

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

QUIMIOPROFILAXIA E DESENVOLVIMENTO DE IMUNIDADE PARA TRISTEZA
PARASITÁRIA BOVINA

Autor: Ramon Fernandes Scheffer

PORTO ALEGRE
2013/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

QUIMIOPROFILAXIA E DESENVOLVIMENTO DE IMUNIDADE PARA TRISTEZA
PARASITÁRIA BOVINA

Autor: Ramon Fernandes Scheffer

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Veterinária como requisito
parcial para obtenção de graduação em
Medicina Veterinária

Orientador: Jorge José Bangel Júnior

Co-orientador: José Reck Júnior

PORTO ALEGRE
2013/2

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Elaine e Edson por tudo o que fizeram e construíram objetivando fornecer o melhor possível, não mensurando esforços, para dar-nos condições de seguir em frente. Pelas oportunidades, pelo apoio e principalmente por acreditarem em mim, muito obrigado. A minha irmã Laura pelo companheirismo. Agradeço aos demais familiares que me apoiaram ao longo desta caminhada, principalmente meus avós e aos integrantes da república scheffer, que muitos valores me ensinaram, meu sincero obrigado.

Ao professor Jorge José Bangel Júnior, agradeço por me colocar num caminho de busca constante pelo conhecimento. Por todos os ensinamentos acadêmicos e experiências de aprendizado, obrigado.

Aos pesquisadores do Laboratório de Parasitologia do Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor José Reck Júnior, João Ricardo Martins e Guilherme Klafke por proporcionar a oportunidade de estágios e aprendizado durante o período de faculdade.

Aos Médicos Veterinários que de alguma forma me orientaram durante a graduação e aos colegas de estágio pelo companheirismo nas horas boas e difíceis e também pela união.

RESUMO

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a quimioprofilaxia da Tristeza Parasitária Bovina (TPB) e desenvolvimento de imunidade para esta doença. A quimioprofilaxia é realizada principalmente através do uso do dipropionato de imidocarb e está sendo atualmente uma das formas mais acessíveis e práticas aos pecuaristas e técnicos para prevenção e controle da TPB nos bovinos, já que as “vacinas sanguíneas” (cepas atenuadas de hemoparasitos) que é outra forma de controle apresentam dificuldades de produção e comercialização, tornando estrito o acesso pelos usuários que necessitam de uma ferramenta mais eficaz de combate a TPB. Existem diversas variáveis biológicas que podem alterar os resultados de sucesso ao se implantar um protocolo quimioprofilático em animais suscetíveis, algumas delas serão mostradas e também que atitudes deve-se tomar para minimizar estas variáveis. Alguns protocolos são propostos por profissionais e pela indústria farmacêutica, mas muitos produtores rurais continuam apresentando problema quando se trata de prevenção desta doença que ocorre normalmente ao movimentar bovinos suscetíveis oriundos de áreas onde a presença do carrapato é inconstante ou ausente, para áreas onde os carrapatos e os hemoparasitos estão presentes. Para auxiliar esta revisão e adicionar informações ao trabalho de modo a orientar sobre a melhor alternativa a se tomar em condições de campo para controlar a doença, também será descrito um projeto experimental relacionado à quimioprofilaxia desenvolvido nas dependências do Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor.

Palavras-chave: tristeza parasitária bovina, quimioprofilaxia, dipropionato de imidocarb.

ABSTRACT

This work has the objective to perform a bibliography review about chemoprophylaxis of Cattle Tick Fever and immunity development for this disease. Chemoprophylaxis is made, mainly, through the use of imidocarb dipropionate and it is currently one of the most available and used way to prevent and control this pathology in cattle, since the “blood vaccines” (attenuated hemoparasites strains) are showing problems of production and trading. It turned the access to vaccines strict and difficult to the users which need an effective tool to fight against Tick Fever. There is a lot of biological variables which may change the result of a chemoprophylaxis protocol performed on susceptible animals, some will be showed and also measures which should be taken to minimize this variables. Some protocols are proposed by professionals and pharmaceutical industries, but a lot of cattle ranchers still had problems preventing the disease, specially when cattle are moved from areas where there is no ticks or their presence is unstable to areas where ticks and hemoparasites are present. To support this review, provide novel information and guide about the best alternatives to do under field conditions to control the disease, it will be also described an experimental project related to chemoprophylaxis developed in a paddock located in the Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor.

Key-Words: Cattle Tick Fever, chemoprophylaxis, imidocarb dipropionate

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Figura 1 - Protocolo quimioprolático para infecções mistas – IMIZOL®.....	25
Figura 2 -	Figura 2 – Protocolo quimioprolático para infecções mistas - IMICARB®.....	26
Figura 3 -	Figura 3 – Protocolo quimioprolático para infecções mistas – IZOOT B12®.....	27
Figura 4 -	Figura 4 – Protocolo quimioprolático para infecções mistas.....	28
Figura 5 -	Figura 5 – Protocolo quimioprolático para imunização com cepas atenuadas de hemoparasitos da TPB.....	29
Figura 6 -	Figura 6 – Gráfico do acompanhamento sorológico de <i>B. bigemina</i>	31
Figura 7 -	Figura 7 – Gráfico do acompanhamento sorológico de <i>B. bovis</i>	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
TPB	Tristeza Parasitária Bovina
®	Marca de produto registrado
Kg	Quilograma
mg	Miligrama

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	ETIOLOGIA E CICLO BIOLÓGICO DOS AGENTES.....	9
3	EPIDEMIOLOGIA E SINAIS CLÍNICOS DA TPB.....	12
4	IMUNIDADE E SUSCEPTIBILIDADE À INFECÇÃO.....	14
5	MANEJO E CONTROLE DA DOENÇA.....	16
5.1	Indireto.....	16
5.1.1	Rotação de pastagens.....	16
5.1.2	Queimadas.....	16
5.1.3	Aplicação de carrapaticidas no pasto.....	16
5.1.4	Vacinas comerciais para carrapatos.....	16
5.1.5	Tratamentos carrapaticidas estratégicos.....	17
5.2	Direto.....	18
5.2.1	Imunização.....	18
5.2.2	Quimioprofilaxia e fármacos utilizados.....	20
5.2.2.1	Babesiose.....	20
5.2.2.2	Anaplasnose.....	21
5.2.2.3	Anaplasnose e babesiose.....	24
6	PROJETO EXPERIMENTAL.....	30
7	CONCLUSÕES.....	33
	REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

A Tristeza Parasitária bovina (TPB) é o nome comum utilizado para designar uma doença que pode ser causada por três agentes etiológicos diferentes associados ou não, sendo a *Babesia bigemina* e *Babesia bovis*, causadores da babesiose e a *Anaplasma marginale* causador da anaplasmose. Devido a dificuldade de diagnóstico a campo, por diferenciação dos sinais clínicos e por possuírem o carrapato dos bovinos *Rhipicephalus microplus* como vetor em comum, essas patologias formam o complexo TPB.

Existem métodos de controle da doença envolvendo premunicação, utilização de cepas atenuadas dos hemoparasitos e quimioprofilaxia. Este último método de controle da doença se tornou usual devido à facilidade de aquisição do produto nos mercados agropecuários pelo pecuarista e também pela praticidade de aplicação.

A quimioprofilaxia consiste na aplicação de um antimicrobiano ou quimioterápico de forma preventiva em um animal sadio. Alguns fármacos são mais indicados atualmente para realização desta medida como as tetraciclina, diacetato de diminazeno e Dipropionato de imidocarb. Geralmente em doses sub-terapêuticas, ou seja, com uma dose abaixo do recomendado para tratamento da doença clínica para que ao mesmo tempo possibilite aos animais ficarem expostos ao vetor para haver inóculo dos agentes etiológicos da TPB. Dessa forma a utilização de doses reduzidas permitirá a sobrevivência de uma parcela menor de hemoparasitos não provocando doença do animal, mas que irão agredir o bovino, e estimular o desenvolvimento de resposta imunológica protetora.

2 ETIOLOGIA E CICLO BIOLÓGICO DOS AGENTES

A babesiose é causada por protozoários intraeritrocitários do gênero *Babesia* pertencentes à família Babesiidae e filo Apicomplexa. Esses parasitos são inoculados nos bovinos pelo carrapato no ato do hematofagismo. Ao alcançar o sangue, penetram nos eritrócitos destruindo-os, produzindo anemia, hemoglobinemia e consequentemente hemoglobinúria (FORTES, 2008 *apud* STARCOVICI, 1893; POCHE, 1913).

Diversos autores (POTGIETER; ELS, 1976; POTGIETER, 1977; MELHORN; SHEIN, 1984; FRIEDHOFF, 1988 *apud* BOCK *et al*, 2004) relatam que o desenvolvimento da *B. bovis* e da *B. bigemina* seguem padrões similares no *R. microplus* adulto. Segundo Callow (1964 *apud* MAHONEY; ROSS, 1972) existem cepas diferentes de *Babesia spp.* que mostram respostas imunológicas diferentes localizadas em áreas geográficas distintas na Austrália, pressupondo que o mesmo ocorre em outras partes do mundo.

