O **fenoxicarb** é utilizado no controle de pulgas e parece ter modo de ação estreitamente relacionado aos análogos do hormônio juvenil, impedindo o desenvolvimento embrionário em ovos de pulgas, o crescimento larvário e o surgimento de adultos (ver seção Reguladores do crescimento do inseto). Foram formulados produtos à base de permetrina ou clorpirifós, para uso em animais, ou na forma concentrada líquida, para o controle de pulgas no ambiente.

Avermectinas/milbemicinas

São efetivas, em doses muito baixas, contra alguns ectoparasitas, quando administradas por via parenteral e mediante aplicação *pour-on*. São particularmente efetivas contra ectoparasitas com estágios teciduais, como bernes, miíases e ácaros; ademais, apresentam boa atividade contra parasitas hematófagos, como piolhos e carrapatos de um único hospedeiro. Como mencionado para nematódeos, acredita-se que interfiram na função celular por ação direta nos canais de Cl⁻. Apresentam margem de segurança muito ampla. Algumas avermectinas têm efeito residual marcante e uma única administração parenteral é efetiva contra piolhos ou ácaros, que surgem dos ovos, 3 a 4 semanas depois.

A **selamectina** tem alta atividade contra pulgas de gatos e cães (*Ctenocephalides*) e impede a infestação de pulgas em cães e gatos durante um período de 30 dias. É segura e efetiva no controle de infestações por ácaros (*Otodectes*, *Sarcoptes*) e carrapatos (*Rhipicephalus*).

Formamidinas

O principal composto deste grupo é o **amitraz**, que atua em locais receptores de octopamina dos ectoparasitas, resultando em hiperexcitabilidade neuronal e morte. Encontra-se disponível na forma de *spray* ou como solução para banho de imersão, para uso contra ácaros, piolhos e carrapatos, em rebanhos domésticos. Em bovinos, por exemplo, tem sido amplamente utilizado como preparação para imersão, aspersão ou uso *pour-on*, no controle de espécies de carrapatos de único hospedeiro e de hospedeiros múltiplos. Em banhos de imersão, pode ser estabilizado pela adição de hidróxido de cálcio e mantido por método de reabastecimento padrão, no controle de rotina de carrapatos. Um método alternativo é o emprego de formulação para reabastecimento total, por meio do qual o tanque de imersão é reabastecido com concentração total de amitraz, em intervalos semanais, antes do uso. O amitraz também tem se mostrado capaz de desprender os carrapatos aderidos ao animal. Tem-se mostrado efetivo no controle de piolhos e ácaros, em suínos, e de sarna

psorótica em ovinos.

Aos pequenos animais, o amitraz está disponível para uso tópico, para o tratamento e controle de carrapatos e para demodicose canina (*Demodex*) e sarna sarcóptica (*Sarcoptes*). O amitraz é contraindicado aos equinos e às gatas e cadelas prenhes ou lactantes, embora tenha sido utilizado em baixa concentração no tratamento de demodicose felina. O amitraz também está disponível na forma de coleira, para controle de carrapatos em cães.

Fenilpirazóis

Fipronil é um composto fenilpirazol que bloqueia a transmissão de sinais pelo neurotransmissor inibidor GABA, presente nos insetos. O composto se liga dentro do canal de Cl^- e, conseqüentemente, inibe o fluxo de íons Cl^- na célula nervosa, resultando em hiperexcitabilidade do sistema nervoso do inseto. O fipronil é utilizado no mundo todo para o tratamento e controle de infestações por pulgas e carrapatos em cães e gatos e relata-se atividade contra ácaros-da-sarna (*Sarcoptes*), ácaros de orelha (*Otodectes*), ácaros de forragem (*Trombicula*, *Cheyletiella*) e piolhos de cães (*Trichodectes*). É altamente lipofílico e se difunde nas glândulas sebáceas dos folículos pilosos que, então, atuam como reservatório da droga, propiciando uma longa atividade residual. Luz solar, imersão em água e banho não interferem significativamente na ação de produtos que contêm este composto. Há evidência de que o fipronil apresenta um efeito aniquilador no parasita extremamente rápido, antes que as pulgas tenham tempo de se alimentar e, assim, pode ser especialmente útil nos casos de dermatite alérgica à pulga.

Nitroguanidinas e espinosinas

Imidacloprid é um inseticida cloronicotínil, um derivado clorado da nicotina sintética. Especificamente, se liga aos receptores de acetilcolina nicotínicos do SNC dos insetos, inibindo a transmissão colinérgica e resultando em paralisia e morte. Este modo de ação é o mesmo daquele da nicotina, que foi

utilizada como inseticida natural durante séculos. Acredita-se que a toxicidade seletiva favorável do imidacloprid se deva ao fato de que parece se ligar apenas aos receptores de acetilcolina dos insetos, não atuando neste tipo de receptores em mamíferos. Sua atividade parece se limitar, principalmente, aos insetos parasitas e está disponível como produto de uso *spot-on* em vários países, para cães e gatos, no controle de pulgas adultas, propiciando proteção contra nova infestação por até 4 a 5 semanas.

Spinosad é um produto de fermentação do actinomiceto de solo *Saccharopolyspora spinosa*; foi desenvolvido em alguns países para uso em ovinos, no controle de ataques de moscas-varejeiras e piolhos.

Oxadiazinas

Indoxacarb é um pró-inseticida que requer ativação biológica ou metabólica no inseto hospedeiro-alvo para originar um metabólito inseticida ativo. O metabólito ativo induz à hiperpolarização irreversível da membrana da célula nervosa do inseto, pela ligação aos canais de Na^+ dependentes de voltagem, com comprometimento da função nervosa do inseto, interrupção da alimentação, paralisia e morte de insetos suscetíveis. O indoxacarb é utilizado no controle de pulgas, em cães e gatos.

Isoxazolininas

Afoxolaner e **fluralaner** são isoxazóis, uma nova classe de inseticidas; atuam como agonistas não competitivos do receptor GABA, ligando-se aos canais de Cl^- das células nervosas e musculares dos parasitas-alvo. Afoxolaner e fluralaner são administrados por via oral e utilizados no controle de pulgas e carrapatos, em cães.

Reguladores do crescimento do inseto

Vários reguladores do crescimento do inseto (RCI) são utilizados em todo o mundo e representam uma categoria relativamente nova de compostos

utilizados no controle de insetos. Constituem um grupo de compostos químicos que não matam, diretamente, o parasita-alvo, mas interferem com o seu crescimento e desenvolvimento. Os RCI atuam principalmente nos estágios imaturos do parasita e, assim, geralmente não são apropriados para o rápido controle de populações de parasitas adultos já estabelecidas. Nas regiões em que os parasitas mostram evidente padrão sazonal, os RCI podem ser utilizados antes de qualquer desafio previsto, como medida preventiva.

Com base em seu modo de ação, podem ser classificados em inibidores da síntese quitinosa (ureias benzoilfenílicas), inibidores quitinosos (derivados de triazina/pirimidina) e análogos do hormônio juvenil. Os RCI são amplamente utilizados no controle de pulgas, em animais de estimação domésticos, e no controle de moscas-varejeiras, em ovinos; todavia, o seu uso é limitado em outras espécies de hospedeiros.

Ureias benzoilfenílicas

As ureias benzoilfenílicas (**diflubenzuron**, **flufenoxuron**, **fluaxuron**, **lufenuron** e **triflumuron**) são inibidores quitinosos, dos quais vários foram introduzidos para o controle de ectoparasitas de importância veterinária. A quitina é um aminopolissacarídeo complexo e importante componente da cutícula dos insetos. Durante cada muda deve ser novamente formada pela polimerização de moléculas de açúcar individuais. As moléculas quitinosas, juntamente com proteínas, se agregam em cadeias, as quais, por sua vez, se agrupam em microfibrilas. O modo preciso de ação das ureias benzoilfenílicas não está totalmente esclarecido. Elas inibem a síntese quitinosa, mas não interferem na atividade da enzima quitinasintetase; sugere-se que comprometam o agrupamento das cadeias quitinosas nas microfibrilas. Quando os estágios imaturos dos insetos são expostos a estes compostos eles não são capazes de completar a ecdise e, em consequência, morrem durante o processo de muda. Parece que as ureias benzofenílicas também apresentam um efeito transovariano. As fêmeas de insetos adultas

expostas produzem ovos nos quais o composto é incorporado aos nutrientes dos ovos. O desenvolvimento dos ovos prossegue normalmente, mas a larva recém-desenvolvida não é capaz de eclodir. Ureias benzoilfenílicas apresentam amplo espectro de ação contra insetos, mas têm eficácia relativamente baixa contra carrapatos e ácaros. A exceção é o fluazuron, que apresenta maior atividade contra carrapatos e algumas espécies de ácaros.

As ureias benzoilfenílicas são moléculas altamente lipofílicas e, quando administradas ao hospedeiro, se acumulam na gordura corporal, de onde são lentamente liberadas para a corrente sanguínea e excretadas de forma praticamente inalterada.

