FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

RELATÓRIO FINAL DE ESTÁGIO OBRIGATÓRIO
ÁREA: REPRODUÇÃO ANIMAL E CIRURGIA

FERNANDA BARROS SILVA

Campo Grande, MS
2024

FERNANDA BARROS SILVA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

RELATÓRIO FINAL DE ESTÁGIO OBRIGATÓRIO

ÁREA: REPRODUÇÃO ANIMAL E CIRURGIA

FERNANDA BARROS SILVA

Orientador: Fernando de Almeida Borges

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina Veterinária apresentado à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Campo Grande, MS

2024

FERNANDA BARROS SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em 21 de novembro de 2024, e aprovado pela Banca Examinadora:

gov.br Documento assinado digitalmente
FERNANDO DE ALMEIDA BORGES
Data: 21/11/2024 11:15:21-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Fernando de Almeida Borges.
Presidente

gov.br Documento assinado digitalmente
DYEGO GONCALVES LINO BORGES
Data: 22/11/2024 15:52:45-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Dyego Gonçalves Lino Borges.

gov.br Documento assinado digitalmente
MATHEUS TAKEMI MUCHON NAKATANI
Data: 22/11/2024 16:39:45-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Matheus Takemi Muchon Nakatani.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus pela vida e por me orientar e permitir ultrapassar todos os empecilhos e obstáculos enfrentados não só na graduação, mas no decorrer de toda a minha vida. Além disso, colocar pessoas incríveis no meu caminho que me deram suporte e oportunidades incríveis.

Aos meus pais Celio e Cláudia e irmã Kananda e meu cunhado Luiz Felipe pelo apoio, suporte emocional e por ter embarcado comigo nesse desafio e por sempre tentarem me entender. Ademais, por nunca desacreditarem de mim e sempre me apoiar nos estudos.

Ao meu noivo Wagner, seu amor, compreensão e apoio foram imprescindíveis para eu encontrar a coragem nos momentos mais difíceis (que não foram poucos). Além disso, é meu confidente nos desabafos e foi meu porto seguro nesses momentos para eu não preocupar ainda mais minha família.

As minhas amigas de toda a graduação Victoria e Jhennifer pela parceria nos estudos, nos surtos e pelos momentos de diversão que aliviavam os dias difíceis.

Ao meu orientador Professor Doutor Fernando de Almeida Borges por ter acreditado no meu potencial e ter aberto as portas para mim na área da pesquisa, no qual me fez expandir meus conhecimentos e me apresentou pessoas incríveis.

A equipe LADPAR que me ensinou e me ajudou muito no decorrer da graduação: Matheus, Murilo, Dyego, Mariana, Ivanise, Laís, Ramiro e Márcia.

A Universidade Federal de Mato Grosso do Sul por ter me acolhido nesses 5 anos de graduação e por ter me proporcionado alternativas, através das bolsas de auxílio, para me manter em outro estado.

Aos locais que fiz estágio no decorrer de toda graduação: Clínica Vet dia e noite, Bioparque, Unesp, Pro@, Procriar no qual me proporcionou conhecer pessoas incríveis e ter experiências em outros ramos da Medicina Veterinária.

Aos meus avós Adalgiza e Joel (*in memorian*) por terem me mimado e me feito ter coragem para enfrentar a vida. Espero que estejam orgulhosos, a netinha primogênita de vocês vai se formar.

Aos animais que passaram pela minha vida e se foram Pitty, Hatch, Lion, Luna e Kirito pelos momentos inenarráveis e por me reafirmar o dom que eu tentava me esquivar. Um agradecimento mais especial a minha filha Luna que esteve comigo por 14 anos, único serzinho que veio comigo para MS, estudava comigo e me consolava apenas com o olhar. Te amarei eternamente.

Aos animais que continuam na minha vida: Loro, Jolie, Nick e Zoe, a consulta e vacinação vitalícia estão garantidas.

EPÍGRAFE

“É justo o que muito custe, o que muito vale.”

(Santa Tereza D’Ávila)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 7

2. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS 8

1.1. UNESP campus Botucatu, SP. 8

1.1.1. Horário de funcionamento 16

1.1.2. Os profissionais 16

1.1.3. Atividades desenvolvidas 16

1.1.4. Casuística 17

1.2. Hospital Veterinário (FAMEZ/UFMS) 18

1.2.1. O local 18

1.2.2. Horário de funcionamento 24

1.2.3. Os profissionais 24

1.2.4. As atividades desenvolvidas 24

1.2.5. Casuística 25

3. PROJETO DE PESQUISA 27

1.3. INTRODUÇÃO 28

1.4. OBJETIVOS 30

1.4.1. Objetivo geral 30

1.4.2. Objetivos específicos 30

1.5. MATERIAIS E MÉTODOS 30

1.5.1. Seleção da melhor combinação 30

1.5.2. Teste de determinação da dose 32

1.5.3. Teste de confirmação da dose 33

1.6. ESTATÍSTICA 34

1.7. RESULTADOS 34

1.7.1. Seleção da melhor combinação 34

1.7.2. Teste de determinação da dose terapêutica mínima efetiva 35

1.7.3. Teste de confirmação da dose 36

1.8. DISCUSSÃO 37

1.9. CONCLUSÃO 38

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS 39

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA 41

1. INTRODUÇÃO

O estágio curricular obrigatório é uma disciplina da grade curricular do curso, cujo seu objetivo é proporcionar ao estagiário a oportunidade de mergulhar na realidade profissional, refinando tanto os conhecimentos teóricos quanto práticos obtidos ao longo da graduação. A escolha dos locais de estágio baseou-se em referência, qualidade técnica e em alta casuísta nos setores de reprodução e clínica cirúrgica.

Entre os dias 5 de agosto a 30 de agosto de 2024, realizou-se a primeira etapa do estágio no departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia campus Botucatu – São Paulo, onde foram cumpridas 188 horas.

O segundo local foi o setor de Cirurgia e Obstetrícia Veterinária do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, em Campo Grande – Mato Grosso do Sul, entre os dias 9 de setembro a 18 de outubro de 2024, sendo 120 horas.

Neste trabalho, inicialmente, relatarei a estrutura física dos locais de estágio e as atividades desenvolvidas. Por último, será apresentado o projeto de pesquisa intitulado: “Combinação de ivermectina + eprinomectina e ivermectina + moxidectina contra *Haemonchus contortus* em ovinos”.

2. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

1.1. UNESP campus Botucatu, SP.

O setor de Reprodução Animal da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia campus Botucatu – São Paulo, é sediada à Rua: Prof. Dr. Walter Maurício Correa, s/n – Unesp Campus de Botucatu/SP. A entrada do campus compreende a estacionamento e a coordenação do curso (Figura 1).

Figura 1: Entrada principal do campus de Medicina Veterinária e Zootecnia e estacionamento.

A área de cirurgia veterinária e reprodução animal é composta por dois setores: Reprodução Animal e o Centro de Biotecnologia em Reprodução Animal (CERAN) (Figura 2)

Figura 2: (A) Fachada da área de Reprodução Animal. (B) Fachada do Centro de Biotecnologia em Reprodução Animal.