O ciclo de vida pode ser dividido em duas fases, uma no hospedeiro invertebrado (carrapato) e outra no vertebrado (bovino). Ao realizar a hematofagia, o carrapato inocula o esporozoíto através da liberação de saliva que irá parasitar eritrócitos, ao alcançá-los penetram no eritrócito com ajuda do complexo apical e são transformados a trofozoítos que através da merogonia ou fissão binária formam dois merozoítos que estão livres para penetrar em outros eritrócitos. Ao realizar a hematofagia o carrapato irá ingerir hemácias infectadas com *Babesia spp.* que ao chegar no intestino irão formar duas populações de corpos radiais. Então forma-se uma agregação de corpos radiais multinucleados que irão se dividir e formar gametas haplóides, após se desprendem desse agregado e se fusionam em pares pelo processo de singamia formando um zigoto. O zigoto por sua vez infecta as células do trato digestivo do carrapato com preferência por células basofílicas onde a multiplicação ou esquizogônia primária ocorre de forma mais intensa devido a presença de vitelogenina formando o cineto, este ganha a hemolinfa se distribuindo por vários tipos de células e tecidos do carrapato, incluindo os oocistos no ovário onde ocorre a esquizogonia secundária. Esse desenvolvimento nos oocistos garante a transmissão ovariana, uma etapa essencial na epidemiologia da *Babesia spp.* no *R. microplus* já que é monoxeno. Os cinetos entram nas glândulas salivares e através do processo de esporogonia formam um estágio multinuclear e após sofrem uma separação formando esporozoítos. Na maioria dos casos, o desenvolvimento do esporozoíto de *Babesia spp.* inicia quando o carrapato se alimenta do hospedeiro. No caso da *B. bovis* a forma infectiva do esporozoíto está disponível com 2 a 3 dias, sendo portanto já transmitida no estágio larval do carrapato; já na *B. bigemina* esse desenvolvimento é incipiente no estágio

larval, levando 9 dias para formar o esporozoítio infectante, portanto apenas as fases de ninfa e adulto do carrapato inoculam este agente (BOCK *et al*, 2004).

De acordo com Aubry e Geale (2010) como resultado de revisão de literatura de diversos autores, a anaplasmosse bovina resulta de uma infecção por *Anaplasma marginale*, uma bactéria intra-eritrocitária que pertence à família Anaplasmataceae da ordem Rickettsiales. Existem diversas cepas diferentes de *Anaplasma marginale* identificadas em diversas áreas geográficas, elas diferem em morfologia, proteínas, características antigênicas e habilidades ao ser transmitidas pelo carrapato.

A fonte de infecção é sempre o sangue de um animal que foi previamente acometido por uma infecção aguda, e recuperou-se. Porém os animais permanecem portadores crônicos, tendo episódios de bacteremia que possibilitam a contaminação dos vetores para continuar o ciclo (RADOSTITS, 2010), mesmo se não desenvolverem os sinais clínicos da doença (RICHEY, 1991 *apud* AUBRY; GEALE, 2010).

Segundo Kocan (2003 *apud* AUBRY; GEALE, 2010) após uma primoinfecção e um período de incubação que pode variar de 7 a 60 dias (comumente 28 a 42 dias), o *A. marginale* invade o eritrócito e inicia a reprodução através de replicação binária produzindo de 2 a 8 corpúsculos iniciais infectantes que saem da hemácia por exocitose para infectar outros eritrócitos, com isso a cada 24 horas duplicam o número de eritrócitos infectados. O número de eritrócitos infectados pode variar de 10 a 90% no estágio agudo da infecção num indivíduo, devido ao tipo de cepa presente, e susceptibilidade do hospedeiro. Contudo em acompanhamentos de ensaios clínicos para testes de medicamentos para anaplasmosse realizados no laboratório de parasitologia do Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor – IPVDF, já foram observados uma porcentagem bem menor de eritrócitos infectados como 2 a 4% em bovinos no estágio agudo da infecção.

A transmissão do *A. marginale* diferentemente de *Babesia* spp. que é inoculada apenas pelo carrapato, possui três modos de transmissão: o primeiro é o biológico, que é considerado a forma mais eficiente de transmissão, onde os carrapatos se infectam ao ingerirem sangue com o agente que irá se replicar no intestino e glândulas salivares e posteriormente transmitido ao bovino através da saliva. O mecânico é considerado o mais importante modo de disseminação, onde moscas hematófagas capazes de voar até mais de 100 Km de distância e outros insetos hematófagos (como tabanídeos) além de fômites (agulhas, instrumentos cirúrgicos), transferem sangue infectado de um animal portador do agente para um animal suscetível sem que haja multiplicação/aumento no número de parasito. Porém, segundo Scoles *et al.*, (2008 *apud* AUBRY; GEALE, 2010) moscas hematófagas são ineficientes ou

até incapazes de transmitir *A marginale* a partir de um animal portador crônico. O terceiro modo de transmissão é o transplacentário, onde hemácias infectadas atravessam a barreira placentária atingindo o feto, mas também sem multiplicação do parasito (AUBRY; GEALE, 2010).

3 EPIDEMIOLOGIA E SINAIS CLÍNICOS DA TPB

Há tempos a babesiose vêm sendo reconhecida como uma doença de bovinos com elevada importância econômica e que esta diretamente relacionada à presença do vetor *R. microplus* responsável pela transmissão nas regiões tropicais e sub-tropicais. Segundo LEVINE (1971) pelo menos seis tipos de *Babesia* spp. (*B. bovis*, *B. berbera*, *B. argentina*, *B. bigemina*, *B. major*, *B. divergens*), são encontrados nos bovinos, sendo que MAHONEY (1977, *apud* MARTINS; CORREA, 1995) não evidenciou diferenças sorológicas e morfológicas entre as *B. bovis*, *B. berbera* e *B. argentina*, sugerindo ser denominado *B. bovis* e as outras como sinônimas. Porém os mais relevantes na TPB são a *B. bovis* e *B. bigemina* responsáveis pela doença nos bovinos caracterizadas principalmente por extensa lise de eritrócitos que levam a anemia, icterícia, hemoglobinúria e morte.

A *B. bigemina* está distribuída pelas Américas do Norte e Sul, Sul da Europa, África, Ásia e Austrália. Devido a isso, diferentes níveis de patogenicidade podem ser encontrados em isolados de campo associado a diversas regiões geográficas. Nos Estados Unidos da América um programa de erradicação de carrapatos tornou em 1943 o país livre de babesiose, exceto na área de fronteira com o México (VIAL; GORENFLOT, 2006).

A anemia ocorre de forma acentuada e rápida em poucos dias com a destruição eritrocitária, provocando hemoglobinúria que resulta num prognóstico reservado. A mortalidade é variável, e na ausência de fatores estressantes, nutrição correta e infestações moderadas de carrapatos os animais tem boas chances de recuperação com o tratamento padrão. Animais adultos suscetíveis, podem alcançar até 50% de mortalidade sem tratamento, conquanto a anemia adquirida na fase aguda da doença irá levar a fraqueza e perda de condição corporal que levará algum tempo para recuperação dos índices produtivos (VIAL; GORENFLOT, 2006).

A *B. bovis* normalmente ocorre nas mesmas áreas da *B. bigemina* onde o carrapato está presente, porém já foi relatado sua presença em partes da Europa onde o carrapato dos bovinos não ocorre. A infecção e sinais clínicos se assemelham a *B. bigemina* com febre e anorexia, porém hemoglobinemia, hemoglobinúria normalmente não são observados. Ocorre uma intensa vasodilatação e hipotensão resultado da produção de substâncias vasoativas associado a aumento da permeabilidade capilar podendo levar a choques circulatórios e coagulação intravascular disseminada. Geralmente ocorre envolvimento cerebral, devido ao seqüestro de eritrócitos nos capilares cerebrais levando à trombozes, necrose e hemorragia, ocasionando a morte do animal (RADOSTITS, 2010).

A *B. bovis* é considerada mais patogênica que a *B. bigemina*, e é sequestrada em alta intensidade pelo baço quando está parasitando os eritrócitos, enquanto o hematócrito em casos fatais de *B. bigemina* está abaixo de 10%, nos casos de *B. bovis*, a morte normalmente acontece com 12% ou mais (VIAL; GORENFLOT, 2006).

A *B. divergens* causa maiores problemas no Reino Unido e no norte da Europa, tendo sinais clínicos semelhantes ao da *B. bigemina* e *B. bovis*, porém a forma cerebral é raramente observada (VIAL; GORENFLOT, 2006).

A anaplasmoze causada pela *A. marginale*, está distribuída mundialmente nos trópicos e sub-trópicos da Europa, nas três Américas, África, Ásia e Austrália (MCCALLON, 1973 *apud* AUBRY; GEALE, 2010). Gugliemone (1995) relatou que a distribuição da anaplasmoze e babesiose são similares na América do sul e América central se distribuindo do Uruguai e norte da Argentina até a Guatemala, com exceção da anaplasmoze que ocorre também no extremo sul da Argentina em áreas onde os carrapatos foram erradicados. Também descreve que em algumas áreas do Brasil o problema com anaplasmoze parece ser mais relevante do que com babesiose.

Os sinais clínicos incluem anemia intensa e icterícia geralmente sem hemoglobinemia e hemoglobinúria, que é resultado da intensa fagocitose de hemácias infectadas pelo sistema reticuloendotelial bovino. Outros sinais complementares são febre, perda de peso, aborto, letargia e morte (DE LA FUENTE *et al.*, 2001; POTGIETER; STOLTSZ, 2004; KOCAN *et al.*, 2003 *apud* AUBRY; GEALE, 2010).