Diflubenzuron e **flufenoxuron** são utilizados na prevenção de ataque de moscas-varejeiras em ovinos. O diflubenzuron está disponível em alguns países como um concentrado emulsificante para uso como imersão ou aspersão. É mais efetivo contra larvas de primeiro estágio do que contra aquelas de segundo e terceiro estágios e, portanto, recomendado como preventivo, propiciando 12 a 14 semanas de proteção. Também, pode atuar no controle de vários insetos nocivos, como moscas-tsé-tsé. Em alguns países, o fluazuron está disponível para uso em bovinos, como inibidor do desenvolvimento de carrapatos. Quando aplicado na forma *pour-on* propicia proteção de longa duração contra carrapato de único hospedeiro *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

Lufenuron é administrado por via oral; é utilizado no controle de pulgas de cães e gatos. A droga se acumula no tecido adiposo e, em seguida, é lentamente liberada. As pulgas absorvem a droga do sangue e transferem para os seus ovos, os quais não são viáveis depois de 24 h da administração da droga. A formação de estruturas quitinosas da larva é bloqueada e, por isso, inibe o crescimento de larvas de pulgas e possibilita o controle da população de pulgas no ambiente. A administração oral da droga deve ser feita no alimento, possibilitando tempo suficiente para a absorção estomacal. O tratamento injetável é realizado em intervalos de 6 meses, enquanto o

tratamento oral é feito uma vez por mês, durante o verão, iniciando 2 meses antes que as pulgas se tornem ativas. Como o lufenuron não é efetivo contra pulgas adultas, pode ser necessário um tratamento com inseticida, caso haja infestação inicial intensa ou casos de hipersensibilidade grave.

Triflumuron é efetivo contra piolhos e pulgas, em cães.

Derivados de triazina ou pirimidina

Derivados de triazina e pirimidina são compostos estreitamente relacionados que são, também, inibidores quitinosos. Diferem de ureias benzoilfenílicas tanto quanto à estrutura química quanto ao modo de ação, pois mais parece que alteram a deposição quitinosa na cutícula do que sua síntese.

Ciromazina, um derivado de triazina, é efetiva contra larvas de moscas-varejeiras em carneiros e cordeiros, bem como contra outros dípteros, como moscas-domésticas e mosquitos. Na dose recomendada, a ciromazina apresenta atividade apenas limitada contra ataques estabelecidos e, portanto, deve ser utilizada profilaticamente, antes de ataques previstos. Em geral, as moscas-varejeiras depositam ovos na lã úmida de ovinos tratados. Embora as larvas sejam capazes de eclodir, as larvas jovens entram imediatamente em contato com a ciromazina, que impede a muda para segundo estágio. O uso *pour-on* de preparação de ciromazina tem a vantagem de que a eficácia não depende de fatores como clima, comprimento da lã e da condição da lã, úmida ou seca. Além disso, a persistência da droga é tal que é possível manter o controle por até 13 semanas após uma única aplicação *pour-on*, ou por um período maior se aplicada na forma de imersão ou aspersão.

Diciclanil, um derivado da pirimidina, é altamente efetivo contra larvas de dípteros e, em alguns países, encontra-se disponível na forma de suspensão para aplicação *pour-on* no controle de moscas-varejeiras em ovinos, propiciando até 20 semanas de proteção.

Análogos do hormônio juvenil

Os análogos do hormônio juvenil mimetizam a atividade do hormônio juvenil de ocorrência natural e impedem a transformação para o estágio adulto. Uma vez a larva totalmente desenvolvida, as enzimas presentes no sistema circulatório dos insetos destroem o hormônio juvenil endógeno e ocorre o desenvolvimento final para o estágio adulto. Os análogos do hormônio juvenil se ligam aos locais receptores do hormônio juvenil, mas, como são estruturalmente diferentes, não são destruídos pelas esterases dos insetos. Em consequência, não ocorrem metamorfose e crescimento adicional para o estágio adulto.

Metopreno é um composto terpenoide de toxicidade muito baixa aos mamíferos; simula o hormônio juvenil do inseto e é regularmente utilizado no controle de pulgas. É sensível à luz e não persiste em ambiente externo. Tem sido amplamente utilizado, com êxito, em ambientes internos e em animais de estimação, na forma de coleira, xampu, *spray* e solução para banho de imersão, bem como larvicida no alimento para o controle de moscas do chifre (*Haematobia*), em bovinos. O outro composto deste grupo, o **piriproxifeno**, é utilizado no controle de pulgas em cães e gatos.

Óleos essenciais

Há forte evidência do valor potencial de óleos essenciais no controle de uma variedade de ectoparasitas artrópodes, particularmente piolhos, ácaros e carrapatos. Óleos essenciais são misturas que contêm, aproximadamente, 20 a 80 diferentes metabólitos vegetais geralmente extraídos de plantas por meio de destilação por arraste de vapor. Estes metabólitos são moléculas voláteis de baixo peso molecular. Em geral, os óleos essenciais contêm dois ou três componentes terpenos ou terpenoides principais, que representam até 30% do óleo. Com frequência, sua eficácia é atribuída a importante(s) componente(s) do óleo, embora também haja evidência de que vários componentes do óleo possam atuar em sinergia. Isto acontece porque alguns componentes do óleo contribuem no acúmulo celular e na absorção de outros componentes tóxicos.

Todavia, o modo de ação de vários óleos essenciais ou de seus componentes é praticamente desconhecido, embora haja evidência de efeito tóxico no sistema nervoso do inseto. Tem-se demonstrado toxicidade após banho de imersão e contato físico com as superfícies tratadas e, também, após a exposição ao vapor destes óleos; este último implica que há mais neurotoxicidade do que simplesmente uma via mecânica, em seu modo de ação. No entanto, em razão da natureza volátil dos óleos essenciais, sua atividade residual pode ser breve. Relata-se algum efeito ovicida, embora não esteja claro se este resulta de neurotoxicidade ou de sufocação mecânica.

Miscelânea de compostos

Butóxido de piperonila (PBO) é um composto metilenodioxifenil amplamente utilizado como aditivo sinérgico no controle de artrópodes nocivos. É comumente utilizado como agente sinérgico com piretrinas naturais; a combinação tem um efeito inseticida muito maior do que o uso do produto natural isoladamente. O grau de potencialização do efeito inseticida está relacionado à proporção dos componentes na mistura; à medida que aumenta a quantidade de PBO, menor é a quantidade de piretrinas naturais necessária para induzir a mesma taxa de morte. A atividade inseticida de outros piretroides, particularmente de agentes debilitantes, também pode ser exacerbada pela adição de PBO. A intensificação da atividade dos piretroides sintéticos normalmente é menos intensa, mas o PBO pode ser incluído em muitas formulações. O PBO inibe o sistema enzimático microssomal de alguns artrópodes e tem se mostrado efetivo contra alguns ácaros. Além de sua baixa toxicidade aos mamíferos e de um longo registro de segurança, o PBO se degrada rapidamente no ambiente.

Vários produtos de origem natural, bem como compostos sintéticos, têm sido utilizados como repelentes de insetos. Tais compostos incluem cinerinas, piretrinas, jasmolinas (ver Piretroides), citronela, indalona, óleo de alho, MGK-264, butoxipolipropilenoglicol, **DEET** (*N,N*-dietil-meta-toluamida) e

DMP (dimetilftalato). O uso de repelentes é vantajoso, pois as autoridades reguladoras e legislativas restringem o uso de pesticidas convencionais.

MÉTODOS DE APLICAÇÃO E USO DE PESTICIDAS

Animais de fazenda

Tradicionalmente, os ectoparasiticidas têm sido aplicados na forma de pulverização, aspersão, nebulização, banho, imersão e, ocasionalmente, como isca para aprisionar insetos. No entanto, com o advento das formulações de uso *pour-on* e *spont-on* de efeito sistêmico, a administração parenteral de drogas, como avermectinas e closantel, e o uso de brinco, coleira e tira da cauda impregnados, tem-se alterado a metodologia de aplicação de produtos no controle de ectoparasitas em animais.

Métodos tradicionais

Para ser bem-sucedido, em geral, o uso de inseticidas na forma de pulverização, aspersão ou banhos requer dois ou mais tratamentos, pois mesmo com a aplicação cuidadosa é improvável que todas as partes do corpo do animal recebam a concentração apropriada destas formulações. O intervalo entre os tratamentos deve levar em conta a persistência do produto químico na pele, nos pelos ou na lã, bem como o ciclo evolutivo do parasita, pois o tratamento adicional deve ser aplicado antes que se complete outro ciclo.

Banhos de imersão ou aspersão, utilizando-se a concentração necessária de inseticida, são utilizados no controle de ácaros, piolhos e carrapatos e de alguns dípteros como moscas-varejeiras em ovinos, em todo o mundo, e em bovinos nas regiões tropicais. Esta técnica é mais bem-sucedida em ovinos, nos quais a persistência do inseticida é maior na lã, comparativamente ao pelame de bovinos. É importante ressaltar que, comumente, a concentração do inseticida na solução do banho de imersão diminui à medida que os ovinos ou bovinos são imersos e, assim, deve ser reabastecida com solução de maior

concentração do que aquela da concentração inicial, de modo que seja suficiente para manter uma concentração adequada do ingrediente ativo. Na maioria dos banhos de imersão utilizam-se compostos organofosforados e piretroides sintéticos. Apesar dos problemas quanto à segurança humana e ambiental, alguns países reintroduziram organoclorados, em razão do surgimento de resistência aos organofosforados.

O controle de insetos em rebanhos leiteiros ou em estábulos pode ser facilitado pelo uso de muitas tiras de resina impregnadas com inseticida; com frequência, para este propósito são utilizados diclorvós e triclorfon. Às vezes, são espalhadas iscas contendo ferormônios sintéticos, açúcares ou leveduras hidrolisadas, além de inseticidas, ao redor das instalações, a fim de atrair e matar os dípteros.