No Setor de Reprodução Animal, as atividades são divididas em pequenos e grandes animais, com a estrutura de sala de atendimento, um centro cirúrgico para pequenos animais destinado apenas para cirurgias do trato reprodutivo, uma sala para neonatos e um setor para animais de grande porte (Figura 3).

Figura 3: Salas e setores de pequenos e grandes animais. (A) Ambulatório de pequenos animais, (B) centro cirúrgico de pequenos animais, (C) sala para neonatos, (D) setor de atendimento para animais de grande porte.

Na divisão destinada a pequenos animais, os serviços são: afecções do trato reprodutor da fêmea e do macho, biotecnologia da reprodução, acompanhamento da gestação, diagnóstico de gestação, cesarianas e outras emergências obstétricas, citologia vaginal, dosagem de progesterona e estradiol, congelação do sêmen de cães (Criobanco) e consultoria em canis.

Já na área de grandes animais, os serviços são atendimento ambulatorial e hospitalar nas áreas de fisiopatologia da reprodução e obstetrícia veterinária, no qual diariamente há pesquisas voltadas para coleta de sêmen e de embriões especialmente em equídeos (figura 4).

Figura 4: Área de coleta de sêmen de animais de grande porte.

O centro cirúrgico conta com diferentes recintos: área suja, com sala de triagem e de aplicação de medicamento pré-anestésico (MPA) (figura 5); área mista, com sala de armários para armazenamento de vestimentas, instrumental (figura 6) e uma pia de escarificação; e área limpa, com sala cirúrgica, onde fica os armários com medicamentos, mesa cirúrgica e de instrumentação e o aparelho de anestesia inalatória (figura 7).

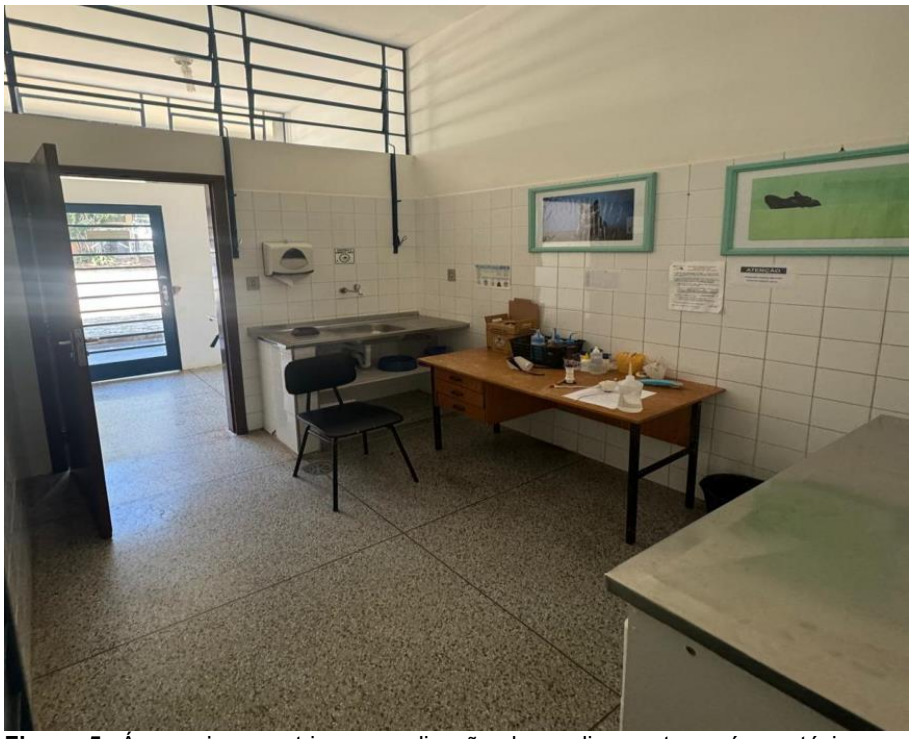

Figura 5: Área suja para triagem, aplicação de medicamentos pré-anestésicos e tricotomia do paciente.

Figura 6: Sala mista, onde é feita a escarificação e o residente e auxiliar se paramentam.

Figura 7: Sala de cirurgia de pequenos animais.

No laboratório de biotecnologia, era avaliado o material seminal do animal, que foi coletado através de um método de coleta de acordo com a espécie (figura 8A e 8B) e eram realizadas pesquisas de mestrado, doutorado e pós-doutorado do setor (figura 9). Em toda sua extensão, o CERAN armazena materiais criopreservados para fomentar a pesquisa e manter material de décadas em seus aposentos (figura 9A, 9B, 9C e 9D).

Figura 8: (A e B) Salas de análises.

Figura 9: (A, B, C e D) Salas de pesquisa e armazenamento de material reprodutivo.

1.1.1. Horário de funcionamento

O atendimento é de domingo a domingo, das 07h00 às 19h00 podendo se estender caso chegue alguma emergência ou caso o prognóstico é reservado e o animal precise de cuidados.

1.1.2. Os profissionais

Os médicos veterinários acompanhados foram em grande maioria os residentes do setor: Ana Flávia Prestes, Caroline Lopes, Letícia Sayuri, Luís Henrique Correa, Nathalia Oliveira e Vanessa Balan e os professores doutores responsáveis pelo setor. Fabiana Ferreira de Souza, Maricy Apparicio Ferreira e João Carlos Pinheiro Ferreira em pequenos animais e de grandes animais Eunice Oba, Fernanda Saules Ignácio, Gabriel Monteiro e Frederico Ozanam Papa.

1.1.3. Atividades desenvolvidas

Em cada semana, os estagiários estavam em setores, com professores e residentes diferentes, era obrigatório o rodízio e, na última semana, o estagiário podia escolher qual o setor gostaria de repetir. Os estagiários eram incumbidos de preparar a sala de atendimento para a chegada do paciente, montar o aparelho de ultrassonografia e configurá-lo, fazer toda anamnese e exame físico, chamar o residente para a conferência dos dados e atualizá-lo para a consulta, realizar a descrição cirúrgica, organizar todo o procedimento cirúrgico, vestimenta cirúrgica do cirurgião e auxiliar, preparar os instrumentais, organizar a sala cirúrgica, elaborar receituário, explica-lo para o tutor, e manter todo o setor limpo e organizado. Além disso, estar sempre disponível para emergências, cesarianas e plantões aos finais de semana.

1.1.4. Casuística

O total de atendimentos clínicos e cirúrgicos acompanhados e auxiliados durante o período de estágio foi de 220 em pequenos animais (tabela 1) e 130 em grandes animais (tabela 2).

Tabela 1: Procedimentos clínicos, conforme a rotina do setor de pequenos animais.

Procedimento	Quantidade
Diagnóstico gestacional	80
Procedimento cirúrgico*	100
Ambulatório e emergência**	40
Total	220

*****Cirurgias relacionadas ao trato reprodutivo tanto feminino quanto masculino: Piometra, Cesária, Ovariohisterectomia, Ovariectomia, Orquiectomia, Mastectomia, Neoplasias.
**Retorno cirúrgico, consulta marcada, renovação de receita quimioterápica, parto distócico.

Tabela 2: Procedimentos andrológicos e ginecológicos no setor de animais de grande porte.