4 IMUNIDADE E SUSCEPTIBILIDADE À INFECÇÃO

Em áreas onde os bovinos são infestados constantemente pelo carrapato e conseqüentemente sofrendo inoculação gradual dos hemoparasitos desde o nascimento, possibilitando a estes animais o desenvolvimento de imunidade aos agentes. Com isso forma-se uma condição conhecida como de estabilidade enzoótica, pelo fato dos agentes estarem presentes mas sendo pouco provável que ocorra a doença. Por outro lado em áreas onde os bovinos não convivem frequentemente com carrapatos desde o nascimento, seja pela ausência em determinadas épocas do ano desfavoráveis a sobrevivência do vetor como seca e/ou excesso de frio ou até mesmo pelo uso intenso de acaricidas, a inoculação de hemoparasitos e o desenvolvimento de imunidade ficam comprometidos. Nestas regiões ocorre a condição conhecida por instabilidade enzoótica, já que o agente está presente, mas a possibilidade de ocorrência de surtos de TPB é alta. Estes conceitos foram bem caracterizados em (MAHONEY; ROSS, 1972).

A imunidade para *B. bovis* e *B. bigemina* envolvem imunidade inata e imunidade adquirida. A imunidade inata não é específica e envolve fatores genéticos, idade do hospedeiro, especificidade entre hospedeiro e parasito e resposta celular do hospedeiro. A maioria das *Babesia spp.* são altamente específicas, necessitando inclusive esplenectomia em um hospedeiro que não é natural dela para poder se estabelecer (BOCK *et al*, 2004).

Segundo Gonçalves (2000), os bovinos mais jovens são mais resistentes que os adultos decorrente da existência de anticorpos colostrais, rápida resposta da imunidade celular, maior eritropoese da medula óssea e presença de hemoglobina fetal nos eritrócitos. Bock *et al* (2004) também relatou que terneiros tem uma resposta imune inata muito mais forte comparado a animais adultos, e que achava-se ser devido exclusivamente a imunidade passiva exclusivamente, porém observou-se terneiros resistentes a *B. bovis* e *B. bigemina* mesmo sendo filhos de mães que não têm imunidade. Portanto a infecção precoce nos animais jovens é importante já que são menos suscetíveis e respondem ao caso clínico de forma branda conferindo imunidade ao animal e evitando assim que ao entrar no período crítico de 6 a 9 meses de idade, quando a imunidade passiva já terminou, possam se defender de forma efetiva.

A imunidade adquirida a babesiose não depende de infecções seguidamente, por isso bovinos que se recuperam de infecções agudas, estão protegidos contra a ocorrência num desafio posterior. Relata-se evidência de imunidade a *B. bovis* por até 4 anos já que, tentativas de quebrar essa imunidade falharam. Um dos fatores para quebra de imunidade seria o stress,

mas também infecções por cepas heterólogas que podem levar os animais a responderem imunogenicamente de forma ineficiente (MARTINS; CORREA, 1995).

Já com a *B. bigemina* a duração da imunidade é bem inferior, segundo Mahoney (1973 *apud* BOCK *et al.*, 2004) ela persiste normalmente menos do que 6 meses.

A imunidade inata e susceptibilidade à infecção ao *A. marginale* também funcionam de forma semelhante nos bovinos. Todas idades podem se infectar com *A. marginale*, mas a severidade da doença e sinais clínicos é variável segundo a idade do animal, sendo que terneiros são menos suscetíveis comparado aos animais adultos. Abaixo de 6 meses de idade, o animal raramente fica doente, já entre 6 meses e 1 ano, a doença pode se manifestar de forma moderada. Animais entre 1 e 2 anos normalmente sofrem a doença aguda mas raramente ela é fatal, porém em animais adultos com mais de 2 anos a doença é aguda e frequentemente fatal, com riscos de mortalidade que variam entre 29 e 49 % (RICHEY, 1991; KOCAN *et al.*, 2003; *apud* AUBRY; GEALE, 2010).

A imunidade adquirida contra o *A. marginale* é desenvolvida após recuperação da infecção aguda natural ou pela imunização e segundo Magonigle e Newby (1984 *apud* GONÇALVES, 2000) após uma primo-infecção os animais permanecem sorologicamente positivos por até 8 meses, embora alguns autores e livros relatam que imunidade adquirida possa permanecer por 2 anos ou até inclusive a vida inteira. Contudo existem diversos fatores que podem estar influenciando conjuntamente para o sucesso ou não de uma imunidade eficaz posteriormente, como imunidade passiva insatisfatória, estresse, estado nutricional, época do ano, manejo aplicado no periparto.

A maioria das áreas no Brasil possuem condições climáticas que são favoráveis para o desenvolvimento dos vetores durante todo o ano, assim possibilitando a transmissão do agente continuamente garantindo uma grande área de estabilidade enzoótica (RIBEIRO *et al.*, 1984; SOUZA *et al.*, 2000 *apud* LASMAR *et al.*, 2012; SOUZA *et al.*, 2001 *apud* LASMAR *et al.*, 2012), exceto pelo extremo sul do país onde têm-se áreas de instabilidade enzoótica e livres de carrapatos e hemoparasitos.

5 MANEJO E CONTROLE DA DOENÇA

5.1 Indireto

5.1.1 Rotação de pastagens

Essa alternativa deve ser realizada durante a primavera e verão, período em que as larvas de carrapato possuem um tempo de sobrevivência menor, proporcionando que mais larvas morram por inanição. Outro aspecto importante, e que torna muitas vezes essa medida de manejo inviável é que o pasto deve ficar em descanso por um período de 50 a 60 dias (WILKINSON, 1957 *apud* LABRUNA, 2008).

5.1.2 Queimadas

É uma alternativa eficaz para descontaminação de pastagens em situações extremas, pois irá eliminar uma grande população de *R. microplus* em fase de vida livre (LABRUNA, 2008). Porém possui diversas desvantagens ecológicas como poluição do ar e eliminação de outros organismos presentes no ambiente que não são nocivos aos bovinos. Além disso, alguns estados como o Rio Grande do Sul proíbem por lei a realização desta atividade.

5.1.3 Aplicação de carrapaticidas no pasto

Não há estudos no Brasil sobre aplicação de carrapaticidas sobre o pasto para controle do *R. microplus*, mas há relatos de outros países com números surpreendentes alcançando até 90% de redução de infestação com utilização de piretróides e organofosforados em áreas tratadas (LABRUNA, 2008). No Brasil existe uma formulação a base de Lambdacialotrina (Demand 10 CS – Syngenta) utilizado para controle no ambiente de *Amblyomma cajennense* que poderia ser explorado quanto ao seu funcionamento no controle do *R. microplus*.

5.1.4 Vacinas comerciais para carrapatos

Existem diversos grupos de pesquisas no Brasil e no exterior investigando imunógenos para o controle do carrapato, mas apenas duas vacinas foram oferecidas no mercado brasileiro até o momento, são elas TickGard® e Gavac®. Ambas possuem o antígeno Bm86 de célula

intestinal de *R. microplus* associado a um adjuvante oleoso. As vacinas possuem variação de eficácia em testes de estábulo que vão de 50 a 90%. A campo são aplicados três doses, uma primovacinação e as outras duas com três a quatro semanas de intervalo. Há algumas recomendações para sua utilização, como iniciar as aplicações em períodos com infestação baixa associado a tratamentos químicos para evitar picos populacionais (LABRUNA, 2008).

Em locais onde as condições climáticas favorecem a multiplicação do carrapato durante todo ano, como na maior parte no Brasil, a eficácia da vacina é insignificante pois perde sua eficácia quando utilizada em altos desafios parasitários. Porém observou-se que o uso contínuo da vacina possibilitou redução nos números de tratamentos carrapaticidas em longo prazo, mostrando que pode ser utilizada como medida auxiliar aos tratamentos convencionais (LABRUNA, 2008).

5.1.5 Tratamentos carrapaticidas estratégicos

Conhecendo-se a biologia e ecologia do *R. microplus*, podem ser realizados tratamentos estratégicos para manutenção de baixas populações de carrapatos nas pastagens por meio de tratamento dos animais, essas aplicações abrangem períodos entre outubro a março na maioria do país, iniciando normalmente no final de setembro quando está se formando o pico populacional da primeira geração de carrapatos. Para isto, a propriedade deve possuir condições mínimas de infra-estrutura e manutenção das instalações de forma a garantir a aplicação dos carrapaticidas com qualidade no tratamento (LABRUNA, 2008).

Outro fator importante é a escolha do produto a ser utilizado, as propriedades possuem históricos de usos diferentes, o que leva a diferentes níveis de eficácia no tratamento. Para isso, deve-se fazer o teste de suscetibilidade dos carrapatos aos acaricidas, de forma a traçar um perfil de resistência daquela população de carrapatos presente na propriedade e então direcionar o melhor tratamento. Junto a essas informações tem que se observar os períodos residuais de cada produto que irá variar de acordo com a classe e somar a 21 dias, período referente ao ciclo do carrapato, para saber quando será necessário repetir o tratamento (LABRUNA, 2008).

5.2 Direto

5.2.1 Imunização

As primeiras tentativas de quimioprofilaxia iniciaram com inoculação de sangue de bovinos portadores crônicos de TPB em animais suscetíveis, e este método foi posteriormente denominado premunição. Após modificações que se estabeleceram do método inicial de premunição, pesquisadores do Tick Fever Research Center localizado na Austrália concluíram que isolados de *B. bovis* após passagens em bezerros esplenectomizados reduziam a virulência quando inoculados em bezerros intactos, sendo um marco na produção de “vacinas” ou cepas atenuadas de hemoparasitos (CALLOW;MELLORS, 1966 *apud* KESSLER *et al.*, 1998). Já o método para *B. bigemina* é diferente pois passagens tornavam-na ainda mais virulenta, então foi descoberto que coletar os organismos de terneiros inteiros portadores crônicos que tiveram recaída após uma esplenectomia era viável pois o agente também tornava-se atenuado (CALLOW, 1977 *apud* KESSLER *et al.*, 1998).