Aplicação pour-on, spot-on ou spray-on

Os produtos atualmente disponíveis contêm organofosforados de ação sistêmica como fention ou fosmet, avermectinas/milbemicinas ou piretroides sintéticos. São recomendados no controle de bernes e piolhos, em bovinos, e de piolhos e melofagídeos, em ovinos. Um progresso importante foi o desenvolvimento de fosmet de uso *pour-on* para o controle de sarna sarcóptica em suínos e bovinos. Um único tratamento em suínos propicia resultado muito bom e, se utilizado em porcas antes da parição, impede a transmissão aos seus leitões; em bovinos, são necessários dois tratamentos, com intervalo de 14 dias. Também, há disponibilidade de piretroides sintéticos na forma de *spray*, *pour-on* ou *spot-on* para o tratamento de infestação por piolhos e o controle de moscas picadoras e moscas que causam desconforto, em bovinos, ovinos e caprinos.

Brincos

Os brincos contêm, principalmente, piretroides sintéticos e, às vezes, organofosforados. São recomendados para proteger os bovinos contra o

ataque de moscas que causam, a eles, desconforto. Em geral, os brincos são feitos com polivinilcloreto impregnado com inseticida. Quando colocado na orelha do animal, o inseticida é liberado da superfície, dissolve-se na secreção de glândulas sebáceas da pele e, então, se espalha por todo o corpo, durante o comportamento normal de *grooming* ou de abano das orelhas e da cauda, bem como pelo contato corporal entre os bovinos. Como o inseticida se liga rapidamente à secreção sebácea do pelame do animal, o tratamento resiste à chuva; também, o brinco ou a tira da cauda continua a liberar o produto químico em quaisquer condições climáticas. Como as drogas se ligam à secreção sebácea, elas não são absorvidas pelos tecidos e, assim, não há necessidade de período de carência antes do abate, tampouco é necessário o descarte de leite. Os piretroides sintéticos comumente comercializados para este fim são cipermetrina e permetrina. Nas condições de alta população de moscas deve-se colocar um brinco em cada orelha, possivelmente associado a uma tira na cauda.

Tratamento parenteral

As avermectinas/milbemicinas e o closantel podem ser administrados por via parenteral, no controle de alguns ectoparasitas. Por exemplo, os endectocidas apresentam boa eficácia contra bernes, piolhos, diversos ácaros e, também, contra o carrapato de único hospedeiro *Boophilus*. Em alguns países tropicais, o closantel está disponível para uso contra carrapato de único hospedeiro e piolhos-sugadores.

Animais de companhia ou de estimação

Os ectoparasitas são utilizados principalmente como preparações para pulverização, aerossóis, soluções para banho/xampus, preparações de uso *spot-on* e coleiras impregnadas, enquanto outros estão disponíveis para uso oral. São utilizados principalmente no controle de pulgas, piolhos e ácaros, em cães e gatos, e de piolhos, ácaros e moscas que causam desconforto aos

animais, em equinos.

Preparações para pulverização

Estas preparações devem ser bem pulverizadas na pele ou no pelame do animal e, no caso de animais domésticos mantidos na residência, na cama. Os pós comumente utilizados contêm inseticidas à base de piretroide, com ou sem o PBO, como agente sinérgico. São particularmente úteis contra pulgas e piolhos e, em geral, recomenda-se a repetição do tratamento, a cada 2 a 3 semanas.

Aerossóis

Embora de fácil uso, alguns *sprays* mais barulhentos podem incomodar os animais de estimação. A aspersão excessiva em espaços restritos, como um cesto de gato, pode causar intoxicação. Em geral, os *sprays* disponíveis contêm piretroides e carbamatos, uma mistura de organofosforado, como diclorvós, com fenitrotiona, ou uma mistura de PBO sinérgico com organofosforado ou piretroide. Dependendo do *spray*, o frasco do aerossol deve ser mantido 15 a 30 cm distante do animal e aspergido por até 5 s, em gatos, e um pouco mais em cães. Com frequência, recomenda-se a repetição do tratamento após 7 a 14 dias; no entanto, uma única aplicação de *spray* de fipronil pode proteger por até 3 meses contra nova infestação por pulgas, em cães e gatos. O aerossol é muito efetivo contra pulgas e piolhos, mas podem ser necessários vários tratamentos para ácaros-da-sarna. Os piretroides sintéticos também estão disponíveis como solução para banho ou para uso *spot-on*, em equinos, para o controle de moscas, inclusive mosquitos-pólvora, que são responsáveis pela dermatite alérgica equina.

Há disponibilidade de aerossóis contendo o regulador de crescimento do inseto metopreno para o controle de populações de larvas de pulgas no ambiente.

Banhos

Há disponibilidade de xampus, concentrados emulsificantes, agentes umidificantes ou cremes, para o controle de pulgas, piolhos e ácaros-da-sarna. A maioria das preparações é destinada aos cães; é preciso ter cuidado quando utilizadas em gatos. Os componentes comuns são carbarila, propoxur e o organofosforado fosmet; o amitraz é particularmente útil no tratamento de sarna demodécica, em cães. As instruções para o banho devem ser rigorosamente seguidas e, quando necessário, deve-se ter o cuidado de verificar se o inseticida foi adequadamente enxaguado, no pelame. Não se deve utilizar xampu à base de organofosforado quando o cão usa coleira com inseticida.

Coleiras com inseticida

São utilizadas principalmente no controle de pulgas e contêm, como princípios ativos, organofosforados, carbamatos e piretroides sintéticos. Relata-se período de proteção de 3 a 4 meses, mas o sucesso deste método de aplicação é variável. Às vezes, surgem problemas, como dermatite de contato; ademais, deve-se ter cuidado para que os animais não recebam outros tratamentos com organofosforados. Em alguns países, além de coleiras, também há disponibilidade de medalhões impregnados com inseticida. Deve-se ter cuidado com o uso de coleiras em gatos de pelos longos e em cães Greyhound, em razão da suscetibilidade individual à intoxicação por organofosforados.

Também, têm-se disponibilizado coleiras que contêm deltametrina, para o controle de moscas picadoras, inclusive mosquito-pólvora, como uma maneira de prevenir a infecção de doenças transmissíveis, como leishmaniose.

Preparações de uso oral

Um organofosforado, o citioato, é comercializado como preparação de uso

oral. É especificamente utilizado no tratamento de sarna demodécica e de infestação por pulgas, em cães, e de infestação por pulgas em gatos; a administração diária de comprimido é recomendada como uma suplementação à aplicação tópica.

Outras preparações (spot-on)

Atualmente há disponibilidade de preparações de uso *spot-on* à base de fentiol, deltametrina, fipronil, imidocloprid, emodepsida e selamectina, para o controle de pulgas e, em alguns casos, de carrapatos, em cães e gatos. Nas criações de equinos, a infestação de piolhos e os locais de infestação por ácaro da sarna podem ser tratados topicamente, mas o problema com moscas de pastagem ou com moscas que causam desconforto aos animais persiste. Há recomendação de colocação de brinco impregnado com cipermetrina na sela ou na crina, como uma possível maneira de incorporação do piretroide sintético na secreção das glândulas sebáceas da pele.

Ectoparasitas de aves domésticas

Os carbamatos e o organofosforado malation são os mais comumente utilizados. Aves são pulverizadas, individualmente, e o inseticida é aplicado nas instalações, nos ninhos e nas caixas de excrementos. A cipermetrina está disponível para tratamento do ambiente contaminado com ácaros vermelhos de aves domésticas (*Dermanyssus*).

RESISTÊNCIA AOS PARASITICIDAS

RESISTÊNCIA AOS ANTI-HELMÍNTICOS

A resistência aos medicamentos é hereditária e, assim, doses repetidas selecionam uma quantidade cada vez maior de indivíduos resistentes. O mecanismo envolve diferenças na metabolização da droga no parasita e/ou mutações no local de ligação da droga. A prevalência e a gravidade da

resistência aos anti-helmínticos está aumentando e ocasionando perda descontrolada da produção.

Resistência aos anti-helmínticos em pequenos ruminantes

A resistência aos anti-helmínticos é mais frequentemente relatada em ovinos e caprinos (relacionada principalmente a *Haemonchus* spp. e *Trichostrongylus* spp., em regiões tropicais e subtropicais, e *Teladorsagia* e, ocasionalmente, *Cooperia* e *Nematodirus* spp., em regiões de clima temperado). Inicialmente, isto envolveu o grupo de compostos benzimidazóis (1-BZ, benzimidazóis e pró-benzimidazóis) e, em seguida, o grupo levamisol (2-LV, levamisol/morantel); mais recentemente, surgiu sobrevida às lactonas macrocíclicas (3-ML, avermectinas/milbemicinas). Esta sequência de eventos reflete a época em que estas drogas foram disponibilizadas. A gravidade e prevalência de resistência difere entre as diversas regiões geográficas e entre as diferentes espécies de helmintos e de animais hospedeiros. A sobrevida pode ser particularmente relevante em caprinos. Os maiores graus de resistência são relatados na Austrália, na América do Sul, na África do Sul, em parte do sudeste dos EUA e na Nova Zelândia. A sobrevida aos benzimidazóis, ao levamisol e a algumas lactonas macrocíclicas está disseminada e há vermes resistentes às três classes de anti-helmínticos; em alguns países, também há resistência a algumas drogas de estreito espectro de ação. Ademais, há relato de sobrevida a algumas combinações de drogas em determinado produto. Estudos recentes disponíveis sobre prevalência mostram que o nível de sobrevida a alguns anti-helmínticos tem aumentado. Uma preocupação particular atual é a ocorrência de falha anti-helmíntica total em regiões do Brasil. A situação na Europa é diferente; embora a resistência aos benzimidazóis seja alta, a sobrevida ao levamisol e às lactonas macrocíclicas ainda é comparativamente baixa. No entanto, há relatos recentes de isolados de parasitas resistentes, simultaneamente, a 1-BZ, 2-LV

e à ivermectina (3-ML), mas há apenas poucos relatos de sobrevida à moxidectina. As diferenças nas taxas de surgimento de resistência aos anti-helmínticos entre estas zonas agroclimáticas são consideradas decorrências do número de gerações de parasitas e do potencial biótico das espécies parasitas envolvidas e, também, da proporção da população total não exposta à droga (*i. e.*, deixada *in refugia*). Frequência de tratamento e subdose são consideradas as principais causas de sobrevida de *Haemonchus* e *Teladorsagia* aos benzimidazóis e ao levamisol. O período de tratamento e a presença de larva *in refugia* podem ser particularmente importantes no desenvolvimento de resistência às lactonas macrocíclicas. Atualmente, a sobrevida de trematódeos aos trematocidas é menor, embora tenha-se relatado aumento da resistência ao triclabendazol em trematódeos hepáticos (*Fasciola*), em alguns países.