Procedimento	Quantidade
Coleta de sêmen	50
Coleta de embrião	50
Consulta	20
Emergência	10
Total	130

1.2. Hospital Veterinário (FAMEZ/UFMS)

1.2.1. O local

O Hospital Veterinário (HV) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), é lotado no endereço Avenida Senador Filinto Müller, Nº 2443, Cidade Universitária, Campo Grande, Mato Grosso do Sul (Figura 8). A porta de entrada dava acesso a uma sala de recepção

Figura 1: Fachada principal do Hospital Veterinário de Medicina Veterinária e Zootecnia (HV – FAMEZ, UFMS).

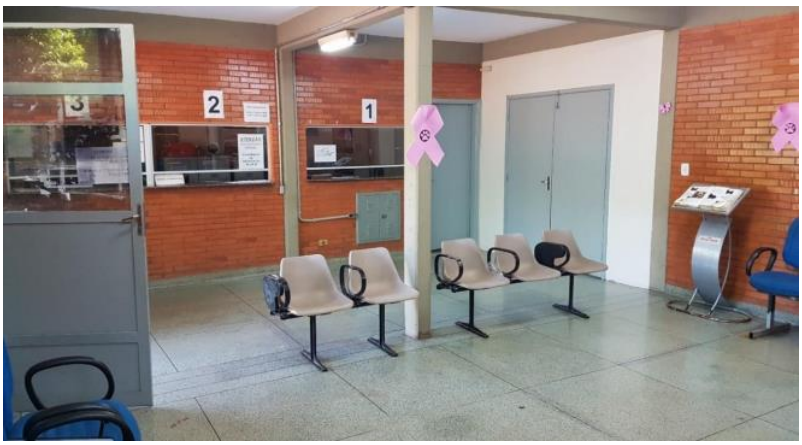

Figura 2: Sala de recepção e triagem do Hospital Veterinário de Medicina Veterinária e Zootecnia (HV – FAMEZ, UFMS).

O setor de Clínica Cirúrgica e Obstetrícia de Pequenos animais era constituído por três consultórios em que os residentes de cirurgia e obstetrícia atendem e um consultório destinado as cirurgias realizadas pelo SUBEA (figura 3).

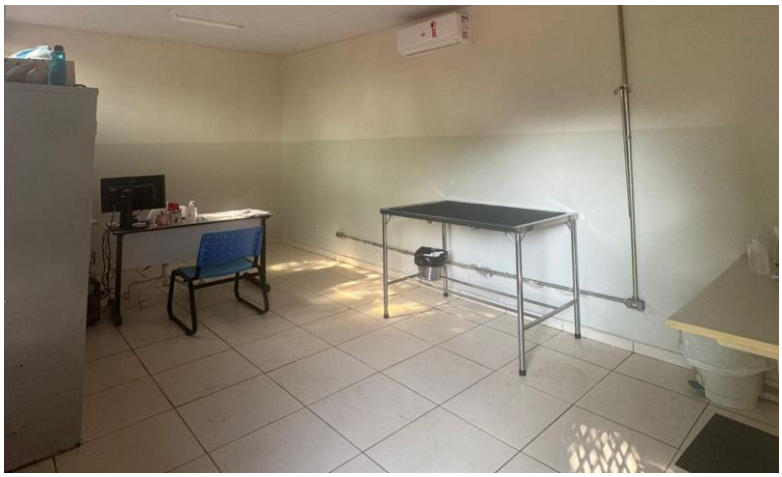

Figura 3: Um dos consultórios de atendimento do departamento de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais (CCPA) do Hospital Veterinário de Medicina Veterinária e Zootecnia (HV – FAMEZ, UFMS).

O centro cirúrgico é composto por área suja, mista e limpa. A primeira, constituída por vestiários femininos e masculinos, canis e gatis e sala de MPA, onde são feitos as devidas medicações, tricotomia e o acesso do paciente (figura 4).

A área mista (Figura 5) é com pias para lavagem de materiais e pias de escarificação. Seguindo, tem-se um corredor com armários para materiais de fármacos e consumo e sala de armazenamento de instrumental cirúrgico e vestimenta cirúrgica. Além disso, possui uma sala específica para a esterilização dos materiais.

Figura 4: Área suja em que o paciente é medicado com pré-anestésicos e é realizado a tricotomia.

Figura 5: Área mista no qual o cirurgião e o auxiliar realizam a escarificação.

Na área limpa (figura 6), estão as duas salas de procedimentos operatórios. Em ambas há mesa cirúrgica e de instrumentais e aparelho de anestesia inalatória e acesso rápido a lâminas de bisturi e fios de sutura de tamanhos e tipos variados.

A sala de operação conta com janela de acesso à sala de esterilização. Há ainda, as mesas cirúrgicas e de instrumentação, o aparelho de anestesia inalatória e de radiografia ortopédica.

Figura 6: (A e B) Sala operatória com mesa cirúrgica, aparelho de anestesia inalatória. Área limpa, Centro Cirúrgico, HV/ FAMEZ/ UFMS.

Há uma sala do lado externo e de ligação com a sala de MPA, destinada para o canil e gatil, no qual conta com oito baias individuais. Nessas baias, há placas para identificação do paciente e o médico veterinário responsável por aquela determinada cirurgia.

Os tutores eram avisados previamente, do local e hora para deixar e buscar seus animais. E caso houvesse caso de internação pós cirurgia, eram avisados e orientados antecipadamente do encaminhamento. O médico veterinário responsável pelo paciente indica o HV-UFMS e outras clínicas que apresentam internação para o tutor e ele escolhe o ideal por meio de suas preferências.

Figura 7: Local antes da sala de MPA, aonde os animais chegam para o procedimento e esperam seus tutores no fim da cirurgia.

1.2.2. Horário de funcionamento

As cirurgias, em sua grande maioria, aconteciam no período da manhã de segunda-feira à sexta-feira das 07h00 às 11h00 podendo de estender devido a gravidade da cirurgia ou em caso de emergência. Os atendimentos são realizados na parte da tarde, podendo ser adiados ou interrompidos em caso de emergência cirúrgica.

1.2.3. Os profissionais

Os médicos veterinários acompanhados foram os residentes de cirurgia e obstetrícia Ianne Cardoso, Ariane Carvalho e Victor Magalhães, o técnico Paulo Jardim e as professoras de cirurgia Bruna Fernanda Firmo e Larissa Correa Hermeto. Por fim, o médico veterinário Gustavo Lima contratado da SUBEA.

1.2.4. As atividades desenvolvidas

Os atendimentos eram realizados pelos residentes em suas respectivas áreas. Os estagiários contribuíam nas atividades do centro cirúrgico de pequenos animais com o preparo do paciente, auxílio nas cirurgias e ficavam responsáveis pela organização das salas de atendimento, deixando tudo limpo e organizado, davam entrada com o paciente e tutor.

1.2.5. Casuística

Durante o período de estágio, fui auxiliar e volante nos procedimentos cirúrgicos. No total, foram realizados 140 atendimentos (tabela 1).

Tabela 1: Atendimentos clínicos HV – FAMEZ, UFMS.

Procedimentos	**Quantidade**
Cirurgia Obstétrica	50
Cirurgia Ortopédica	40
Cirurgia Geral	20
Consultas	30
Total	140

Dentre as cirurgias acompanhadas, a de maior número foram as do setor de obstetrícia, por conta do período de reprodução dos animais. Seguidas pelas osteossínteses, devido ao grande número de animais com herdabilidade compatível com comprometimento ósseo e ou acidentes automobilísticos.