Quanto à anaplasmose, quando Theiler (1911 *apud* KESSLER *et al.*, 1998) descreveu o *A. centrale* hoje considerado uma sub-espécie do *A. marginale*, observou-se que o mesmo era menos virulenta proporcionando infecções com sinais clínicos moderados ou inaparentes e promovia imunidade cruzada parcialmente contra o *A. marginale* passando então a ser utilizada como vacina na África do Sul e mais tarde em outros países como Austrália, Israel e Brasil.

Ristic e Sibinovic (1968 *apud* VILAS NOVAS, 1979) desenvolveram uma vacina atenuada de *A. marginale* por passagens sucessivas em ovinos. Essa vacina confere boa imunidade em bovinos, porém causa decréscimos do volume globular de animais vacinados (VILAS NOVAS, 1978 *apud* VILAS NOVAS, 1979). Entretanto, não foi encontrada nenhuma evidência de que esta vacina possa induzir isoanticorpos contra grupos sanguíneos de bovinos (CARSON *et al.*, 1979 *apud* VILAS NOVAS, 1979). Esta vacina foi extensamente comercializada nos EUA até o ano de 1999, devido a ausência do *A. centrale* no país e o desinteresse em inserir o agente no ambiente (KOCAN *et al.*, 2003 *apud* AUBRY; GEALE, 2010).

Em 1982 com o intuito de introduzir a vacina com as cepas atenuadas dos agentes da TPB no Brasil, a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) após isolamento de *B. bovis* e *B. bigemina* submeteram as amostras a processos de atenuação. Em seguida essas amostras passaram por um projeto experimental em bovinos para avaliar virulência e

proteção no campo, onde obteve-se ótimos resultados. Os novilhos desafiados não apresentaram sinais de doença clínica, entretanto percebeu-se alterações de hematócrito, temperatura e parasitemia nos exames clínicos e laboratoriais principalmente no grupo de animais desafiados com a cepa de *B. bigemina* (KESSLER *et al.*, 1998).

Após análise dos resultados e sorologia, as cepas de *B. bovis* e *B. bigemina* atenuadas pela EMBRAPA obtiveram níveis satisfatórios de proteção que giram em torno de 97% após uma inoculação e apresentaram-se pouco virulentas. Esses resultados indicam que não há necessidade de um acompanhamento tão intensivo dos bovinos comparado ao modo de premunicação tradicional, exceto quando se trabalha com categorias de risco, como animais adultos, vacas em gestação adiantada ou animais submetidos a stress (KESSLER *et al.*, 1998).

As vacinas podem ser refrigeradas ou congeladas e o seu manejo e modo de conservação influem na qualidade do produto quando se utiliza. As vacinas refrigeradas devem ser utilizadas em até 7 dias, pois perdem a eficiência e possibilitam a ocorrência de contaminação, já que não tem tempo suficiente para controle de qualidade microbiológica no laboratório. Por esse motivo a EMBRAPA desenvolveu vacinas com organismos estabilizados e congelados em nitrogênio líquido, permitindo testes prévios de cada partida utilizada, cepas mantêm-se por tempo indeterminado inalteradas, possibilitam estocagem, transporte e utilização em lugares distantes. As vacinas são descongeladas e diluídas na hora da aplicação, sendo que Mangold *et al.* (1990 *apud* KESSLER *et al.*, 1998) que as vacinas de *B. bovis*, *B. bigemina* e *A. centrale* foram 100% infectivas após descongeladas e mantidas a 4°C por até 12 horas.

Além das vacinas atenuadas para se obter imunidade adquirida, também existem as inativadas que são preparadas com sangue de bovinos parasitados no pico de parasitemia. O interior das hemácias contém os hematozoários que quase sempre são liofilizadas e suspensas em adjuvantes oleosos. Essas vacinas previnem as manifestações clínicas das doenças, mas não o estado de portador. Devido aos componentes sanguíneos existentes nesses imunógenos, vários casos de anemia hemolítica dos recém-nascidos, em bezerros filhos de vacas imunizadas têm sido descritos (DIMMOCK; BELL, 1970; DENNIS *et al.*, 1970; DIMMOCK, 1973, 1976; STORMONT, 1975 *apud* VILAS NOVAS, 1979). Atualmente este tipo método de imunização está em desuso como alternativa para prevenção da TPB.

Portanto o uso de vacinas como método de controle de babesiose e anaplasmose possuem algumas limitações como acondicionamentos em baixas temperaturas e possibilidade de reversão à patogenicidade pelas amostras atenuadas, formação de isoanticorpos contra

fatores de grupos sanguíneos induzidos por vacinas atenuadas e inativadas contendo componentes eritrocíticos do sangue bovino (VILAS NOVAS, 1979).

5.2.2 Quimioprofilaxia e os fármacos utilizados

5.2.2.1 Babesiose

Vários medicamentos são utilizados no tratamento da babesiose em diferentes espécies animais, alguns dos quais agindo de maneira seletiva contra uma ou outra espécie de *Babesia sp.* que ocorre no mesmo hospedeiro. Algumas das primeiras drogas utilizadas foram o azul de Tripan para tratar babesiose em cães em 1909. Este apresentava eficácia principalmente contra a *Babesia bigemina* em bovinos, usando-se 50 a 100 ml via intravenosa (IV) numa solução de 1%, porém devido inconveniências como no caso de aplicação extravascular onde ocorrem necroses teciduais, associado à descoloração muscular e o alto número de recidivas da babesiose, resultaram no abandono desde a década de 40 deste produto. Os derivados do quinurônio foram superiores em eficácia ao azul de tripan para *B. bigemina*, mas com pouca eficácia contra *B. bovis*. O grupo inibe a colinesterase e afeta o sistema nervoso parassimpático, tendo a atropina e a adrenalina como antídotos, são aplicada via subcutânea (SC), 1 mg/Kg. Os derivados da acridina (acriflavine e euflavin) também foram muito usados até o descobrimento das diamidinas e das carbanilidas, porém apresentavam problemas de indução de fotossensibilização e toxicidade (BOOTH; McDONALD, 1988).

No início da década de 40 surgiram as carbanilidas aromáticas e as diamidinas que associadas resultaram no desenvolvimento de vários babesicidas sendo os mais sucedidos: aceturato de diminazeno, dipropionato de imidocarb, amicarbilida e isetionato de fenamidina, os quais são capazes de agir sobre todas as espécies de babesia. (BOOTH; McDONALD, 1988). O mecanismo de ação desses grupos não foi exatamente esclarecido, mas existem algumas hipóteses como a reação com alvos intracelulares de carga negativa, como fosfolipídios de membrana, enzimas, RNA e DNA; provocando agregação ribossômica e inibição da síntese de DNA. Outra hipótese seria que a inibição da S-adenosil-L-metionina descarboxilase interferiria na biossíntese de poliaminas; a inibição de uma ATPase plasmática de Ca^{2+} e Mg^{2+} também foi descrita (PHILLIPS; STANLEY, 2010). Segundo Mchardy *et al.*, (1986) o dipropionato de imidocarb mais especificamente nesse grupo bloqueia a entrada

de inositol dentro do eritrócito parasitado pela *Babesia sp.*, promovendo má nutrição do parasito.

Os relatos da literatura referem a um grande número de produtos eficazes para tratamento de babesiose e anaplasmose, mas apenas alguns estão disponíveis comercialmente. Atualmente os mais usados são o diaceturato de diminazeno, dipropionato de imidocarb, tetraciclina e fluorquinolonas.

O diaceturato age rapidamente contra *B. bovis* e *B. bigemina* numa dose de 3 a 5 mg/Kg intramuscular (IM). É bem tolerado pelo bovino e protege por 2 e 4 semanas (DE VOS, 1979).

O dipropionato de imidocarb na dose 3 mg/Kg é usado para tratamento sendo muito eficaz principalmente quando o diagnóstico é feito precocemente, enquanto na dose de 1-2 mg/Kg promove proteção contra *B. bovis* por 4 semanas e por pelo menos 2 meses para *B. bigemina*. (TAYLOR; McHARDY, 1979). Por este motivo recomenda-se reduzir a concentração da dose para usos em protocolos quimioprolifáticos que irão prevenir a infecção clínica por até 2 meses mas permitem sinais clínicos brandos ao passo que a redução dos níveis da droga vão reduzindo, resultando em desenvolvimento de imunidade. (KUTTLER, 1975) Na dose mais alta o imidocarb também elimina a *B. bovis* e *B. bigemina* do animal portador e interfere suprimindo parcialmente o desenvolvimento de imunidade em um desafio seguinte com vacina viva atenuada de cepa heteróloga. (DE VOS; DALGLIESH; McGREGOR, 1986).

Concentrações máximas no plasma são atingidas após trinta minutos da administração e rapidamente já inicia-se a excreção pela urina, menos da metade da dose é excretado após uma semana da administração. Ele é mais tóxico quando aplicado IV, por isso é recomendado aplicação IM e SC. O quimioterápico elimina completamente os parasitas do bovino na dose de 2 mg/Kg e mantém uma atividade residual em torno de 21 a 28 dias (RADOSTITS, 2010; ASSIS *et al.*, 2005).