Resistência dos nematódeos aos anti-helmínticos, em bovinos

Embora a resistência anti-helmíntica seja um problema menor em bovinos do que em ovinos e caprinos, relatos de sobrevida aumentaram na última década e a maior parte dos casos envolve sobrevida aos compostos macrocíclicos (3-ML). Há pouca informação para uma estimativa do problema global, pois poucos estudos foram conduzidos sobre a prevalência de resistência em bovinos. As principais espécies envolvidas na resistência aos benzimidazóis são espécies de *Cooperia*, embora em alguns casos também haja envolvimento de *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei* e espécies de *Haemonchus*. Os relatos de sobrevida às lactonas macrocíclicas envolvem principalmente espécies de *Cooperia*, nas quais a resistência a esta classe de compostos é dose-limitante. Atualmente não é comum verificar resistência ao levamisol, em bovinos. A sobrevida dos trematódeos aos trematocidas é considerada baixa e, possivelmente, surgiu em ovinos e foi transferida aos bovinos, durante o pastejo misto, em áreas comuns.

Resistência dos nematódeos aos anti-helmínticos, em equinos

A maior parte das informações é oriunda dos EUA; os estudos sobre prevalência de sobrevida são limitados. Em equinos, há relatos de alto grau de resistência aos benzimidazóis (1-BZ) e menor grau ao pirantel (2-LV) e os parasitas envolvidos são, principalmente, ciatostomíneos e *Parascaris equorum*. Há evidência recente de desenvolvimento de resistência às lactonas macrocíclicas (3-ML) em ciatostomíneos e de ocorrência cada vez maior, e disseminada, de sobrevida em *P. equorum*.

Estratégias de controle de resistência

Estudos mostraram mínima reversão à suscetibilidade em isolados homozigotos altamente selecionados, após a suspensão do uso da droga selecionada e, em consequência, uma vez presentes em criações pecuárias os vermes resistentes podem ser considerados como permanentes. Portanto, é importante detectar precocemente o surgimento de isolados resistentes. Infelizmente, o teste de redução da contagem de ovos nas fezes, *in vivo*, o teste de eclosão de ovos, *in vitro*, o teste de crescimento larvário e o teste de inibição larvária, utilizados para detectar a presença de isolados resistentes, são demorados, carecem de sensibilidade e detectam apenas parasitas resistentes quando estes representam cerca de 25% da população total. O uso de uma dose de anti-helmíntico distintiva pode aumentar a sensibilidade. Há necessidade de testes mais práticos e de normas de interpretação rigorosas, de modo a possibilitar a compreensão pelo usuário final. Testes moleculares recentes são mais sensíveis, mas atualmente estão disponíveis apenas para benzimidazóis e são utilizados principalmente em pesquisa.

A crescente gravidade e prevalência de resistência anti-helmíntica destaca a importância de estratégias de controle de resistência para o manejo de infecções causadas por nematódeos em rebanhos pecuários. Há necessidade urgente de modificação de muitas estratégias de tratamento medicamentoso

que, sabidamente, ocasionam alto nível de seleção para sobrevivência e, desse modo, preservar a eficácia de anti-helmínticos recentes, em especial as duas novas drogas utilizadas em ovinos, o monepantel (4-AD) e o derquantel (5-SI) (em combinação com abamectina 3-ML). As estratégias para retardar o desenvolvimento/transferência de resistência anti-helmíntica são discutidas nas seções sobre Tratamento, prevenção e controle de gastroenterite parasitária, nos [Capítulos 8 e 9](#), mas o conceito de *refugia* é aqui considerado.

Recentemente, o procedimento que consiste em manter uma quantidade suficiente de parasitas no ambiente, não expostos ao tratamento anti-helmíntico (o princípio de *refugia*), tem recebido mais atenção. Este princípio se baseia no conceito de que, para reduzir a pressão de seleção para resistência anti-helmíntica, quaisquer ovos de vermes resistentes que sobrevivem ao tratamento devem ser diluídos em um *pool* de larvas infectantes não resistentes. Esta estratégia reduz a contribuição relativa de parasitas resistentes às futuras populações de vermes. A aplicação do conceito de *refugia* requer algumas modificações nas estratégias de manejo utilizadas no controle de nematelmintos em rebanhos pecuários e, dependendo das condições individuais, geralmente implicam tratamento de todos os animais de um grupo ou tratamento direcionado a apenas uma parte do rebanho. Estas abordagens de tratamento objetivam estabelecer um equilíbrio entre a manutenção de larvas suficientes para permanecer não expostas ao tratamento com a droga e a consequência inevitável na *performance* de produção de uma carga parasitária maior em alguns animais.

Tratamento de todo o rebanho/grupo de animais

Nos casos em que o tratamento de todo o rebanho é inevitável, o protocolo de dosagem deve levar em conta aqueles períodos em que há mínima sobrevivência de larvas na pastagem. O tratamento dos animais nesta época impõe maior seleção para resistência anti-helmíntica. É possível retardar o tratamento estratégico para aqueles períodos da estação de pastejo, quando é

mais provável que os ovos de animais não tratados originem larvas infectantes na pastagem. Também, é possível propiciar *refugia* em um rebanho mediante a retirada dos animais da pastagem “suja” após o tratamento, durante um período que possibilita que alguns ovos de vermes que sobreviveram ao tratamento sejam diluídos. Isto pode ser conseguido mais efetivamente pela transferência de animais adultos tratados, mais resilientes, para pastagem “verminosa”, do que a transferência de animais jovens, mais suscetíveis. O tratamento direcionado também pode ser efetivo. Nesta abordagem, emprega-se uma indicação do nível de parasitismo no rebanho, como o monitoramento regular de ovos de vermes nas fezes, e todo o rebanho é tratado quando estes animais atingem um nível predeterminado. Uma redução na frequência de tratamento leva a uma condição de *refugia* benéfica, particularmente quando os animais ficam expostos a contato contínuo com larvas na pastagem. Um potencial benefício adicional deste monitoramento regular é que se registra a informação adicional sobre as espécies de parasitas presentes e sua epidemiologia.

Tratamento de uma parte do rebanho ou grupo de animais

Uma abordagem é o emprego de índices de desempenho animal e parasitismo, a fim de detectar aqueles animais do rebanho que seriam beneficiados pelo tratamento anti-helmíntico (ou seja, tratamento seletivo direcionado), em vez de tratar todo o grupo de animais. Esta abordagem maximiza a quantidade de parasitas não expostos ao tratamento e, assim, mantém um reservatório de vermes “suscetíveis” na população total de parasitas na pastagem, desse modo, reduzindo a taxa de resistência à droga. Os índices utilizados são variáveis, mas incluem contagem de ovos nas fezes, o sistema FAMACHA para avaliar a anemia nas infecções por *Haemonchus*, a concentração sérica de pepsinogênio em bezerros estabelecidos na primeira estação de pastejo e os parâmetros de produção como ganho de peso, escore

da condição corporal ou produção de leite. Recentemente, foi desenvolvido um modelo que prediz a taxa de crescimento a partir da condição nutricional da pastagem e do tamanho do animal e indica todos animais subdesenvolvidos que podem se beneficiar do tratamento. Pesquisas recentes comprovaram o benefício da abordagem terapêutica seletiva direcionada na redução da taxa de desenvolvimento de resistência aos anti-helmínticos. A adoção de estratégias baseadas em *refugia*, por proprietários de rebanhos pecuários, a fim de reduzir a pressão de seleção para resistência a anti-helmínticos é essencial para os programas de controle parasitário sustentáveis, por longo período.

Em um futuro próximo, é improvável a aprovação de novos grupos de anti-helmínticos para uso em ruminantes, em parte devido ao custo e em parte, pelo menos, em razão do limitado mercado global da indústria de ovinos. No mercado de rebanhos pecuários passaram-se três décadas entre o lançamento dos dois mais recentes grupos de anti-helmínticos (4-AD e 5-SI) e aqueles da classe anterior de anti-helmínticos (3-ML). Portanto, é essencial que as indústrias pecuárias adotem estratégias de controle que conservem a eficácia daqueles compostos que ainda são efetivos e das novas drogas das classes 4-AD e 5-SI utilizadas em ovinos. Fato encorajador é a indicação de um modelo recente em que, em situações nas quais os anti-helmínticos mais antigos ainda têm eficácia razoavelmente alta, a introdução de uma nova classe de anti-helmíntico pode auxiliar no retardo do desenvolvimento de sobrevida a estas drogas mais antigas. Outras estratégias direcionadas ao aumento da resposta imune natural efetiva, como vacinação, seleção de rebanho mais resistente ou introdução de suplementação nutricional, minimizam a dependência total aos anti-helmínticos.