Tabela 2: Procedimentos cirúrgicos HV – FAMEZ, UFMS.

Cirurgias	**Quantidade**
Piometra	25
Cesária	5
Mastectomia	25
Osteossíntese	28
Amputação de membros	2
Reconstrutiva	2
Hemilaminectomia	14
Cistotomia	2
Nodulectomia	7
Total	110

3. PROJETO DE PESQUISA

COMBINAÇÃO DE IVERMECTINA + EPRINOMECTINA E IVERMECTINA + MOXIDECTINA CONTRA *HAEMONCHUS CONTORTUS* EM OVINOS

Fernanda Barros Silva[1], Matheus Takemi Muchon Nakatani[2], Fernando De Almeida Borges[3]

[1] Graduanda em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – FAMEZ / UFMS. E-mail: fernanda_barros@ufms.br
[2] Doutorando em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – FAMEZ / UFMS.
[3] Professor em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – FAMEZ / UFMS. E-mail: Fernando.borges@ufms.br

RESUMO - O sinergismo de diferentes combinações, conforme foi estudado em trabalhos *in vitro* anteriores, pode estender a vida útil das lactonas macrocílicas (LMs) contra nematodas gastrointestinais (NGIs) de ruminantes. Porém, há necessidade de confirmação dessa hipótese em modelos de estudo *in vivo*. Dessa forma, o presente trabalho teve como finalidade avaliar se há sinergismo das combinações ivermectina (IVM) + eprinomectina (EPR) e IVM + moxidectina (MOX) contra diferentes isolados de campo de *Haemonchus contortus* em ovinos naturalmente infectados. Testes de redução de OPG foram realizados em três propriedades, denominadas Fazenda A, B e C. Para selecionar a melhor combinação, foram realizados os testes nas fazendas A e B. O teste de determinação da dose foi feito na fazenda A, e o teste de confirmação da dose, nas três fazendas. Inicialmente, na seleção das melhores combinações, os animais foram divididos em 5 grupos, cada grupo com 7 a 9 animais, com tratamento de LMs combinadas e não-combinadas, via de administração injetável totalizando 200mcg/kg. Na etapa seguinte, teste de determinação da dose, a divisão foi de 5 grupos com 10 animais, tratados com 200, 400, 600, 800 e 1000 mcg/kg. Já na terceira e última etapa, teste de confirmação da dose, formaram-se 3 grupos com 10 animais

Comentado [FB1]: Seleção das melhores combinações?

Comentado [FB2]: teste de confirmação da dose?

cujo tratamento foi IVM, MOX e IVM+MOX, via oral e dosagem de 1000mcg/kg. Em todas as etapas, foi utilizado o delineamento de blocos casualizados para cada propriedade de acordo com a contagem de ovos por grama de fezes (OPG). As amostras de fezes para o OPG e coprocultura, foram coletadas dois dias antes do tratamento (D-2), 7 e 14 dias após, dependendo da via de administração utilizada para o cálculo de eficácia. Na fase de selecionar a melhor combinação, houve sinergismo de todas as combinações sendo a IVM+MOX a que apresentou a eficácia observada de 61,7%. Na fazenda B, ainda na fase de seleção da melhor combinação, onde foi observado uma população resistente às LMs, não houve sinergismo das combinações. No teste de determinação das doses, as escolhas das doses, a de 1000mcg/kg foi a que apresentou a melhor eficácia e se diferenciou das doses de 200mcg/kg e 400mcg/kg. No teste de confirmação da dose, a combinação IVM+MOX apresentou eficácia superior as moléculas não-combinadas.

Comentado [FB3]: Em qual etapa?

Comentado [FB4]: Há um termo padrão para isso: Teste de determinação da dose

Palavras-chave: lactonas macrocílicas, *in vivo*, resistência, sinergismo

1.3. INTRODUÇÃO

A resistência anti-helmíntica (RA) está distribuída globalmente, principalmente em parasitas do trato gastrointestinal de ruminantes e equinos (POTÂRNICHE et al., 2021; FISSIHA e KINDE, 2021). As lactonas macrocíclicas (LMs) são antiparasitários de amplo espectro usados com frequência em bovinos para o controle de nematodas gastrointestinais (NGIs) e há 40 anos, ainda se mantém como uma das classes mais utilizados na medicina veterinária (LLOBERAS et al., 2013; GEURDEN et al., 2015). Devido a isso, é relatado resistência a essa classe e seus princípios ativos.

A situação de elevada RA em parasitos de animais de produção ameaça a saúde animal e a produção mundial (PEÑA-ESPINOZA, 2018). Dessa maneira, o aumento de populações de NGIs resistentes a múltiplas drogas, levou a pesquisa e ao desenvolvimento de diferentes métodos que aumentem ou recuperem a eficácia

de AHs que estão ineficazes. Em relação a esses métodos, a combinação de diferentes classes de drogas é uma alternativa para retardar a RA e estender a vida útil dos AHs disponíveis (FOUCQUIER e GUEDJ, 2015; LANUSSE et al., 2018). Como já foi mencionado por Lanusse et al. (2018), existem duas maneiras de aumentar a atividade de AHs contra NGIs resistentes em ruminantes, são elas: a otimização farmacocinética e a combinação de diferentes grupos químicos.

O objetivo de usar combinações são para tentar retardar o desenvolvimento de RA em espécies de NGIs ainda suscetíveis e possibilitar o controle de NGIs em situação de RA (LEATHWICK e HOSKING, 2009; BARTRAM et al., 2012). Pode-se acrescentar também como alternativa, o uso de combinações de diferentes moléculas do mesmo grupo químico. Dessa forma, é possível ocorrer interação sinérgica com o mesmo mecanismo de ação, pois diferentes moléculas podem interagir com o sítio de ação e com mecanismos de resistência de maneiras diferentes, sendo LMs um dos exemplos (NAKATANI et al., 2024). As diferentes moléculas pertencentes às LMs apresentam particularidades, como na capacidade de absorção, período de permanência, velocidade de eliminação, interação com seus receptores e transportadores celulares relacionados à RA (LESPINE et al., 2008; LESPINE et al., 2009; PRICHARD et al., 2012; DAVID et al., 2016).

Haemonchus contortus apresenta elevado nível de resistência contra os três principais grupos químicos, benzimidazóis, imidatiazóis e as LMs (NAKATANI et al., 2023), isso, atrelado ao grande impacto econômico, sua biologia e fisiologia, tornam essa espécie um bom modelo de estudo e, portanto, o maior alvo de pesquisa relacionada à RA (GILLEARD, 2013; KOTZE e PRICHARD, 2016; SANGSTER et al., 2018).

Há dois fatores determinantes para o sinergismo de LMs contra *H. contortus*: quais moléculas compõem a mistura e a proporção entre os componentes, sendo que, o maior nível de sinergismo é observado utilizando maiores proporções de LMs menos potentes, combinadas com menores proporções de LMs mais potentes (NAKATANI et al., 2023). Em trabalhos *in vivo* (BORGES et al., 2007; BORGES et al.,

2008; BALLENT et al., 2019), foi observada eficácia superior da combinação de ivermectinas, comparada às moléculas não combinadas. Além de quais moléculas compõem a mistura, o nível de sinergismo é diretamente dependente da proporção entre os componentes (NAKATANI et al., 2020).

