EFEITO DA CICLOSPORINA A NA TOXICIDADE DA IVERMECTINA, EPRINOMECTINA E MOXIDECTINA EM POPULAÇÕES DE *Rhipicephalus microplus*

Larissa Claudino **FERREIRA¹**; Estefany Ferreira de **LIMA²;** Ana Luzia Peixoto da **SILVA²**;Guilherme Marcondes **KLAFKE³;** Thais Ferreira **FEITOSA4;** Vinícius Longo Ribeiro **VILELA4**

1 Doutoranda em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Campina Grande, Campus Patos, larissaclaudino.f@gmail.com

2 Estudantes de graduação em Medicina Veterinária pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba, Campus Sousa

3 Pesquisador, Centro de Pesquisa em Saúde Animal (IPVDF), Secretaria da Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento Rural, Eldorado do Sul, Rio Grande do Sul

4 Professores, Doutores, Médicos Veterinários, Docentes do curso de Medicina Veterinária do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba, Campus Sousa

**Resumo**

*Rhipicephalus microplus* é controlado principalmente através de acaricidas. No entanto, relatos de resistência têm se tornado frequentes em todo o mundo, inclusive em relação às lactonas macrocíclicas (LMs). Foi demonstrado o envolvimento de transportadores ABC (ABCt) em populações resistentes à ivermectina. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da ivermectina, eprinomectina e moxidectina com e sem uso de ciclosporina A (CsA) nos testes de imersão larval (TILs) em populações resistentes de *R. microplus.* Fêmeas ingurgitadas foram coletadas em quatro fazendas do semiárido do nordeste brasileiro que possuíam histórico de uso contínuo de ivermectina. A resistência aos LMs foi observada em todas as fazendas. Houve sinergismo estatisticamente significativo (p < 0,05) entre CsA e ivermectina em todas as populações; entre CsA e eprinomectina em apenas uma população; e entre CsA e moxidectina em duas populações. Concluiu-se que, apesar do envolvimento do ABCt nos mecanismos de resistência à ivermectina, a desintoxicação metabólica não parece ser o mecanismo predominantemente envolvido na resistência à eprinomectina e moxidectina nas populações de *R. microplus* avaliadas.

**Palavras-chave:** carrapatos, resistência, lactonas macrocíclicas, sinergismo.

**Introdução**

*Rhipicephalus microplus* é um carrapato que acomete bovinos. No Brasil, sua frequência de ocorrência varia de acordo com as condições climáticas e raças dos bovinos criados (Vilela et al., 2020; Torres-Santos et al., 2021). Quando infestados os animais têm sua produtividade reduzida e há grandes perdas econômicas (Grisi et al., 2002). O principal método de controle contra esse parasito consiste no uso de acaricidas, como as lactonas macrocíclicas. No entanto, devido ao uso incorreto e exagerado, relatos de resistência a acaricidas têm sido descritos em todo o mundo (Burrow et al., 2019; Shakya et al., 2020; Vilela et al., 2020; Torres, 2021). Há diversos mecanismos que estão envolvidos nessa resistência, porém estudos de Pohl et al. (2012) demonstraram a associação entre os níveis de Transportadores ABC (ABCt) e a resistência à ivermectina em *R. microplus*. Fármacos, como o imunossupressor Ciclosporina A (CsA) tem sido utilizado como inibidor dos transportadores ABC.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar análises comparativas, por meio de testes de imersão larval (TILs) com as lactonas macrocíclicas ivermectina, eprinomectina e moxidectina, com e sem adição do inibidor ciclosporina A. Dessa forma, buscou-se avaliar a participação de transportadores ABC na resistência a lactonas macrocíclicas em populações de *R. microplus* no semiárido do nordeste brasileiro.