Os sinais agudos de toxicidade estão relacionados com a inibição da atividade da colinesterase, resultando em efeitos adversos como tosse, tremor muscular, salivação, cólica e irritação no local de aplicação. (VIAL; GORENFLOT, 2006).

5.2.2.2 Anaplasmose

Houve um registro de mais de 80 drogas na quimioterapia específica da anaplasmose, sendo insatisfatório o resultado obtido com a maioria delas (MILLER, 1956 *apud*

GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003). Sendo o controle farmacológico efetivo surgindo a partir do encontro da ação das tetraciclinas e do imidocarb (GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003). A oferta atual de anaplasmicidas se baseiam nestes fármacos e também no uso de fluorquinolonas, porém com início de utilização bem mais recente.

No grupo das tetraciclinas têm-se alguns representantes como a clortetraciclina, oxitetraciclina, cloridrato de tetraciclina que são efetivos para a anaplasnose. Estes antimicrobianos podem ser aplicados por via oral ou parenteral, sendo esta última via mais utilizada nos casos clínicos da doença. As soluções de oxitetraciclina estão disponíveis nas concentrações de 5, 10, 20 e 30%, as apresentações a 20-30% estão contidas em excipientes orgânicos que retardam a liberação do antibiótico e são conhecidas como de longa ação (GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003).

Aplicação IM de 10 mg/Kg de oxitetraciclina foi capaz de manter concentrações anaplasmicidas por aproximadamente 32 horas (LUTHMANN; JACOBSON, 1982; LAISTRE BANTING; FANNEAU DE LA HORIE, 1987 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003). Uma única dose de 20 mg/kg das oxitetraciclinas longa ação (LA), via IM, obtêm-se níveis plasmáticos anaplasmicidas durante 48 a 120 horas (LUTHMANN; JACOBSON, 1982; MIRALRÍO *et al.*, 1995 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003).

Porém deve-se ressaltar que a eficácia do tratamento depende das condições clínicas dos bovinos afetados. Kuttler (1980, *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003) considerou que o êxito do tratamento não estava garantido em bovinos com índices de hematócrito inferiores a 15%.

Como objetivo de prevenir os casos clínicos de anaplasnose utiliza-se a quimioprofilaxia de forma a retardar ou impedir a multiplicação do *A. marginale*. Segundo Brock *et al.* (1957 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003) mostraram a eficácia da administração oral de baixas doses de clortetraciclina (1,1 mg/Kg), o antibiótico pode ser misturado diariamente a ração ou ao sal mineral. A duração média de tratamento é de quatro meses por ano em épocas de maior prevalência da enfermidade, podendo variar de um a doze meses (MORLEY; HUGH-JONES, 1989 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003).

Já Richey (1981 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003) utilizou com êxito a administração parenteral de oxitetraciclina na dose de 6,6 a 11 mg/Kg, com uma a duas injeções no começo da temporada de maior incidência da enfermidade até inoculação

sistemática dos bovinos sob risco a cada 30 dias (ALDERINK; DIETRICH, 1982; MORLEY; HUGH-JONES, 1989 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003).

Lincoln *et al.* (1982 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003) aplicaram de uma a três doses de 20 mg/Kg de oxitetraciclina LA em bovinos durante o período pré-patente da anaplasnose, prolongando o período de incubação, mas não impedindo a infecção por *A. marginale*. No entanto, constatou-se que a enfermidade foi menos grave nos animais tratados em comparação com os não tratados, concluindo-se que o efeito profilático atuaria naqueles bovinos infectados que ainda não mostraram sintomas clínicos da enfermidade.

O uso massivo de oxitetraciclinas para profilaxia tem maior importância nos Estados Unidos, já em países como Argentina e Brasil é utilizado em casos mais isolados ou situações onde são previstos riscos iminentes. (GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003).

O imidocarb foi inicialmente usado como babesicida. Beveridge (1969 *apud* GUGLIELMONE, MANGOLD e MARTINS, 2003) demonstrou sua ação sobre *B. rodhaini* e CALLOW; MCGREGOR (1970 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003) comprovaram seu efeito sobre *B. bovis* e *B. bigemina*. Atualmente é comercializado uma solução aquosa de dipropionato de imidocarb 12% com pH de 6,5. A via de eleição para bovinos é a subcutânea, ao ser aplicado o produto se difunde pelo organismo lentamente e é lentamente biotransformado. A dose adequada para tratamento da anaplasnose é 3 mg/Kg (GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003).

Para quimioprofilaxia, Guglielme, Mangold e Martins (2003), citaram Roby (1973), que observou que a administração de 2,5 mg/Kg de imidocarb em bovinos durante o período pré-patente da anaplasnose não impedia a infecção, mas diminuía a reação clínica. Já Kutler (1986), considerou que o uso quimioprofilático não era uma opção viável para anaplasnose ao constatar que a aplicação de 2 doses de 5 mg/Kg aos 7 e 35 dias após a inoculação de *A. marginale* em terneiros esplenectomizados, somente prolongou o período de incubação. De Vos (1987 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003) teve resultados similares aos de Roby (1973 *apud* GUGLIELMONE; MANGOLD; MARTINS, 2003), com doses de 3 mg/Kg 14 dias após o inóculo de *A. marginale*. Também não foram observadas interferências na imunidade.

5.2.2.3 Anaplasmose e babesiose

Em situações mistas da doença, onde os três agentes podem estar presentes deve-se levar em conta que os agentes são sensíveis a drogas diferentes e/ou doses diferentes. No caso do dipropionato de imidocarb que pode ser utilizado em comum para ambas doenças, acaba tornando o esquema profilático mais prático para execução, mas com dificuldades relacionado a eficácia, já que doses quimioprofiláticas para babesiose podem ser insuficientes para anaplasmose, e doses quimioprofiláticas para anaplasmose podem ser terapêuticas para a babesiose.

Outra situação enfrentada na utilização da quimioprofilaxia está relacionada a necessidade dos animais serem infestados por carrapatos e insetos hematófagos, e desta população de carrapatos ser infectada pelos hemoparasitos de forma a garantir inoculação do agente nos bovinos. Algumas situações indesejáveis podem ocorrer, como a ausência dos hemoparasitos ou a presença de apenas um dos três agentes, ou dois agentes ou até mesmo os três agentes em quantidade insuficiente para desafiar o indivíduo e estimular o desenvolvimento de imunidade.

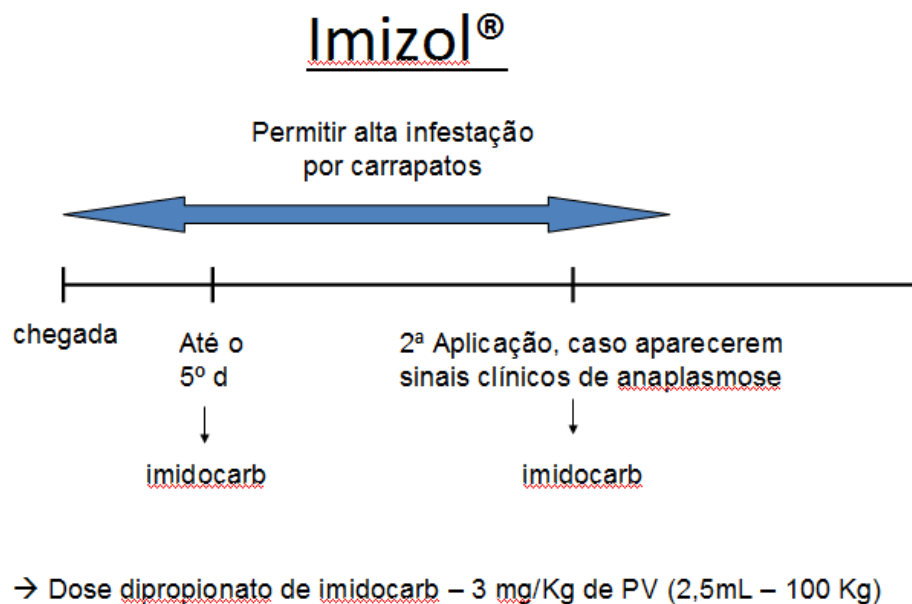
São diversas variáveis biológicas que estão presentes para inabilitar o protocolo quimioprofilático, por isso algumas indicações básicas devem ser realizadas para maximizar e eficácia deste método de proteção. Uma delas seria possibilitar infestação por carrapatos e insetos hematófagos e não banhar esses animais até que consigam pelo menos uma grande infestação durante o período do protocolo e assim assegurar o inóculo do agente caso esse esteja presente na população de carrapatos.

Outras medidas auxiliares importantes são uma nutrição adequada nesse período de adaptação e em relação movimentação desses animais, muitas vezes são transportados por longas distâncias, portanto deve-se minimizar o máximo possível as condições de stress desses animais para serem capazes de responder imunologicamente de forma efetiva aos desafios dos agentes da TPB.

Uma dificuldade observada e relatada por pecuaristas e técnicos, é saber o momento certo de aplicação do fármaco, se apenas uma aplicação é suficiente ou se mais de uma é necessário e qual o intervalo de dias entre as aplicações. Para isso alguns modelos são divulgados na bula do medicamento pelos fabricantes/comerciantes do dipropionato de imidocarb e também por médicos veterinários que prestam consultoria veterinária, sendo relatados alguns desses protocolos para quimioprofilaxia da TPB a seguir.