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo geral

Avaliar possível sinergismo das combinações ivermectina com eprinomectina e ivermectina com moxidectina contra *Haemonchus contortus* em ovinos.

1.4.2. Objetivos específicos

-Determinar qual a melhor combinação para ovinos infectados naturalmente.

-Realizar os testes de determinação e de confirmação da dose da combinação mais eficaz.

-Avaliar se há efeito do nível de resistência de *H. contortus* sobre o sinergismo das combinações.

1.5. MATERIAIS E MÉTODOS

1.5.1. Seleção da melhor combinação

Foi padronizado um veículo injetável para todas as combinações de princípios ativos, tanto os combinados quanto os não combinados, com o objetivo de evitar que o veículo influenciasse as respostas dos tratamentos. As formulações foram preparadas utilizando moléculas de grau analítico, na concentração final total de 1%, sendo cada combinação preparada em um único frasco com as moléculas na proporção ideal. O veículo consistia em uma mistura de propilenoglicol, N-metil-pirrolidona e hidroxitolueno butilado, substâncias consideradas adequadas para o uso com LMs (LO et al., 1985; EASTLICK, 1989; HOLMES et al., 2004), levando em conta as propriedades físicas (como lipofilicidade e solubilidade) de cada molécula utilizada.

Foram utilizados 112 ovinos, machos e fêmeas, desmamados, com idade superior a três meses, naturalmente infectados com NGIs e contagens de OPG ≥ 150. Os animais eram provenientes das Fazendas A (n=63) e B (n=49). Durante o período experimental, os ovinos foram mantidos em pastejo, com acesso livre à água. Os animais de cada fazenda foram divididos em cinco grupos (G-I, G-II, G-III, G-IV, G-V), com sete ou nove animais por grupo, dependendo da fazenda, conforme o delineamento em blocos casualizados, baseado nas contagens de OPG (Tabela 1). Cada grupo recebeu sua formulação correspondente, com a dose total de 200 µg/kg, via subcutânea, de LMs combinadas ou não combinadas.

Tabela 1: Delineamento experimental do teste de redução da contagem de ovos fecais (TRCOF) para a seleção da melhor combinação e dos isolados. Eprinomectina (EPR), ivermectina (IVM), moxidectina (MOX), eprinomectina com moxidectina (EPRM+MOX) e ivermectina com moxidectina (IVM+MOX).

Grupos	Nº de animais	Tratamento	Dosagem
G-I	7 ou 9	EPRM	200 µg de EPR/kg
G-II	7 ou 9	IVM	200 µg de EPR/kg
G-III	7 ou 9	MOX	200 µg de EPR/kg
G-IV	7 ou 9	EPR+MOX	178,64 µg de EPR/kg 21,36 µg de MOX/kg
G-V	7 ou 9	IVM+MOX	183,84 µg de IVM/kg 16,16 µg de MOX/kg

1.5.2. Teste de determinação da dose

Após os testes iniciais, a combinação de IVM+MOX foi escolhida. A proporção dessa combinação foi ajustada para 0,5:1 de IVM e 0,5:1 de MOX, a qual demonstrou efeito sinérgico (score médio de sinergismo = 9,69) nos testes não realizados nesse trabalho (*in vitro)*. Essa modificação na proporção foi realizada devido à possibilidade de que, em uma dose tão pequena, a MOX não entrasse em contato adequado com os NGIs presentes no trato gastrointestinal. Isso ocorre porque, ao contrário do teste in vitro, onde os parasitas entram em contato direto com as drogas diluídas em um volume pequeno e em altas concentrações, no trato gastrointestinal dos animais existe um grande volume de líquidos e partículas que interferem no contato e na ação da droga sobre o parasita (LLOBERAS et al., 2015; LANUSSE et al., 2016).

Foram utilizadas formulações comerciais de IVM 1% (Ivomec®, Boehringer Ingelheim Animal Health do Brasil Ltda.) e MOX 1% (Cydectin®, Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda.), diluídas em propilenoglicol até a concentração de 0,2%, para administração oral nas doses de 200, 400, 600, 800 e 1.000 µg/kg. A administração oral foi escolhida para evitar possíveis reações cutâneas no local da aplicação devido às altas dosagens testadas.

O teste para determinação da dose mínima efetiva foi realizado na Fazenda A, com 50 ovinos (machos e fêmeas, desmamados, com idade superior a três meses, naturalmente infectados com NGIs e contagens de OPG ≥ 150). Os animais foram mantidos em pastejo, com acesso livre à água durante todo o período experimental. Foram divididos em cinco grupos (G-A, G-B, G-C, G-D, G-E), com 10 animais por grupo, conforme o delineamento em blocos casualizados, de acordo com as contagens de OPG (Tabela 2).

Tabela 2: Delineamento do experimento do teste de redução da contagem de ovos fecais (TRCOF) para determinar a dose terapêutica mínima efetiva da combinação ivermectina com moxidectina (IVM+MOX) em microgramas por kilograma (µg/kg)

Grupos	Nº de animais	Dose total	Dose componentes
G-A	10	200 µg/kg	100 µg de IVM/kg 100 µg de MOX/kg
G-B	10	400 µg/kg	200 µg de IVM/kg 200 µg de MOX/kg
G-C	10	600 µg/kg	300 µg de IVM/kg 300 µg de MOX/kg
G-D	10	800 µg/kg	400 µg de IVM/kg 400 µg de MOX/kg
G-E	10	1000 µg/kg	500 µg de IVM/kg 500 µg de MOX/kg

1.5.3. Teste de confirmação da dose

Para o teste de determinação da dose, foram utilizados 90 ovinos das três fazendas (30animais em cada), ambos os sexos, desmamados e com idade acima de 3 meses, sob pastejo e acesso ad libitum à água, todos naturalmente infectados com NGIs e com contagem de OPG ≥ 150.

Os animais foram divididos em 3 grupos com LMs combinadas e não-combinadas, no qual os grupos eram constituídos por IVM, MOX e IVM+MOX. Todos os grupos na dose 1000mcg/kg, com exceção do grupo IVM+MOX cuja dose era 500mcg/kg em cada molécula.

Foram utilizadas formulações comerciais de IVM 1% (Ivomec®, Boehringer Ingelheim Animal Health do Brasil Ltda.) e MOX 1% (Cydectin®, Zoetis Industria de Produtos Veterinários Ltda.), diluídas em propilenoglicol até a concentração de 0,2%, para serem administradas por via oral, na dose total de 1.000 µg/kg.