Controle não químico

Abordagens não químicas incluem os itens listados adiante, apesar de alguns ainda estarem em fase de pesquisa de aplicação:

- Acasalamento de animais que são capazes de resistir ou tolerar infecções por vermes
- Fornecimento de fungos nematófagos capazes de aprisionar larvas nas fezes e, desse modo, reduzir a contaminação da pastagem
- Suplementação dietética com proteínas que escapam da fermentação ruminal ou com forragens ricas em taninos condensados, que podem aumentar o aporte proteico ao intestino delgado e, assim, aumentar a taxa de aquisição de imunidade. Plantas taniníferas bioativas também apresentam atividade anti-helmíntica direta contra alguns nematódeos gastrintestinais de pequenos ruminantes
- Pastejo periódico em pastagens que contêm espécies de forrageiras com propriedades anti-helmínticas
- Administração de partículas metálicas de óxido de cobre
- Aplicação de novas vacinas moleculares. Inicialmente, estas novas abordagens podem necessitar introdução juntamente com quimioterapia limitada, a fim de propiciar uma estratégia integrada para o controle de gastroenterite parasitária. As vacinas são discutidas mais detalhadamente no [Capítulo 7](#)
- Emprego de abordagens físicas, envolvendo frequentemente a modificação do hábitat, a fim de reduzir as populações de insetos nocivos e vetores (particularmente a remoção de locais de acasalamento, como montes de estrume, bem como uso de barreiras e de armadilhas).

Seleção genética de animais com maior resiliência e resistência à infecção parasitária

Uma abordagem complementar a outras medidas de controle sustentáveis de parasitas em rebanhos pecuários é a seleção de animais que apresentam graus significativamente maiores de resistência aos parasitas, comparativamente à média de resposta da população, e inclui esta característica nos critérios de seleção. Há evidência considerável de ampla variação genética de resistência

aos parasitas internos e externos, tanto entre raças quanto entre populações de animais. Em ovinos, a variação de sobrevida entre rebanhos frequentemente é menor, em comparação com a variação dentro do rebanho. A resistência é hereditária, como uma característica dominante, e a herdabilidade, com frequência, excede 0,3. A maior sobrevida às infecções gastrintestinais causadas por nematódeos frequentemente está associada com maior resposta de anticorpos, maior proliferação de células T e resposta inflamatória mais intensa.

Na última década houve considerável progresso no emprego de esquemas de registros do desempenho e de índices de seleção que detectam aqueles animais de alta produção que também exibem maior resistência aos parasitas internos. O índice de seleção combina características de produção (p. ex., taxa de crescimento, escore da condição corporal), em condições de desafio ao parasita, com indicadores de infestação parasitária, como contagem de ovos nas fezes (OPG) (em alguns países há disponibilidade de um serviço de OPG, de vermes) ou índice FAMACHA (para aqueles parasitas que causam anemia, como *Haemonchus*). Em geral, a sobrevida é avaliada em animais machos jovens, visto que são os principais colaboradores no avanço genético, e a variação genética dentro da raça geralmente é mais recomendada do que a substituição da raça. Exemplos de pequenos ruminantes criados seletivamente para resistência aos nematódeos gastrintestinais incluem rebanhos de ovinos da raça Merino resistentes a *Haemonchus*, em Nova Gales do Sul, Austrália; da raça Rylington Merino, adaptado ao clima de inverno chuvoso do oeste da Austrália; e ovinos de uma linhagem da raça Romney, na Nova Zelândia. O uso destes animais resistentes reduz a contaminação da pastagem com ovos de vermes e, em consequência, o desafio larvário e a infestação parasitária diminuem em todos os animais da pastagem, com benefício para todo o rebanho. Como resultado, tem-se redução no efeito do parasitismo na produção e diminuição na frequência de administração oral de anti-helmínticos necessária para o controle do parasitismo.

Inicialmente, havia dúvida se a seleção para aumentar a resistência aos parasitas reduziria os ganhos genéticos em outras características de produção. Evidência sugere que a maioria dos rebanhos pecuários constituídos de raças resistentes aos nematódeos gastrintestinais é igualmente produtiva durante a estação de pastejo, comparativamente aos rebanhos compostos de animais não selecionados. Ademais, há evidência de que os animais resistentes a determinada espécie de nematódeo parecem mostrar resposta favorável a outras espécies deste grupo de parasita e, também, que esta resistência aos nematódeos não foi obtida em detrimento à sobrevivência a outras doenças.

É importante que o acasalamento de animais resistentes aos parasitas seja considerado um componente do programa de controle sustentável contínuo de parasitas e não deve ser considerado isoladamente.

Fornecimento de fungos nematófagos

Uma potencial abordagem para estratégias integradas de controle é o controle biológico utilizando o microfungo *Duddingtonia flagrans*, que mata nematódeos. É um fungo predador de nematódeos de ocorrência natural encontrado no solo e os seus abundantes esporos esféricos de parede resistente (clamidosporos) são capazes de sobreviver à passagem pelo intestino de animais pecuários durante o pastejo. Após a excreção de esporos do fungo nas fezes e sua presença no estrume, juntamente com ovos de nematódeos, estes esporos germinam e originam redes de hifas tridimensionais de filamentos pegajosos e aderentes durante o seu crescimento, as quais aprisionam os estágios larvários de vida livre recém-eclodidos, de nematódeos parasitas, nas fezes ou ao redor delas ou no bolo fecal. O fungo gradativamente penetra no nematódeo aprisionado e o digere. A vantagem do *D. flagrans* é que os esporos viáveis germinam rapidamente, colonizam as fezes e capturam os estágios larvários de vida livre antes que tenham tempo para sair do bolo fecal para a pastagem. Pesquisas mostraram que quando os esporos (clamidosporos) deste fungo são administrados

diariamente ao rebanho durante o pastejo, por muitas semanas ou meses, a capacidade infectante da pastagem é significativamente reduzida e, em consequência, a ingestão de larvas é limitada e a infestação parasitária dos animais em pastejo é menor. Estes efeitos foram demonstrados em uma ampla variedade de condições climáticas e, também, em muitas espécies de animais pecuários, inclusive em bovinos, ovinos, caprinos, equinos e suínos. Pesquisas nas quais o fungo foi administrado continuamente mostraram aumento significativo no ganho de peso de animais tratados e nos benefícios da produção, comparativamente àqueles que não receberam o fungo. A dose de clamidosporos necessária para obter adequado controle de parasitas varia em função da espécie dos animais pecuários. Recentemente, relataram-se alguns resultados encorajadores mostrando o potencial de *D. flagrans* em aprisionar larvas infectantes de *Ancylostoma* spp., de cães, no solo. Atualmente, as pesquisas sobre controle biológico objetivam determinar os mecanismos mais efetivos para a liberação consistente dos esporos do fungo, como blocos de alimentos, dispositivos de liberação lenta e incorporação a grânulos de alginato de sódio. Há evidência crescente de que esta maneira de fornecimento de fungos nematófagos pode ser um procedimento útil, em combinação com outros sistemas de controle não químicos (anteriormente destacados), na redução da perda de produtividade atribuída à gastrenterite parasitária, particularmente em regiões onde a prevalência de nematódeos resistentes aos anti-helmínticos é alta. Em termos de condição ambiental, a administração de *D. flagrans* parece não ter impacto detectável em outros microrganismos das pastagens e do solo, como outros nematódeos de vida livre, microartrópodes ou minhocas. É importante ressaltar que o fornecimento de partículas metálicas de óxido de cobre (ver seção adiante), como um procedimento não quimioterápico de controle de vermes em ruminantes, parece não influenciar significativamente a capacidade de *D. flagrans* em aprisionar os estágios larvários de vida livre e, assim, esses dois procedimentos se completariam, quando utilizados em uma estratégia de

controle sustentável.

Controle de parasitismo com uso de suplementação dietética

Os nematódeos gastrintestinais podem provocar graves danos fisiopatológicos, como redução do apetite, baixa eficiência no uso de nutrientes e alteração no metabolismo de nutrientes. Desenvolveu-se uma proposta básica cuja hipótese era de que há prioridade na distribuição de nutrientes nos hospedeiros parasitados e que a suplementação com proteínas que escapam da fermentação ruminal traz benefícios, particularmente na resiliência do hospedeiro à infecção. A suplementação proteica de ovelhas próximo à parição pode reduzir ou inibir o fenômeno do relaxamento periparturiente na imunidade. A suplementação proteica é uma opção cara; pesquisas em regiões subtropicais e tropicais mostraram benefícios na produtividade em rebanhos pecuários que receberam blocos de alimento, com ureia e melação como fontes de nitrogênio não proteico. Este procedimento é de particular relevância aos pequenos proprietários que criam ovinos e caprinos em regime de pastagem. No [Capítulo 6](#) há maiores informações sobre a suplementação nutricional.