A MSD® Saúde Animal Brasil comercializa o produto IMIZOL® que contém em sua fórmula 12 g de dipropionato de imidocarb em 100 mL de veículo em apresentação com frascos de 15 mL e administração via subcutânea. O produto fornece indicação para tratamento e profilaxia da TPB, no caso da quimioprofilaxia de animais suscetíveis introduzidos em áreas de conhecida incidência de infecções mistas ou de agente causal desconhecido ele deve ser aplicado na introdução dos animais ou em prazo máximo de 5 dias na dose de 2,5 mL para 100 Kg de peso corporal, ou seja, 3 mg de princípio ativo/Kg de peso corporal. O esquema propicia uma eficiente proteção contra babesiose, mas não necessariamente para anaplasnose, que poderá necessitar uma segunda aplicação quando aparecer os sinais clínicos da doença (a Figura 1 ilustra as orientações do fabricante).

Figura 1 - Protocolo quimioprofilático para infecções mistas – IMIZOL®

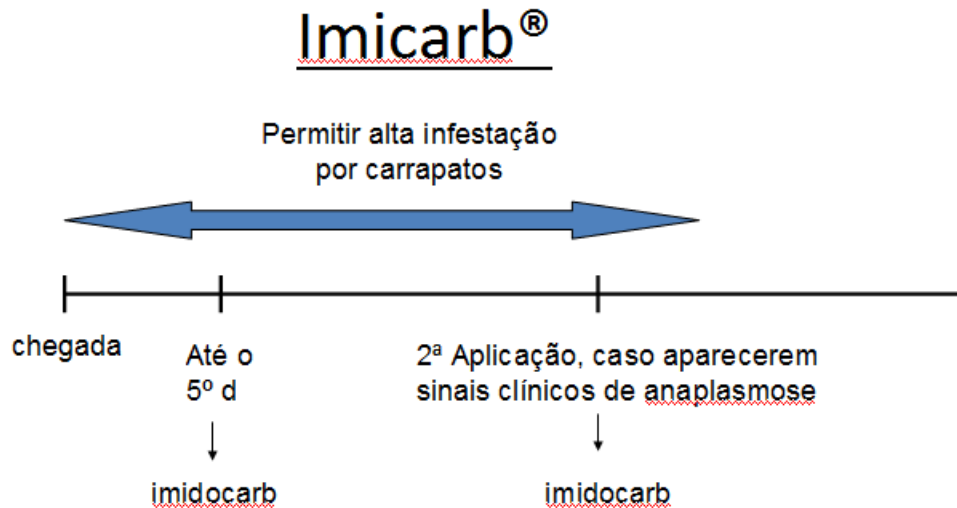


Fonte: o próprio autor

A Eurofarma® Laboratórios S.A. comercializa o produto IMICARB® que contém em sua fórmula 12 g de dipropionato de imidocarb em 100 mL de veículo em apresentação com frascos de 15 mL e administração via subcutânea. O produto possui indicação para tratamento e profilaxia da TPB, no caso da quimioprofilaxia para animais suscetíveis transferidos para áreas de incidência de infecções mistas ou agente causal desconhecido é recomendado administrar o produto no momento da transferência dos animais ou nos primeiros 5 dias na dose de 1 mL para cada 100 Kg de peso, ou seja, 1,2 mg de princípio ativo/Kg de peso corporal. Dessa forma os animais estarão protegidos para babesiose, mas talvez não contra

anaplasmose, podendo necessitar um segundo tratamento a ser feito apenas quando forem observados sintomas clínicos da doença (IMICARB, 2002), (a Figura 2 ilustra as orientações do fabricante).

Figura 2 – Protocolo quimioprolático para infecções mistas - IMICARB®

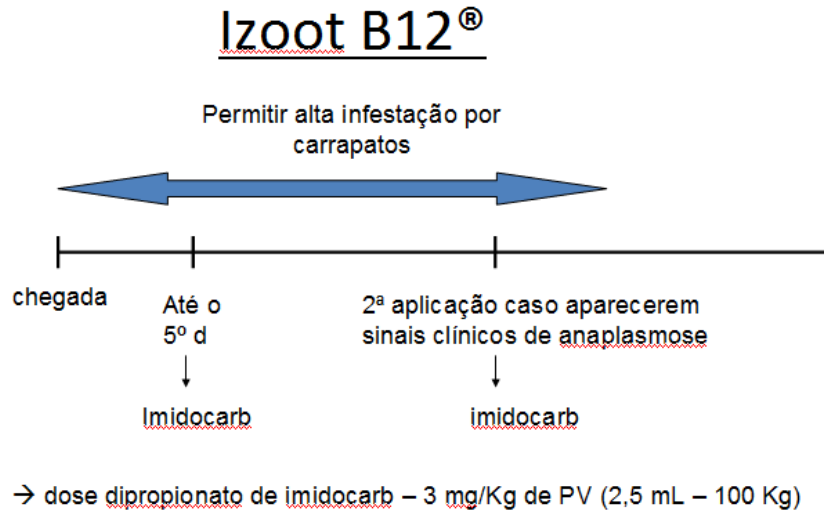


→ Dose dipropionato de imidocarb – 1,2 mg/Kg de PV (1mL – 100 Kg)

Fonte: o próprio autor

A Agener® União Química Farmacêutica Nacional S/A comercializa o produto IZOOT B12® que contém em sua fórmula 12 g de dipropionato de imidocarb, 16 mg de vitamina B12 em 100 mL de veículo na apresentação em frascos-ampola contendo 2 mL, 15 mL e 100 mL com administração via subcutânea. O produto fornece indicação para tratamento e profilaxia da TPB, no caso da quimioprofilaxia de animais suscetíveis introduzidos em áreas de conhecida incidência de infecções mistas ou de agente causal desconhecido ele deve ser aplicado na introdução dos animais ou em prazo máximo de 5 dias na dose de 2,5 mL para 100 Kg de peso corporal, ou seja, 3 mg de princípio ativo/Kg de peso corporal. O esquema propicia uma eficiente proteção contra babesiose, mas não necessariamente para anaplasmose, que poderá necessitar uma segunda aplicação quando aparecer os sinais clínicos da doença (IZOOT B12, 2003), (a figura 3 ilustra as orientações do fabricante).

Figura 3 – Protocolo quimioprolático para infecções mistas – IZOOT B12®

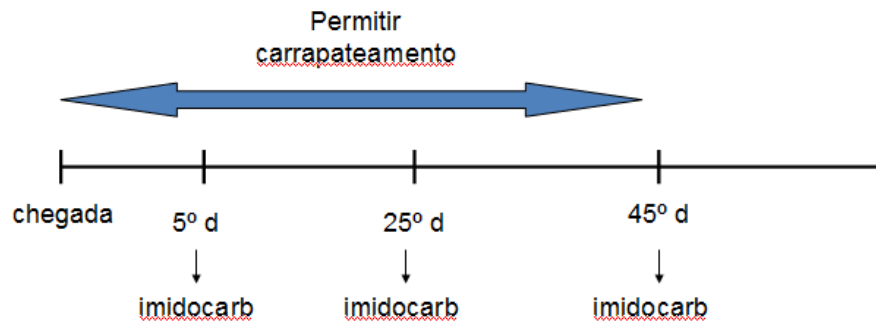


Fonte: o próprio autor

Cabe ressaltar que os fabricantes deixam especificado em bula que a utilização do produto de forma isolada não confere imunidade, e que isto dependerá sempre da exposição do animal aos agentes causais *B. bovis*, *B. bigemina* e *A. marginale*. E que sendo o carrapato o principal vetor, não recomenda-se o banho carrapaticida nos animais medicados até que tenham uma infestação média de carrapatos possibilitando inoculação dos agentes e desenvolvimento de imunidade.

Outro protocolo preconizado ilustrado na Figura 4, orienta a aplicação do dipropionato de imidocarb na dose de 1 mL para 100 Kg, ou seja, 1,2 mg/Kg de peso vivo de peso corporal no 5º dia após a chegada dos animais suscetíveis no local com incidência de infecções mistas e mais duas aplicações com intervalos de 20 dias. Somado a isso deve-se permitir o carrapateamento e evitar banhos carrapaticidas no período até que se consiga médias infestações (Jorge José Bangel Júnior, comunicação pessoal).

Figura 4 – Protocolo quimioprolático para infecções mistas

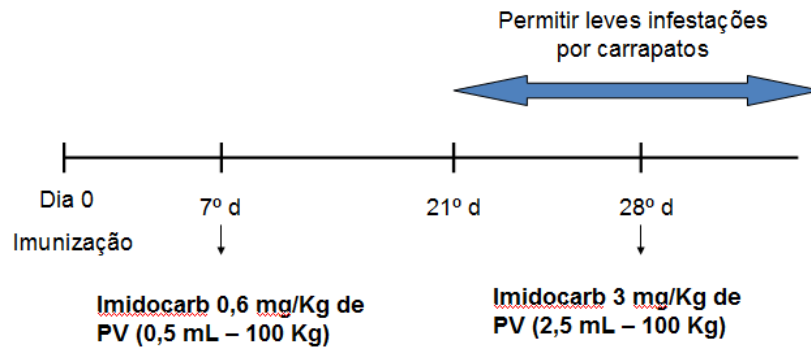


→ Dose dipropionato de imidocarb – 1,2 mg/Kg de PV (1 mL – 100 Kg)

Fonte: o próprio autor

Silva, De Souza e Patarroyo (1986) descreveram sobre a atividade do imidocarb para controle de TPB sob condições de campo quando utiliza-se cepas atenuadas de hemoparasitos para imunização e sugeriram um protocolo onde aplica-se no 7º dia após a “vacinação sanguínea” uma dose de imidocarb de 0,6 mg/Kg de PV, ou seja, 0,5 mL/100 Kg. Quatorze dias após (dia + 21) esses animais devem entrar em contato no campo com infestações moderadas de carrapatos. No dia 28º dia deve-se efetuar uma aplicação de 3 mg/Kg de PV (2,5 mL/100 Kg) de imidocarb para prevenir casos clínicos de anaplasnose. Nesse experimento foram realizados acompanhamento sorológico e observou-se soroconversão aos agentes da TPB. No mesmo trabalho também indicou a utilização desse protocolo para áreas onde não se utiliza imunização de modo que deve-se expor os animais a pastagens com infestações moderadas.