1.6. ESTATÍSTICA

O cálculo das eficácias e os intervalos de confiança de 95% (IC95) das formulações foi obtido usando 'eggCounts-2.3' no programa R versão 3.6.1 (WANG e PAUL 2018), no qual cada grupo teve o seu respectivo OPG individual de antes e depois do tratamento (amostras pareadas). Posteriormente ao cálculo das eficácias das formulações, as eficácias observadas foram comparadas com as eficácias esperadas, utilizando o método do grupo fracionário (BARTRAM et al., 2012; BALLENT et al., 2020), já nas formulações não-combinadas, a resposta contida nas combinações será através da fórmula: Eff (A+B) = 1- ((1- (Eff A x Prop A) x (1- (Eff B x Prop B)). A eficácia esperada após a combinação dos tratamentos é Eff (A+B), a eficácia observada de cada componente não-combinado é Eff A e Eff B e a proporção de cada componente na combinação avaliada foi definido como Prop A e Prop B. E, a partir da divisão das médias de OPG do D-2, D+7 ou D+14, de cada tratamento, o método do produto fracionário também foi aplicado a eficácia contra os diferentes gêneros de NGIs recuperados das fazendas, pela proporção de L3 de cada gênero da respectiva coprocultura (MCKEENA, 1990).

1.7. RESULTADOS

1.7.1. Seleção da melhor combinação

Os NGIs nas duas fazendas foram resistentes a todas as LMs avaliadas isoladamente, com maior nível de resistência na fazenda B. Na fazenda A, foram observadas eficácia significativamente maior de IVM+MOX em relação aos tratamentos isolados, também tendo diferença da molécula MOX à IVM. Ao comparar as eficácias entre as fazendas, na Fazenda A, os tratamentos MOX, EPR+MOX, IVM+MOX apresentaram eficácia significativamente maior do que a observada na Fazenda B.

De acordo com a Tabela 3, a fazenda B, apresentou elevado nível de resistência a todas as LMs avaliadas, e dessa forma, nenhuma combinação apresentou a eficácia esperada, logo não houve sinergismo nas combinações (eficácia observada ≤ eficácia esperada) contra nenhum dos gêneros recuperados nos dias dos tratamentos.

Na fazenda A, em relação a comparação entre eficácia esperada e observada, há sinergismo de todas as combinações, quando na fazenda B, nenhuma das combinações apresentou sinergismo (Tabela 3).

Tabela 3. Eficácias esperadas (E) e observadas (O), obtidas pelo método do produto fracionário, nas fazendas A e B.

Combinação	Fazenda A	Fazenda B
EPR+MOX	E= 14,21% O= 26,20%	E= 2,13%O= 0,42%
IVM+MOX	E= 8,56% O= 61,70%	E= 2,29%O= 0,25%

Nota: E= esperada, O= observada

Comentado [FB5]: Tirar esses enter

1.7.2. Teste de determinação da dose terapêutica mínima efetiva

De acordo com o TRCOF, foi-se observado um padrão crescente de eficácia comparado ao aumento da dose administrada. Dessa forma, a dose de 1000mcg/kg obteve maior eficácia e foi a única que não apresentou sobreposição de IC95, como ocorreu com 200 e 400mcg/kg. Com isso, a dose selecionada para a próxima etapa foi 1000mcg/kg (tabela 4).

Tabela 4. Resultados dos testesde redução de contagem de ovos por fezes da determinação da dose terapêutica mínima efetiva da combinação de IVM+MOX em ovinos. Contagens de ovos por grama de fezes (OPG) pré e pós-tratamento (D-2 e D+7 respectivamente), eficácias gerais e intervalos de confiança de 95% (IC95), nas diferentes doses administradas via oral.

Variáveis		**Doses (mcg/kg)**				
		200	**400**	**600**	**800**	**1000**
OPG	D-2	957,50 ± 762,50	955,00 ±767,50	952,50 ±801,20	952,50 ±799,00	950,00 ±789,50
	D+7	647,50 ±573,40	557,50 ±449,70	525,00 ±368,90	470,00 ±427,20	372,50 ±387,40
Eficácia		32,40	41,50	44,80	51,10	60,20
IC95%		21,20-41,90	31,10-50,70	34,80-53,20	41,80-58,60	51,50-67,40

1.7.3. Teste de confirmação da dose

Nas três fazendas avaliadas, a combinação (IVM+MOX) apresentou eficácia maior comparada com suas moléculas isoladas, na mesma dose total (tabela 5). A molécula MOX isolada apresentou uma eficácia superior em todas as fazendas comparada com a molécula IVM isolada, porém na fazenda A e C, esse valor foi consideravelmente superior (Fazenda A: 52,80%MOX comparado a 26,40%IVM e Fazenda B: 43,50%MOX comparado a 1,06%IVM).

Tabela 5. Resultados obtidos na redução de ovos por grama de fezes (OPG) no teste de confirmação de dose da confirmação ivermectina com moxidectina (IVM+MOX). Comparação das moléculas isoladamente e combinadas. Contagem de OPG pré e pós-tratamento, eficácia e intervalo de confiança das moléculas selecionadas e de todas as fazendas estudadas.

Comentado [FB6]: Siga o mesmo texto do titulo da tabela 2

Fazenda		**Variáveis**	**Formulações**		
			IVM	MOX	IVM+MOX
A	OPG	D-2	2410,00±587,51	2437,50±577,14	2415,00±558,79
		D+7	1767,5±1128,67	1145,00±599,28	870,00±508,65
	Eficácia%		26,40	52,80	63,80
	IC95%		18,70-33,20	47,30-58,00	59,30-67,90

B	OPG	D-2	1250,00±548,36	1257,50± 563,48	1250,00 ± 581,78
		D+7	857,50±531,91	752,50±598,89	417,50 ± 385,87
	Eficácia%		31,10	39,90	66,30
	IC95%		21,10-39,70	30,40 – 48,00	59,90 – 71,70
C	OPG	D-2	1012,50±845,27	1007,50±786,79	1007,50±775,68
		D+7	1075,00±714,92	567,50±572,77	367,50±400,01
	Eficácia%		1,06	43,50	64,20
	IC95%		0,001-9,51	33,90–52,5	56,00–70,00

1.8. DISCUSSÃO

Esse trabalho foi o primeiro estudo *in vivo* com o objetivo de avaliar outras combinações de LMs, além das existentes no mercado brasileiro e, de confirmar a presença do efeito sinérgico das combinações EPR+MOX e IVM+MOX. Além disso, o efeito sinérgico das combinações foi demonstrado *in vivo* pela primeira, tendo influência do nível de resistência (NAKATANI et al., 2024). O sinergismo entre LMs está atrelado às moléculas que compõem a mistura e da proporção de cada uma delas, sendo que, aparentemente o efeito sinérgico está presente quando há a combinação de uma LM mais potente com uma menos potente (NAKATANI et al., 2023).

O sinergismo entre LMs, nesse trabalho é inerente ao nível de resistência da população parasitária, ou seja, pode-se ter ou não efeito sinérgico dependendo do nível de resistência. Com isso, Nakatani et al., em 2024, através de outros testes concomitantes (testes *in vitro*), que não foram trabalhados nesse trabalho, definiu que a presença de sinergismo está ligada ao nível de resistência, a dose usada das combinações e do gênero de NGI que o animal está acometido.