Uso de ervas/plantas ou extratos vegetais como vermífugos

Donos de pequenas propriedades, em muitas regiões subtropicais/tropicais do mundo, utilizam ampla variedade de plantas/ervas como vermífugos (produtos etnoveterinários ou fitoterápicos). Em geral, estão disponíveis localmente e podem ter baixo custo. No entanto, na maior parte dos casos há carência de validação científica dos efeitos anti-helmínticos atribuídos a estas plantas e extratos. Fontes destes materiais incluem líquen, samambaias, arbustos e árvores (*Salix* spp., *Azadirachta indica* ou neem, *Celosia laxa*). A maior parte deste material tem sido utilizada no tratamento de infecções

parasitárias em humanos e há relatos mais limitados do uso em animais. Em contrapartida, há ampla variedade de plantas herbáceas ou de seus extratos utilizadas como vermífugos em rebanhos pecuários. Alguns exemplos (com os princípios ativos nos parênteses) incluem óleo de quenopódio (ascaridol), membros das famílias Asteraceae, como *Artemisia* (santonina), e Fumariaceae, como *Fumaria parviflora*, a tanásia comum *Tanacetum vulgare* (tujona), as plantas de fumo *Nicotiana tabacum* e *N. rustica* (nicotina) e sementes de pepino (cucurbitina). Também, frutos ou látex de vegetais, como papaia, abacaxi e figo, contêm cistina-proteases que podem interferir negativamente na cutícula dos nematódeos. Alguns destes potenciais anti-helmínticos são tóxicos em concentrações maiores e, para validar o seu uso, é fundamental que se isolem, caracterizem e avaliem rigorosamente os princípios ativos, em testes de eficácia clínica e de segurança. Na verdade, onde estes procedimentos têm sido aplicados verificou-se que vários destes remédios não corresponderam à expectativa inicial. Futura comercialização destes anti-helmínticos não sintéticos pode ser limitada pela dificuldade de se obter patente para os extratos, cuja natureza encontra-se amplamente disponível na literatura e, também, pelo mercado global relativamente pequeno.

Criação de rebanhos pecuários em pastagens que contenham forrageiras ou nutracêuticos "bioativos"

Nos últimos anos tem aumentado o interesse no uso de culturas com crescimento apropriado para o controle de infecções por nematódeos, em ruminantes criados em pastagens. Embora a inclusão de vegetais, como alcaravia, salsa, chicória, cerefólio, tomilho, aneto, tanásia e absinto em pastagens de alta qualidade tenha sido, principalmente, de interesse de donos de pequenas propriedades, há interesse maior no uso de forragens taniníferas para o controle de infecções causadas por nematódeos parasitas em pequenos

ruminantes e, mais recentemente, em bovinos. Estas forragens/plantas ou nutracêuticos bioativos contêm metabólitos secundários, particularmente pró-antocianidinas (taninos condensados) e flavanoides, que mostraram efeito positivo na resiliência e na resistência do hospedeiro e considera-se que, possivelmente, atuem em populações de parasitas em diferentes estágios de seus ciclos evolutivos. Exemplos destas forragens taniníferas adaptadas a temperatura e/ou clima do Mediterrâneo são as leguminosas (Fabaceae), sula (*Hedysarum coronarium*), lótus (*Lotus pedunculatus*), cornichão (*Lotus corniculatus*) e sanfeno (*Onobrychis viciifolia*). Chicória (*Cichorium intybus*) não é uma planta rica em tanino, mas possui lactonas sesquiterpenas, as quais, considera-se, têm propriedades anti-helmínticas. Forragens taniníferas subtropicais e tropicais incluem *Sericea lespedeza* (*Lespedeza cuneata*), cultivada no sudeste dos EUA; *Lysiloma latisiliquum* (tamarindo selvagem); *Havardia albicans*; *Acacia gaumeri*, no Caribe, na América Central e na América do Sul; e *Leucaena leucocephala* e *Zanthoxylum zanthoxyloides*, aclimatadas em muitas regiões tropicais. Quebracho, um tanino condensado extraído de cascas de árvores (*Schinopsis* spp.) da América do Sul, também tem mostrado propriedades anti-helmínticas e tem sido utilizado como modelo para estudo com tanino, em pesquisas *in vitro*. Essas plantas e seus extratos têm a propriedade de reduzir a contagem de ovos nas fezes (OPG), a infestação parasitária e/ou a fecundidade de fêmeas de parasitas, em ruminantes parasitados. Também, em algumas pesquisas em ovinos e caprinos tem-se verificado menor ocorrência de larvas infectantes. Os extratos de algumas destas plantas podem influenciar negativamente o comportamento alimentar da larva, a sua mobilidade ou o seu desembainhamento ou reduzir a eclosão de ovos, em testes *in vitro*. No entanto, tem-se constatado variação considerável na atividade anti-helmíntica destas plantas e extratos vegetais contra nematódeos de ruminantes, em parte devido às dificuldades de padronização dos polímeros taniníferos ou dos compostos ativos na matéria vegetal. Além disso, a concentração dos

compostos ativos pode variar dependendo de como as plantas são cultivadas, da estação de crescimento e das condições climáticas, bem como das condições que prevalecem no trato digestório.

As plantas/extratos taniníferos podem atuar nos parasitas por meio de vários mecanismos:

- Taninos condensados se ligam a proteínas e, portanto, podem protegê-las da digestão no rúmen e, desse modo, aumentam a disponibilidade e a absorção de proteína digestíveis. Este aporte adicional de proteínas pode melhorar a resiliência e a resistência do hospedeiro às infecções causadas por nematódeos
- Tem-se demonstrado que alguns taninos podem ter efeito anti-helmíntico direto nas infecções por nematódeos já estabelecidas, *in vivo*. Isto pode acontecer devido a sua capacidade em formar complexos com proteínas da cutícula, do trato digestório ou do trato reprodutivo de parasitas e, assim, influenciar os processos biológicos essenciais
- Tem-se mostrado que a presença de taninos e/ou de seus metabólitos nas fezes influencia negativamente os estágios de desenvolvimento dos parasitas.

É necessária pesquisa adicional para quantificar estes efeitos e, também, o isolamento e a caracterização dos compostos ativos e de seus modos de ação na integridade dos parasitas.

Embora estes dados sobre plantas ou extratos vegetais representem potenciais procedimentos alternativos à quimioterapia convencional para reduzir o impacto do parasitismo no desempenho do animal, há vários aspectos que precisam ser considerados. É possível o cultivo de algumas destas plantas em uma variedade de diferentes ambientes? Elas podem resistir à pressão de pastagem contínua pelos animais pecuários e como competem com gramíneas e forragens que constituem esta pastagem? Como é a

palatabilidade e seu potencial tóxico (particularmente aquelas plantas que contêm alcaloides, glicosídeos e oxalatos)? Qual é o modo mais apropriado de uso destas plantas/extratos, de modo curativo ou preventivo? Períodos de pastejo exclusivo em forragens bioativas poderiam ser utilizados em pastejo a curto prazo, como parte de uma estratégia de vermifugação rotacional. Também, elas poderiam ser colhidas, desidratadas e fornecidas estrategicamente como alimento aos animais estabulados/confinados, diretamente ou incorporadas em suplementos alimentares; contudo, é importante avaliar a biodegradabilidade dos componentes ativos durante o processamento. Estas opções teriam uso particular em um nicho de mercado de produção orgânica.

É necessário desenvolvimento adicional, pois embora os testes experimentais tenham mostrado alguns resultados encorajadores com forragens, muitas plantas efetivas não resistem à pressão do pastejo intenso ou apresentam uma exigência agroclimática limitada.

Uso de partículas metálicas de óxido de cobre

No início, as cápsulas contendo partículas metálicas de óxido de cobre (PMOC) foram desenvolvidas como suplemento alimentar para tratamento de deficiência de cobre em pequenos ruminantes; entretanto, nas últimas décadas suas propriedades anti-helmínticas contra nematódeos foram reconhecidas e investigadas, como estratégia adicional de controle em que a prevalência de nematódeos resistentes aos anti-helmínticos é alta. Após a administração aos ruminantes, as PMOC passam pelo rúmen e se alojam nas dobras do abomaso, onde o baixo pH induz à liberação de alta concentração de cobre solúvel na digesta, afetando adversamente os parasitas. Os efeitos na população de parasitas são variáveis, mas incluem menor instalação de vermes, redução da infestação estabelecida e/ou diminuição da fecundidade das fêmeas de parasitas e, conseqüentemente, menor OPG. Estes efeitos parecem ser mais marcantes em *Haemonchus contortus* do que em

Teladorsagia circumcincta ou em *Trichostrongylus colubriformis* e a maioria dos resultados de testes em ovinos e caprinos se referem ao primeiro parasita. Os efeitos na instalação e na fecundidade dos parasitas podem persistir por cerca de 6 a 8 semanas após a administração de PMOC. Os dados são variáveis, particularmente em animais adultos, e são influenciados por alterações no pH do abomaso, as quais frequentemente acompanham as infestações intensas, especialmente em pastagem de regiões tropicais.

O cobre pode ser potencialmente tóxico aos pequenos ruminantes; a dose de PMOC que induz efeito anti-helmíntico e também é considerada de baixa toxicidade é, aproximadamente, 2 a 3 g. Dose superior a 4 g, administrada a ovelhas no final da gestação, pode interferir negativamente em cordeiros oriundos de gestação múltipla. Além disso, há consideráveis diferenças entre as raças quanto à suscetibilidade à suplementação com cobre. Portanto, quando se utilizam estas cápsulas como método auxiliar de controle de nematódeos em pequenos ruminantes deve-se, inicialmente, avaliar os teores de cobre dos animais e da pastagem. Também, seria de bom senso limitar o número de tratamentos empregados durante o ano (provavelmente, uma dose).

Abordagens físicas

Modificação ambiental. A simples modificação do ambiente pode reduzir significativamente a quantidade de parasitas. Por exemplo, muitas moscas nocivas aos bovinos e equinos apresentam estágios larvários que se desenvolvem no excremento dos animais ou em matéria orgânica em decomposição. Portanto, o manejo do esterco é de fundamental importância no seu controle e pode-se obter sucesso considerável simplesmente removendo regularmente os excrementos da pastagem ou dos estábulos, tratando-o de modo que não mais atraia moscas para a postura de ovos. Moscas picadoras e não picadoras também podem ser efetivamente controladas por meio de procedimentos simples, como a remoção de palha e

de cama úmida, de amontoados de gramíneas e de restos vegetais nos quais as moscas podem procriar.