Figura 5 – Protocolo quimioprolático para imunização com cepas atenuadas de hemoparasitos da TPB



Fonte: o próprio autor

Lançando mão da utilização de um fármaco em comum, pode se aplicar de forma conjunta dois fármacos como o diaceturato de diminazeno e a oxitetraciclina. Segundo Nizoli *et al* (2012) o uso simultâneo de dose única de 1,2 mg/Kg de diaceturato de diminazeno e 6,7 mg/Kg de oxitetraciclina foi suficiente para impedir a ocorrência de casos de TPB em rebanhos de novilhos expostos a infestação de carrapatos e transmissão de agentes da babesiose e anaplasiose por um período mínimo de 34 dias em propriedade localizada em Capão do Leão – RS, considerada zona de instabilidade enzoótica.

6 PROJETO EXPERIMENTAL

Com o intuito de fornecer informações práticas aos produtores sobre a prevenção, controle e imunidade para TPB e assim fixar um procedimento padrão na quimioprofilaxia com dipropionato de imidocarb, foi realizado um projeto experimental no Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor – IPVDF entre janeiro e junho de 2013. Neste trabalho, objetivou-se a investigação do desenvolvimento de imunidade contra TPB, relacionando-se o período e número de aplicações de dipropionato de imidocarb em bovinos naturalmente expostos a infecções por carrapatos e insetos hematófagos.

O trabalho foi desenvolvido utilizando-se como ferramenta de controle a quimioprofilaxia com o uso de dipropionato de imidocarb (12%) em doses sub-terapêuticas de 1,2 mg/Kg de PV, ou seja, 1mL para 100 Kg de PV, via subcutânea, a cada 28 dias, esperando-se permitir ao bovino adquirir a infecção ao entrar em contato com carrapatos e insetos infectados com os hemoparasitos da TPB, sem apresentar sinais clínicos da enfermidade. Dessa forma, esperava-se o desenvolvimento de imunidade contra essas hemoparasitoses.

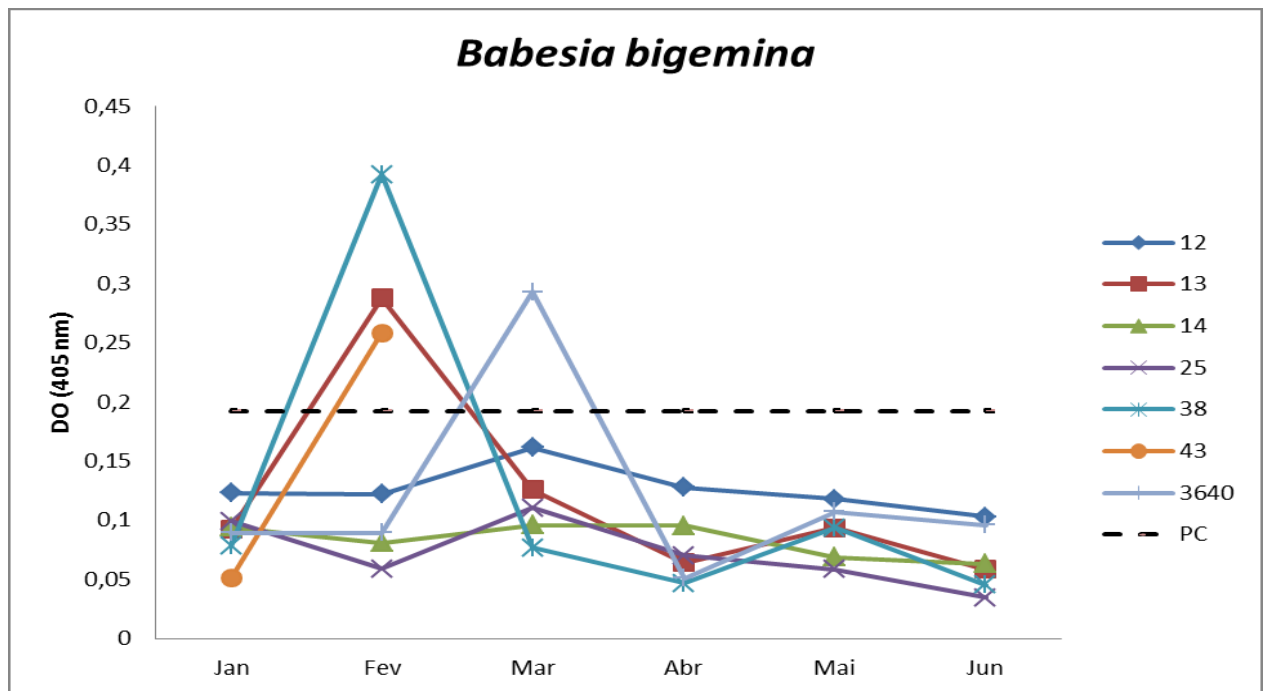
Para isso, foram utilizados quatorze bovinos, da raça Aberdeen Angus com 12 meses de idade oriundos do município de Santa Vitória do Palmar - RS, área considerada como zona livre de carrapatos e de hemoparasitos. Durante o experimento foram realizadas seis aplicações de dipropionato de imidocarb e seis coletas de sangue, a intervalos de quatro semanas (28 dias), sendo que os animais permaneceram em potreiro de campo nativo, submetendo-se a infestações naturais por carrapatos e moscas.

No dia 0 foi realizada aplicação da primeira dose do fármaco em todos bovinos e a primeira coleta de sangue em tubo estéril sem anticoagulante para realização do teste sorológico de ELISA (imunodot®). Através da determinação dos níveis de anticorpos com o teste de ELISA será possível observar o momento em que há a soroconversão dos animais. Também foram realizadas contagens de carrapatos para possibilitar fazer correlação entre infestação e imunidade desenvolvida.

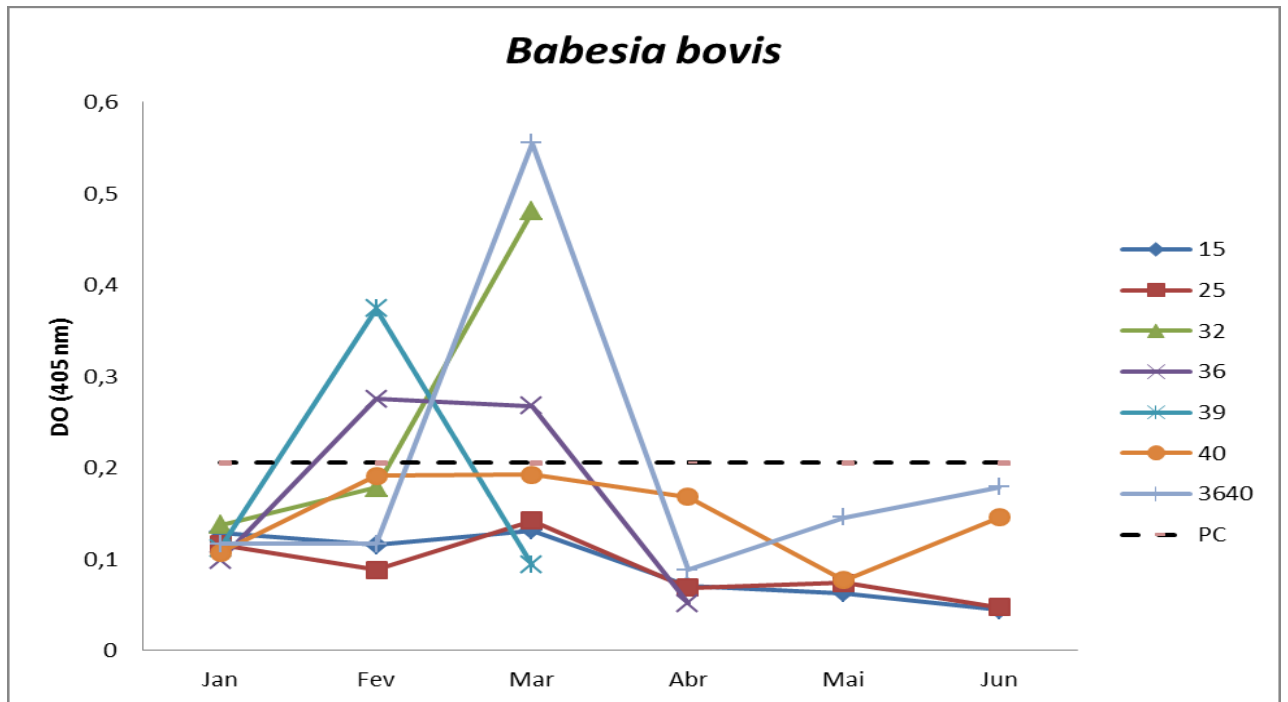
Quatro animais vieram a óbito durante o experimento, três por anaplasmose e um por babesiose, confirmados através de necropsia e diagnóstico laboratorial. Devido as mortes por anaplasmose, a dose de imidocarb empregada foi aumentada a 3 mg/Kg de PV a partir da 3ª aplicação do medicamento para evitar novas mortes. A perda de um animal por *B. bovis* é um achado que chama atenção devido a uma possível falha de proteção do tratamento quimioprofilático.