Na fase de definição da dose terapêutica mínima eficaz da combinação ideal (IVM+MOX), houve ajustes na proporção dos componentes e na via de administração do tratamento IVM+MOX, com os seguintes objetivos: (i) garantir que a MOX atinja o parasita em uma concentração suficiente (LLOBERAS et al., 2015), (ii) evitar reações cutâneas associadas à administração via injetável (NAKATANI et al., 2021), (iii) minimizar os efeitos das diferenças na farmacocinética de cada molécula (LLOBERAS et al., 2013; LANUSSE et al., 2014; LLOBERAS et al., 2015; LANUSSE et al., 2016; LIFSCHITZ et al., 2017), e (iv) melhorar a eficácia da combinação contra NGIs resistentes, já que as LMs administradas por via oral proporcionam uma maior concentração de fármaco em contato com os NGIs (LLOBERAS et al., 2013; LANUSSE et al., 2014; LANUSSE et al., 2016; LIFSCHITZ et al., 2017; LANUSSE et al., 2018).

O gênero NGIs também demonstrou ser um fator importante para haver efeito sinérgico das combinações. *Haemonchus* sp., além de ser o gênero mais patogênico, também aparenta ser um dos maiores fatores limitantes para a eficácia das LMs e suas combinações (BALLENT et al., 2020; NAKATANI et al., 2024). Diante disso, na fazenda B, só houve sinergismo contra *Haemonchus* sp.na etapa de confirmação da dose utilizando 1000mcg/kg, antes disso, utilizando a dose total de 200mcg/kg, não foi observado efeito sinérgico em nenhuma das combinações avaliadas. Dessa forma, o sinergismo está condicionado ao gênero de NGI, ao nível de resistência da população e à dose administrada.

Comentado [FdAB7]: No artigo do pessoal da argentina com iver+aba, a conclusão foi a mesma. Se houver haemonchsu resistente, a combinação não funciona

1.9. CONCLUSÃO

O desenvolvimento de formulações AHs, baseadas em combinações sinérgicas de LMs, em ovinos, podem possibilitar um controle mais eficaz de populações de NGIs resistentes. O sinergismo, contra NGIs de ovinos, é diretamente dependente do nível de resistência do isolado e da composição de gêneros, sendo

Haemonchus sp. o mais resistente às LMs. A molécula MOX é decisiva para a eficácia e sinergismo. Em relação às moléculas combinadas estudadas nesse trabalho, IVM+MOX é a que apresenta maior potencial contra NGIs resistentes em ovinos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O período de estágio curricular realizado na Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMZ/UNESP) em Botucatu desempenhou um papel fundamental no aperfeiçoamento das minhas habilidades técnicas em diagnóstico gestacional e neonatologia. Além disso, proporcionou uma valiosa oportunidade de aprendizado em relação aos procedimentos de coleta de embrião e coleta de sêmen no manequim, bem como permitiu-me acompanhar de perto as várias etapas da produção científica no campo da reprodução animal. Durante esse período, conheci outras pessoas de várias regiões do país e fui capaz de desenvolver habilidades de comunicação interpessoal, o que enriqueceu a minha capacidade de colaborar eficazmente em equipe.

Além disso, tive o prazer de compartilhar conhecimento e aprender com as referências em reprodução e fui felizarda de ter a professora Dra Eunice Oba como minha supervisora no qual tive acesso ilimitado aos seus materiais e suas técnicas. Em resumo, o estágio na UNESP foi uma experiência enriquecedora que contribuiu significativamente para o meu crescimento profissional, aprimorando minhas competências técnicas e minha compreensão do campo ao laboratório da reprodução animal, concomitante, me fortaleceu na capacidade de trabalho em equipe e meu discernimento em agir com precisão num ambiente em que a demanda é de desafios.

O segundo estágio sendo na faculdade que escolhi e me acolhei em 2020, fez-me dar ainda mais valor aos pequenos momentos e memórias nesses 5 anos de graduação. Os corredores mais vazios, sem os colegas de turma, só as lembranças

em cada parte. Vivenciar novamente em uma outra perspectiva, me fez amar ainda mais a FAMEZ/UFMS e ser ainda mais grata por tudo que vivi. O setor de cirurgia, não tenho nada para reclamar, já conhecia a todos e consegui conviver e criar ainda mais vínculo afetivo e profissional, aprendi muito, auxiliei em várias cirurgias e tive muito mais liberdade para questionar e perguntar – apesar que isso não é um empecilho para mim.

Foi inenarrável toda a troca de experiência e informação. Um agradecimento especial a professora Dra. Larissa Hermeto que disponibilizou uma vaga para mim no setor, mesmo com a minha inscrição em cima da hora e teve toda a presteza e calma para esclarecer procedimentos e protocolos em suas cirurgias de aula, a professora Dra Bruna Firmo por me mostrar toda sua técnica de cirurgia plástica em procedimentos inimagináveis, ao técnico Dr Paulo Jardim por compartilhar toda a sua experiência em cirurgias ortopédicas e ter a paciência de esclarecer todas as dúvidas, as residentes Ianne e Ariane tão atenciosas e queridas e ao Sr. Cido por deixar todos os instrumentais sempre prontos e organizados e estar sempre disponível caso algum imprevisto ocorresse.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

BALLENT, M.; CANTON, C.; DOMINGUEZ, P.; BERNAT, G.; LANUSSE, C.; VIRKEL, G.; LIFSCHITZ, A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of the ivermectin and abamectin nematodicidal interaction in cattle. **Vet. Parasitol**. v.279109010, 2020.

BARTRAM, D.J.; LEATHWICK, D.M.; TAYLOR, M.A.; GEURDEN, T.; MAEDER, S.J. The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. **Vet. Parasitol**., v.186, p.151–158., 2012.

BORGES, D.G.L.; ARAÚJO, M.A.; CAROLLO, C.A.; CAROLLO, A.R.H.; LIFSCHITZ, A.; CONDE, M.H.; FREITAS, M.G.; FREIRE, Z.S.; TUTIJA, J.F.; NAKATANI, M.T.M.;

BORGES, F.A. Combination of quercetin and ivermectin: In vitro and in vivo effects against *Haemonchus contortus*. **Acta Trop**., v.201, 105213, 2020.

BORGES, F.A.; CHO, H.S.; SANTOS, E.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A.J. Pharmacokinetics of a new long acting endectocide formulation containing 2.25% ivermectin and 1.25% abamectin in cattle. **J. Vet. Pharmacol. Therap**., v.30, p.62-67, 2007.

BORGES, F.A.; SILVA, H.C.; BUZZULINI, C.; SOARES, V.E.; SANTOS, E.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A.J. Endectocide activity of a new long-action formulation containing 2.25% ivermectin + 1.25% abamectin in cattle. **Vet. Parasitol.**, v.155, p.299–307, 2008.

DE GRAEF, J.; DEMELER, J.; SKUCE, P.; MITREVA, M.; von SAMSON HIMMELSTJERNA G.; VERCRUYSSE, J.; CLAEREBOUT, E.; GELDHOF, P. Gene expression analysis of ABC transporters in a resistant Cooperia oncophora isolate following in vivo and in vitro exposure to macrocyclic lactones. **Parasitol.**, v.140, n.4, p.499–508, 2013.

GIGLIOTI, R.; FERREIRA, J.F.; LUCIANI, G.; LOUVANDINI, H.; OKINO, C.; NICIURA, S.; OLIVEIRA, M.; AMARANTE, A.; KATIKI, L. Potential of Haemonchus contortus first-stage larvae to characterize anthelmintic resistance through P- glycoprotein gene expression. **S. Rum. Res.** v.217, 106864, 2022.