De modo semelhante, a alteração no adequado ambiente do hospedeiro pode auxiliar na redução da suscetibilidade do hospedeiro ao ataque de insetos nocivos. Por exemplo, no caso de ovinos a redução da infestação de vermes na pastagem reduz a ocorrência de diarreia, corte de cauda e tosquia regular de lã suja ao redor da região anal podem minimizar a ocorrência de míases de moscas-varejeiras. Esses procedimentos reduzem a sujidade da lã e a umidade do ambiente do hospedeiro e, assim, reduzem a disponibilidade de locais de postura de ovos e o ambiente da lã adequado à sobrevivência de larvas de moscas.

A abundância de insetos nocivos, no espaço ou tempo, pode ser evitada mediante práticas de pastejo apropriadas que reduzem o contato com os insetos nocivos. Por exemplo, evitando-se o acamamento da pastagem em épocas particulares do ano ou simplesmente mantendo os equinos estabulados durante a manhã e no anoitecer pode prevenir ou reduzir os efeitos dos mosquitos-pólvora durante períodos de atividade e abundância destes insetos.

Barreiras. Vários tipos de barreiras físicas podem ser empregados para proteger o rebanho de insetos nocivos. Podem ser empregadas telas de malha fina nas janelas, fitas plásticas nas paredes da sala de ordenha ou apêndice na cabeça para proteger e auxiliar na expulsão de insetos do hospedeiro. Com frequência, tais técnicas podem ser utilizadas juntamente com um inseticida.

Aprisionamento. Os insetos utilizam uma interação complexa de percepções olfatória, visual e tátil para localizar seus hospedeiros. Se estas percepções podem ser identificadas e isoladas, elas podem ser seletivamente incluídas em um dispositivo de aprisionamento em níveis que provocam respostas exageradas das espécies de insetos nocivos. Foram desenvolvidas armadilhas “por travessia” para o controle de *Haematobia irritans*, mosca-de-estábulo e *Myospila meditata*. Tem-se utilizado um sistema de supressão de moscas-varejeiras adultas (SSMVA) para atrair a mosca-varejeira do Novo

Mundo *Cochliomyia hominivorax*, na América do Norte. É uma combinação de um inseticida (diclorvós 2%) com um coquetel de odores sintéticos conhecido como “Swormlure”, que atrai e mata moscas adultas. Testes de campo com SSMVA indicaram redução de 65 a 85% na população de um isolado silvestre de *C. hominivorax*, dentro de 3 meses. Entretanto, as preocupações ambientais quanto à liberação de grande quantidade de diclorvós resultaram em amplo abandono do uso do SSMVA como uma técnica de controle. O desenvolvimento de armadilhas para moscas-tsé-tsé, o vetor da tripanossomíase na África, foi altamente efetivo, identificando e aproveitando apropriadamente formas visuais e cores, em combinação com odores químicos que mimetizam o hospedeiro, a fim de atrair e capturar moscas. Armadilhas com isca à base de produtos químicos sintéticos também estão disponíveis no mercado para o controle de mosca-varejeira, na Austrália. As técnicas de captura continuam sendo consideravelmente promissoras, para futuro crescimento.

RESISTÊNCIA AOS ANTIPROTOZOÁRIOS

Uso contínuo de antiprotozoários também tem ocasionado ineficácia do tratamento devido à sobrevida à droga nas populações de parasitas-alvo. Isto talvez seja melhor exemplificado pelo que ocorre com compostos anticoccídicos.

O controle de coccidiose avícola (ver [Capítulo 13](#)) se baseia quase que exclusivamente em quimioterapia, como evidenciada pelo fato de que a maioria das galinhas criadas intensivamente recebem uma droga anticoccídica adicionada à dieta, durante toda a sua fase de crescimento. A adição de medicamento no alimento é um método prático, com relação custo/benefício favorável, que possibilita que grande número de galinhas sejam criadas em condições intensivas. A prática de incluir drogas no alimento durante toda a vida das aves tem assegurado que poucos parasitas escapem da ação do medicamento. Em tais ambientes, os parasitas são

expostos a drogas destinadas à sua remoção durante todo o seu ciclo evolutivo e isto tem resultado, inevitavelmente, no desenvolvimento de resistência aos medicamentos.

Uma sucessão de compostos químicos foi introduzida e isto tem sido crucial no controle efetivo de coccidiose nas criações aviárias, em rápida expansão por todo o mundo. No entanto, o surgimento de sobrevida foi rápido e tem limitado a vida útil de vários anticoccídicos químicos, embora a velocidade na qual a resistência se desenvolve seja muito variável entre as drogas. No caso dos antibióticos ionóforos, que dominaram o cenário nas últimas três décadas, o desenvolvimento de sobrevida foi consideravelmente mais lento. Todavia, há relatos de resistência a este grupo de compostos na Europa e nos EUA, com ocorrência de resistência cruzada notavelmente dentro do grupo do cátion monovalente. Embora possa haver cepas resistentes aos ionóforos, é possível que a quantidade de oocistos não seja suficiente para provocar coccidiose clínica. Portanto, a pressão de seleção provavelmente é menor do que aquela de vários outros anticoccídicos químicos. Tem-se sugerido que este controle incompleto do crescimento parasitário estimule a imunidade do hospedeiro e isto pode ser um fator importante na eficácia dos ionóforos, no campo.

É necessário saber o modo de ação dos compostos anticoccídicos para compreender os mecanismos de resistência. Embora haja disponibilidade de algumas informações a respeito das vias bioquímicas inibidas por algumas drogas anticoccídicas, as explicações para sua seletividade são circunstanciais ou desconhecidas. Como acontece com outros parasitas, muito provavelmente os mecanismos de resistência envolvem modificação do receptor-alvo, de modo que sua sensibilidade à inibição é menor. Compostos que compartilham modo de ação similar também podem compartilhar resistência (resistência cruzada). Isto deve ser diferenciado de resistência múltipla, na qual pode haver sobrevida a muitas drogas com diferentes modos de ação.

Tem-se mostrado que os parasitas resistentes a doses recomendadas de algumas drogas anticoccídicas podem ser eliminados quando se aumenta a dose do medicamento. No entanto, é provável que a resistência a esta maior concentração se desenvolva rapidamente após seleção adicional. Portanto, a maior dose de uma droga pode ser utilizada apenas a curto prazo; ademais, isto não seria prático porque a maioria das drogas anticoccídicas é utilizada em dose próxima àquela dose tóxica às galinhas.

Podem surgir cepas resistentes quando as drogas anticoccídicas são empregadas em concentrações menores do que aquela normalmente recomendada para o controle dos parasitas. Portanto, parece ser importante manter adequada a dose do medicamento no campo, a fim de reduzir a possibilidade de seleção de cepas resistentes. A redução no uso de drogas é desejável, uma vez que geralmente aceita-se que a seleção de genes para resistência é mais rápida à medida que aumenta a frequência de tratamentos. Pode-se obter controle da coccidiose mediante administração intermitente de medicamento, com objetivo de prevenir a ocorrência de infecção em uma granja. No entanto, tal procedimento seria inaceitável para a indústria avícola porque, por exemplo, provavelmente resultaria em prejuízo da conversão alimentar.

Os fatores genéticos de resistência de *Eimeria* aos anticoccídicos são pouco conhecidos. A maior parte das drogas inibe os estágios assexuados do ciclo evolutivo. Muitas das complexidades envolvidas na seleção de sobrevivida em organismos diploides, tais como o grau de dominância de genes resistentes, estão ausentes porque estes estágios são haploides. Portanto, quaisquer mutantes resistentes serão imediatamente selecionados à custa de formas sensíveis. A divisão assexuada possibilitará sua rápida multiplicação e a resistência se tornará prontamente o fenótipo dominante. Tem se mostrado que a sobrevivida a algumas drogas (p. ex., decoquinato, metilbenzoquato) se desenvolve rapidamente, em uma única etapa, e pode ser decorrência de uma única mutação, enquanto a sobrevivida a outras drogas, como amprólio e

robenidina, se desenvolve de modo mais lento, possivelmente devido a uma série de pequenas etapas discretas envolvendo sucessivas mutações. Informação sobre a dose na qual se desenvolve resistência pode ser valiosa para a escolha das drogas mais apropriadas para uso no campo.

É provável que o controle de coccidiose continue a depender de quimioterapia, embora alternativas, como imunoprofilaxia, hoje estejam estabelecidas e possibilitem uma prática alternativa. Atualmente, como houve desenvolvimento de sobrevida a compostos mais antigos, novos produtos foram obtidos para substituí-los. Portanto, para se obter o melhor uso das drogas existentes é importante que as estratégias sejam planejadas.

Alternância de drogas (rotação) de diferentes modos de ação tem sido amplamente defendida na indústria avícola, mas isto foi fundamentado mais em base empírica do que em base científica. Não se sabe por quanto tempo (número de lotes de aves finalizados) determinada droga deve ser utilizada antes de ser substituída por outro medicamento anticoccídico. A alternância de drogas dentro de um único lote de aves (programa de procedimentos terapêuticos alternados) também tem sido amplamente praticada. Relata-se que isto pode reduzir o desenvolvimento de resistência, mas não há evidência que sustente esta afirmação. O período de uso de medicamentos em um programa de alternância terapêutica pode ser muito curto para eliminar quaisquer formas resistentes. Parasitas resistentes podem sobreviver nos excrementos das aves durante a vida do lote e o uso subsequente das mesmas drogas resultaria em pressão de seleção adicional para sobrevida. Um resultado provável de períodos curtos de alternância entre as drogas é o crescimento de cepas resistentes a muitas drogas (resistência múltipla). Atualmente, são utilizadas vacinas contendo parasitas vivos atenuados como alternativa à terapia medicamentosa, para o controle de coccidiose. Ciclos alternados de imunização e quimioterapia, planejados, podem resultar na substituição de parasitas resistentes a drogas por cepas sensíveis a esta droga, com menor patogenicidade.