Ao final do experimento foram feitos os testes sorológicos, onde observou-se quatro animais com títulos positivos acima do ponto de corte do teste de ELISA para *B. bovis* e quatro animais para *B. bigemina* (as figura 6 e 7 ilustram estes resultados).

Figura 6 – Gráfico do acompanhamento sorológico de *B. bigemina*



Fonte: o próprio autor

Figura 7 – Gráfico do acompanhamento sorológico de *B. bovis*

Fonte: o próprio autor

Diante dos resultados obtidos pode-se obter algumas conclusões que incluem a baixa eficiência para prevenção de anaplasose bovina já que ocorreram três mortes durante o experimento. Outro ponto relevante é em relação ao fato de que nem todos animais soroconverteram nesse período, o que pode supor uma dose excessiva da medicação utilizada promovendo esterilização dos agentes da babesiose nos animais e evitando que os mesmo desafiassem o sistema imune dos bovinos ou também ausência de inóculo dos hemoparasitos pelo carrapatos.

Outro fato interessante é em relação a curva de titulação presente na figura 6 e 7, ela mostra que todos animais que soroconverteram o fizeram até a terceira coleta de sangue, após houve redução dos títulos abaixo do ponto de corte do teste, sugerindo mesmo sabendo-se que esses anticorpos não necessariamente signifiquem proteção que não seria necessário aplicar mais do que três doses de dipropionato de imidocarb com intervalos de quatro semanas para atingir níveis de anticorpos positivos no teste de ELISA.

7 CONCLUSÕES

Frente ao material descrito no trabalho, observa-se mais uma vez que o carrapato e os hemoparasitos da TPB continuam sendo um grande problema econômico para a pecuária de corte e leite, pois as soluções disponíveis no mercado atualmente estão sujeitas a muitas discussões e críticas seja relacionada à eficácia ou modo correto de utilização. No caso mais específico da quimioprofilaxia revisado nesse trabalho e associado ao projeto experimental desenvolvido, conclui-se que houve uma grande variedade de indicações nas formas de utilização do dipropionato de imidocarb e sabendo-se que nem todas elas funcionam perfeitamente torna difícil saber qual orientação os técnicos de campo devem ter para se apoiar e assim fornecer um direcionamento ao produtor rural, ficando mais difícil ainda para o produtor tomar esta decisão sozinho como muitas vezes é feito baseado em observações e relatos vivenciados no campo.

O que deve ser salientado é que existem medidas básicas que devem ser associadas à medicação, as quais devem ser asseguradas de forma a reduzir a presença da doença, são elas uma boa nutrição dos animais, bom manejo de adaptação dos bovinos no novo ambiente, possibilitar contato dos bovinos com carrapatos ao longo do período do protocolo para obter-se inóculo suficiente de hemoparasitos e desenvolvimento de imunidade e dispor de pessoas treinadas para detecção precoce de animais que venham a apresentar sinais clínicos de TPB para iniciar rapidamente o tratamento caso o protocolo utilizado não estiver possibilitando o desenvolvimento de uma imunidade estável.

A TPB vem causando prejuízos à bovinocultura a mais de 100 anos, e desde então muitas descobertas foram feitas em relação aos agentes e formas de combatê-lo, mas mesmo assim muito ainda deve ser feito para melhorar o auxílio no controle dessa doença, como por exemplo, o desenvolvimento de novas tecnologias ligadas à produção de vacinas tanto para carrapato como também para os hematozoários que estão muito mais avançadas em outras áreas já há muitos anos. Devido à representatividade econômica dessa doença e do carrapato que esta sempre junto nesta problemática que só vêm aumentando nos últimos anos pelo aumento no número de animais, mas também pelo aumento de lavouras em áreas que antes eram utilizadas pela pecuária, possibilitou um maior contato dos bovinos com o vetor e conseqüentemente o aparecimento das doenças, portanto meios de controle eficientes devem ser apresentados em caráter emergencial para encontrar-se uma solução verdadeira para este problema.

REFERÊNCIAS

- ASSIS, E. R. *et al.* Aspectos epidemiológicos da babesiose canina e bovina na região de garça. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, n. 4, p. [1-3], jan. 2005. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/lC1XneMoNp712bt_2013-5-20-10-22-13.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2013.
- BOCK, R. *et al.* Babesiosis of cattle. **Parasitology**, London, v. 129, p. 247-269, 2004. Supplement 51.
- DE VOS, A. J. Epidemiology and control of bovine babesiosis in South Africa. **Journal of the South African Veterinary Association**, Pretoria, v. 50, n. 4, p. 357-362, Dec. 1979.
- DE VOS, A. J.; DALGLIESH, R. J.; MCGREGOR, W. Effect of imidocarb dipropionate prophylaxis on the infectivity and immunogenicity of a *Babesia bovis* vaccine in cattle. **Australian Veterinary Journal**, New South Wales, v. 63, n. 6, p. 174-178, June 1986.
- FORTES, E. **Parasitologia veterinária**. 4.ed. São Paulo: Icone, 2004. 607 p.
- GONÇALVES, P. M. Epidemiologia e controle da tristeza parasitária bovina da região sudeste do Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n.1, p. 187-194, jan./mar. 2000.
- GUGLIELMONE, A. A. Epidemiology of babesiosis and anaplasmosis in South and Central America. **Veterinary parasitology**, Amsterdam, v. 57, n. 1-3, p. 109-119, Mar. 1995.
- GUGLIELMONE, A. A.; MANGOLD, A. J.; MARTINS, J. R. Fármacos utilizados no controle da anaplasmosse bovina. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 133, n.22, p. 35-39, 2003.
- IZOOT B12: Dipropionato de imidocarb e vitamina B12: Uso Veterinário. Responsável técnico Merlin N. M. de Castro. Embu Guaçu: Agener União Química Farmacêutica Nacional, 2003. Bula de remédio.
- IMICARB: Dipropionato de imidocarb: Uso Veterinário. Responsável técnico Sônia Albano Badaró. Campo Belo: Eurofarma Laboratórios S.A., 2002. Bula de remédio.
- IMIZOL: Dipropionato de imidocarb: Uso Veterinário. Responsável técnico Leonardo B. R. Costa. Cruzeiro: Intervet do Brasil Veterinária Ltda., 2011. Bula de remédio.
- LABRUNA, M. B. Combate contra o *R. (B.) microplus*. In: I. PEREIRA, M. C. *et al.* (Org.). **Rhipicephalus (Boophilus) microplus: biologia, controle e resistência**. São Paulo: MedVet Livros, 2008. v. 1, p. 81-105.
- LEVINE, N. D. Taxonomy of the pyroplasms. **Transactions of the American Microscopical Society**, Lawrence, v. 90, n. 1, p. 2-33, Jan. 1971.
- MARTINS, J. R.; CORREA, B. L. Babesiose e anaplasmosse bovina: aspectos destas enfermidades. **Pesquisa Agropecuária Gaúcha**, Porto Alegre, v. 1, n.1, p. 51-58, 1995.

MAHONEY, D.F.; ROSS, D.R. Epizootiological factors in the control of bovine babesiosis. **Australian Veterinary Journal**, New South Wales, v. 48, n. 5, p. 292-298, May. 1972.

McDOUGALD, L. R.; ROBERSON, E. L. (nome do capítulo). *In*: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, (1988). cap. 57. p. 768-782.

McHARDY, N. *et al.* Efficacy, toxicity and metabolism of imidocarb dipropionate in the treatment of *Babesia ovis* infection in sheep. **Research in Veterinary Science**, London, v. 41, n. 1, p. 14-20, July 1986.

PHILLIPS, M. A.; STANLEY, S. L. Quimioterapia das infecções por protozoários. *In*: BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. cap. 39. p. 917-961.

RADOSTITS, O. M. Diseases associated with protozoa. *In*: RADOSTITS, O. M. *et al.* (Ed.). **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses**. 10. ed. St. Louis: Mosby/Elsevier, 2007. cap. 26. p. 1483-1498.

SILVA, E. R.; DE SOUZA, L. A. M.; PATARROYO, J. H. Atividade do dipropionato de imidocarb no controle da babesiose e anaplasmo sob condições de campo. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 6, n. 36, p. 51-54, set/out. 1986.

TAYLOR, R. J.; McHARDY, N. Preliminary observations on the combined use of imidocarb and babesia blood vaccine on cattle. **Journal of the South African Veterinary Association**, Pretoria, v. 50, n. 4, p. 326-329, Dec. 1979.

VILAS NOVAS, J. C. Controle da Tristeza Parasitária dos bovinos. *In*: SEMINÁRIO NACIONAL SOBRE PARASITÓSES DOS BOVINOS, 1., 1979, Campo Grande. **Anais...** Campo Grande: EMBRAPA/CANPC, 1979. p. 285-291.