GILLEARD J.S.; KOTZE A.C.; LEATHWICK D.; NISBET A.J.; MCNEILLY T.N.; BESIER B. A journey through 50 years of research relevant to the control of gastrointestinal nematodes in ruminant livestock and thoughts on future directions. **Int. J. Parasitol.**, v.51, p.1133–1151, 2021.

KOTZE, A.C.; RUFFELL, A.P; KNOX, M.R.; KELLY, G.A. Relative potency of macrocyclic lactones in in vitro assays with larvae of susceptible and drug-resistant Australian isolates of Haemonchus contortus and H. placei. **Vet. Parasitol.**, v.203, n.3-4, p.294-302, 2014.

LANUSSE, C.; LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; ALVAREZ, L.; SANCHEZ, S.; SUTRA, J.F.; GALTIER, P.; ALVINERIE, M. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. **J. Vet. Pharmacol**. Ther., v.20, p.91–99, 1997.

LANUSSE, C.; CANTON, C.; VIRKEL, G.; ALVAREZ, L.; COSTA-JUNIOR, L.; LIFSCHITZ, A. Strategies to optimize the efficacy of anthelmintic drugs in ruminants.**Trend. Parasitol.** v.34, p.664–682, 2018.

LEATHWICK, D.M.; MILLER, C.M. Efficacy of oral, injectable and pour-on formulations of moxidectin against gastrointestinal nematodes incattle. N. Z. **Vet. Parasitol.**, v.191, p.293–300, 2013.

LEATHWICK, D.; MILLER, C.M.; SAUERMANN, C.W.; CANDY, P.M.; GANESH, S.; FRASER, K.; WAGHORN, T.S. The efficacy and plasma profiles of abamectin plus levamisole combination anthelmintics administered as oral and pour-on formulations to cattle. **Vet. Parasitol.**, v.227, p.85–92, 2016.

LLOBERAS, M.; ALVAREZ, L.; ENTROCASSO, C.; VIRKEL, G.; BALLENT, M.; MATE, L.; LANUSSE, C.; LIFSCHITZ, A. Comparative tissue pharmacokinetics and efficacy of moxidectin, abamectin and ivermectin in lambs infected with resistant nematodes: Impact of drug treatments on parasite P-glycoprotein expression. Int. **J. Parasitol.** Drugs Drug Res., v.3, p.20-27, 2013.

LO, P-K.A.; FINK, D.W.; WILLIAMS, J.B.; BLODINGER, J. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. Vet. Res. Commun., v.9, p.251–268, 1985.

LOPES, W.D.Z.; FELIPPELLI, G.; TEIXEIRA, W.F.P.; CRUZ, B.C.; MACIEL, W.G.; BUZZULINI, C.; MATOS, L.V.S.; GOMES, L.V.C.; PEREIRA, J.C.M.; FÁVERO, F.C.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A.J. (2014). Resistência de *Haemonchus placei*, *Cooperia punctata* e *Oesophagostomum radiatum* à ivermectina pour-on a 500mcgkg-1 em rebanhos bovinos no Brasil. **Ciência. Rural.**, v.44, n.5, p.847–853, 2014.

LUO, X., WANG, S.; FENG, Y.; WANG, P.; GONG, G; GUO, T.; FENG, X.; YANG, X.; LI, J. Effect of Ivermectin on the Expression of P-Glycoprotein in Third-Stage Larvae of Haemonchus contortus Isolated from China. **Anim.**, v.13, n.11, 1841, 2023.

MCKENNA, P. The detection of anthelmintic resistance by the faecal egg count reduction test: an examination of some of the factors affecting performance and interpretation. N. Z. **Vet. J.**, v.38, n.4, p.142-147, 1990.

NAKATANI, M.T.M. **Associação entre lactonas macrocíclicas contra *Haemonchus contortus*.** 2020. 48p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande.

NAKATANI, M.T.M.; BORGES, D.G.L.; CONDE, M.H.; DE FREITAS, M.G.; TUTIJA, J.F.; RODRIGUES, V.D.; RECKZIEGEL, G.H.; CAROLLO, C.A.; BORGES, F.A. Synergism of macrocyclic lactones against *Haemonchus contortus*. **Parasitol Res.**, v.122, n.3, p.867-876, 2023.

POTÂRNICHE, A.V.; MICKIEWICZ, M.; OLAH, D.; et al. First report of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in goats in Romania. **Anim.**, v.11, p.1-12, 2761, 2021

SANGSTER, N.C.; COWLING A.; WOODGATE R.G. Ten events that defined anthelmintic resistance research. Trends. **Parasitol.**, v.34, p.553–563, 2018.

REYES-GUERRERO, D.E.; CEDILLO-BORDA, M.; ALONSO-MORALES, R.; ALONSO-DÍAZ, M.; OLMEDO-JUÁREZ, A.; MENDOZA-DE-GIVES, P.; LÓPEZ ARELLANO, M.E. Comparative study of transcription profiles of the P-glycoprotein transporters of two *Haemonchus contortus* isolates: Susceptible and resistant to ivermectin. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v.238, 111281, 2020.

REYES-GUERRERO, D.E.; HIGUERA-PIEDRAHITA, R.I.; MAZA-LOPEZ, J.; MENDOZA-DE-GIVES, P.; CAMAS-PEREYRA, R.; LÓPEZ-ARELLANO, M.E.Analysis of P-gp genes relative expression associated to ivermectin resistance in *Haemonchus contortus* larval stages from in vitro cultures (L3 and xL3) and from gerbils (Meriones unguiculatus) (L4) as models of study. **J. Helminth.** v.98, e19, 2024

SANGSTER, N.C.; COWLING A.; WOODGATE R.G. Ten events that defined anthelmintic resistance research. **Trends. Parasitol**., v.34, p.553–563, 2018.

SCHINDLER, M. Modeling synergistic effects by using general Hill-type response surfaces describing drug interactions. **Sci Rep.**, v.12, n.1, 10524, 2022.

SCHWARZ, E.M.; KORHONEN, P.K.; CAMPBELL, B.E.; YOUNG, N.D.; JEX, A.R.; JABBAR, A.; HALL, R.S.; MONDAL, A.; HOWE, A.C.; PELL, J.; HOFMANN, A.; BOAG, P.R.; ZHU, X.Q.; GREGORY, T.R.; LOUKAS, A.; WILLIAMS, B.A.; ANTOSHECHKIN, I.; BROWN, C.T.; STERNBERG, P.W.; GASSER, R. B. The genome and developmental transcriptome of the strongylid nematode *Haemonchus contortus*, **Gen. Biol.** v.14, p.1–18, 2013.

SUTHERLAND, I.A. Recent developments in the management of anthelmintic resistance in small ruminants - an Australasian perspective. N. Z. **Vet. J.** v.63, p.183–187, 2015.

VINEER, H.R.; MORGAN, E.R.; HERTZBERG, H.; et al. Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. **Parasit.**, v.27, n.69, p.1-16, 2020.

WANG C., PAUL M. 2018. EggCounts: Hierarchical Modelling of Faecal Egg Counts. R package version 2.0. Disponível em: http://shiny.math.uzh.ch/user/furrer/shinyas/shiny-eggCounts/ Acesso em FEV., 2023.