Por fim, pode ocorrer reversão à sensibilidade aos compostos químicos mais antigos, induzindo sua reintrodução nos programas de controle. No entanto, é possível que o intervalo de tempo necessário para uma população recuperar a suscetibilidade a uma droga seja consideravelmente mais longo do que o período necessário para adquirir resistência. Também, é provável que a sobrevida ressurgja mais rapidamente, se compostos mais antigos forem reintroduzidos. Muitas combinações de drogas têm sido empregadas para ampliar o espectro de ação contra diferentes espécies de *Eimeria*, em vez de prevenir o crescimento da resistência (p. ex., amprólio e etopabato). As combinações também têm sido utilizadas para reduzir o risco de toxicidade, pois em alguns casos pode-se obter efeito adequado com doses menores do que se as drogas forem utilizadas sozinhas (p. ex., naracin e nicarbazina). Mesmo quando esta combinação de drogas foi utilizada houve desenvolvimento de sobrevida.

Outra condição na qual a resistência tem se tornado um problema é o controle de tripanossomíase. A resistência medicamentosa foi inicialmente constatada em tripanossomas resistentes a compostos aromáticos e arsenicais. Por exemplo, atualmente a sobrevida de cepas de *T. v. vivax* e de *T. c. congolense* ao diminazeno encontra-se disseminada. Como regra, as cepas resistentes ao diminazeno são suscetíveis ao isometamídio. O uso difundido de homídio e quinapiridina em bovinos resultou no surgimento de cepas de *T. c. congolense* resistentes, no leste e no oeste da África. Os tripanossomas resistentes ao homídio podem ser controlados pelo emprego de diminazeno ou isometamídio, em doses maiores. Cepas resistentes à quinapiramina geralmente são controladas por isometamídio. A quinapiramina também é efetiva contra cepas de *T. b. evansi* e de *T. b. brucei* resistentes à suramina.

RESISTÊNCIA AOS PESTICIDAS

Nas doses recomendadas, os inseticidas mais recentes são altamente efetivos na eliminação de vermes suscetíveis, mas podem impor forte pressão de

seleção para o crescimento da resistência. O desenvolvimento de resistência pode reduzir a eficácia do tratamento empregado e, conseqüentemente, aumentar a frequência de aplicação e a dose necessária e, assim, elevar o custo e aumentar o impacto ambiental.

Há duas importantes variáveis que determinam a taxa na qual a sobrevivência provavelmente se propague por toda a população: seu mecanismo de herança e a intensidade da pressão de seleção (porcentagem de vermes suscetíveis que sobrevive em cada geração). Em geral, a resistência se dissemina mais rapidamente por toda a população quando é adquirida como um único alelo dominante e a pressão de seleção é alta (significa que muito poucos vermes suscetíveis sobrevivem e se reproduzem).

Quando uma população de insetos desenvolve sobrevivência a um pesticida, também pode ser resistente a compostos similares que apresentam o mesmo modo de ação. Este fenômeno, conhecido como resistência à classe, ocorre frequentemente nas populações de insetos nocivos que desenvolvem resistência aos inseticidas organofosforados, carbamatos ou piretroides. Em alguns casos, uma população pode desenvolver uma forma de sobrevivência que a protege de compostos de mais de uma classe de produtos químicos. Isto é denominado resistência cruzada e pode resultar em uma população de ectoparasitas que não mais pode ser controlada com inseticidas químicos. Em geral, na maioria das espécies de ectoparasitas a sobrevivência não é um problema tão grave ou disseminado, como aquele notado nos endoparasitas (Tabela 5.3).

Há três procedimentos gerais que podem ser utilizados para reduzir a taxa de desenvolvimento de resistência:

- **Controle por saturação** envolve uso intenso ou frequente de um pesticida que se destina a não deixar absolutamente nenhum sobrevivente. É mais efetivo quando o gene resistente é dominante e a população-alvo é pequena, isolada ou vive em hábitat limitado

- **Controle por moderação** utiliza apenas o controle mínimo necessário para reduzir uma população abaixo do nível aceitável. Esta estratégia tenta assegurar que os genes suscetíveis nunca sejam eliminados da população. Funciona bem melhor quando a característica de suscetibilidade é dominante, em relação à característica de sobrevivência
- **Controle por ataques múltiplos** envolve o uso de muitas táticas de controle que atuam de diferentes maneiras. Mediante o uso rotacional de inseticidas com diferentes modos de ação ou pela alternância de táticas de controle químico com táticas de controle não químico, uma população de insetos nocivos é exposta a pressões seletivas que se modificam de geração para geração.

Evidentemente, o procedimento adotado também depende do parasita em questão, da epidemiologia de transmissão e do ambiente da propriedade. Ectoparasitas permanentes ou espécies altamente específicas de hospedeiros que permanecem longos períodos no hospedeiro e que apresentam taxas de transmissão relativamente baixas, como moscas-varejeiras e moscas-do-berne, podem ser suscetíveis aos programas coordenados de controle por saturação porque populações inteiras podem ser atingidas e eliminadas simultaneamente. No entanto, em geral, para a maioria dos ectoparasitas, recomendam-se o controle por moderação e o controle por ataques múltiplos. Além disso, é essencial assegurar que as recomendações do fabricante sejam seguidas com rigor e que todo o equipamento seja calibrado de modo correto e que funcione efetivamente.

No caso de proprietários que desejam reduzir a dependência aos inseticidas sintéticos pode-se empregar uma variedade de práticas de controle e de métodos não químicos, de modo integrado, a fim de reduzir a ocorrência de ectoparasitas. Uma ou muitas técnicas podem ser utilizadas, mas é importante que sejam integradas entre si para constituírem componentes de um programa de controle geral de ectoparasitas em rebanhos pecuários. Em

geral, tal controle se baseia no emprego de tecnologias de controle que modificam algumas características do ambiente do parasita, no hospedeiro ou fora dele, a fim de aumentar a mortalidade de insetos nocivos, reduzir a fecundidade ou reduzir o contato entre os insetos nocivos e o hospedeiro (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 Resistência a inseticidas na maioria dos ectoparasitas de importância em bovinos e ovinos.

Família	Espécie	Hospedeiro principal	Resistência conhecida
Ácaros (Acari: Astigmata)	<i>Sarcoptes scabiei</i>	Suínos	Resistência à ivermectina, em humanos; ainda desconhecida em parasitas de animais
	<i>Psoroptes ovis</i>	Ovinos (ocasionalmente bovinos)	Gama-hexacloroexano (OC), diazinon (OF), propetanfós (OF), flumetrina (PS), high-cis-cipermetrina (PS)
	<i>Chorioptes bovis</i>	Ovinos	Não relatada
Carrapatos (Acari: Ixodidae)	<i>Ixodes ricinus</i>	Ovinos e bovinos	Não relatada
	<i>Ixodes persulcatus</i>	Ovinos e bovinos	Não relatada
	Grupo <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>R. bursa</i> , <i>R. turanicus</i> , <i>R. appendiculatus</i>	Ovinos e bovinos	Amitraz (formamidina), diclorfenvinfós (OF), cipermetrina (PS)
	<i>Hyalomma marginatum</i>	Ovinos e bovinos	Não relatada

	<i>Boophilus annulatus</i>	Ovinos e bovinos	Não relatada
	<i>Dermacentor reticulatus, D. marginatus</i>	Ovinos e bovinos	Não relatada
	<i>Haemaphysalis punctata</i>	Ovinos e bovinos	Não relatada
	<i>Linognathus vituli</i> <i>Linognathus pedalis,</i> <i>L. ovillus</i>	Bovinos	Não relatada
Piolhos-sugadores (Phthiraptera: Anoplura)	<i>Haematopinus eurysternus</i>	Ovinos	Não relatada
	<i>Haematopinus quadripertusus</i>	Bovinos	Não relatada
	<i>Solenopotes capillatus</i>	Bovinos	Não relatada
Piolhos-mastigadores (Phthiraptera: Mallophaga)	<i>Bovicola bovis, B. ovis</i>	Bovinos, ovinos	Aldrin (OC), Dieldrina (OC), gama-hexacloroexano (OC), diazinon (OF), deltametrina (PS), high-cis-cipermetrina (PS)
Miíase (Diptera: Calliphoridae)	<i>Lucilia spp.</i>	Ovinos	Na Austrália: dieldrina (OC), diazinon (OF), diflubenzuron (RCI)
Miíase (Diptera: Sarcophagidae)	<i>Wohlfahrtia magnifica</i>	Ovinos	Não relatada
Miíase (Diptera: Oestridae)	<i>Oestrus ovis</i> <i>Hypoderma lineatum, H. bovis</i>	Ovinos Bovinos	Não relatada Não relatada

Pulgas

(Siphonaptera:

Ctenocephalides felis Ovinos

Há suspeita, porém não confirmada

Pulicidae)

RCI: regulador do crescimento do inseto; OC: organoclorado; OF: organofosforado; PS: piretroide sintético.

Pode haver pouca dúvida de que é improvável que a resistência aos produtos químicos existentes seja revertida e que, de fato, se tornará mais disseminada e de que novos compostos desenvolvidos no futuro também irão selecionar insetos resistentes. Provavelmente, a maioria dos prognósticos mais otimistas é de que o controle apropriado possibilitará que a taxa de desenvolvimento da sobrevida seja menor.