**Metodologia**

Este estudo foi realizado na região semiárida do nordeste do Brasil. Foram visitadas quatro fazendas pecuárias: duas no estado da Paraíba, nos municípios de São João do Rio do Peixe e Sousa; e dois no estado do Ceará, nos municípios de Várzea Alegre e Barro. Os TILs foram realizados de acordo com a técnica modificada por Klafke et al. (2012).

De cada propriedade, foram coletadas 100 fêmeas de *R. microplus* ingurgitadas. Após oviposição dessas fêmeas obteve-se as larvas para os testes. Como cepa suscetível, foi utilizada a cepa Porto Alegre (POA) nos testes. Ivermectina, eprinomectina, moxidectina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) e Ciclosporina A (CsA) de grau técnico foram usadas para os bioensaios.

**Resultados e discussão**

Os resultados do TIL demonstraram o grau de resistência existente nestas populações. Para a ivermectina, todas as populações foram resistentes, com Fator de resistência (FR) variando de 6,3 a 38,9. Em relação à eprinomectina, apenas a população de Barro, Ceará, apresentou resistência, com FR 31,4. Em relação à moxidectina, todas as populações foram resistentes, com FR variando de 5,6 a 339,2.

A CsA gerou sinergismo com a ivermectina em todas as quatro populações avaliadas, reduzindo significativamente (p < 0,05) a CL50 da droga, com fatores de sinergismo (FS) variando de 1,5 a 3,6. Nos testes realizados com eprinomectina, a CsA reduziu significativamente (p < 0,05) a CL50 apenas na população de São João do Rio do Peixe, na Paraíba, com FS de 1,3. O uso de CsA demonstrou sinergismo com a moxidectina, reduzindo significativamente (p < 0,05) o CL50 nas populações de São João do Rio do Peixe, Paraíba, e Barro, Ceará, e apresentando FS de 1,4 e 2,0, respectivamente.

De modo geral, não foi possível observar aumento significativo na toxicidade da eprinomectina e moxidectina quando associada à CsA, como observado na associação ivermectina + CsA. A presença do inibidor aumentou a toxicidade da eprinomectina apenas na população de São João do Rio do Peixe. Paraíba. Para a moxidectina, houve aumentos significativos na toxicidade nas populações de São João do Rio do Peixe, Paraíba, e Barro, Ceará. Nas outras duas populações, nas quais o sinergista não teve efeito significativo, sugere-se o envolvimento de outras vias de desintoxicação, como visto para a eprinomectina. Assim, esses resultados refletem uma diferença na pressão de seleção que se desenvolveu pelo uso contínuo de ivermectina na população de carrapatos utilizada.

**Conclusão**

Concluiu-se que ABCt participam do processo de desintoxicação em relação à ivermectina, eprinomectina e moxidectina, em populações de *R. microplus* resistentes no semiárido do nordeste brasileiro. Em parte das populações avaliadas para eprinomectina e moxidectina, a CsA foi eficaz como inibidor enzimático, mas em outras partes, outros mecanismos associados à resistência são sugeridos.

**Referências Bibliográficas**

BURROW, H. M.; MANS, B. J.; CARDOSO, F. F.; BIRKETT, M. A.; KOTZE, A. C.; HAYES, B. J.; DJIKENG, A. Towards a new phenotype for tick resistance in beef and dairy cattle: a review. Animal Production Science. v.59, p.1401-1427, 2019.

GRISI, L.; LEITE, R. C.; MARTINS, J. R.; BARROS, A. T.; ANDREOTTI, R.; CANÇADO, P. H.; LEÓN, A. A.; PEREIRA, J. B.; VILLELA, H. S. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. Revista Brasileira de Parasitologia. Veterinária. v.23, p.150–156, 2014.

KLAFKE, G. M.; CASTRO-JANER, E.; MENDES, M. C.; NAMINDOME, A.; SCHUMAKER, T. T. S. (Applicability of in vitro bioassays for the diagnosis of ivermectin resistance in *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). Veterinary parasitology, v.*184,* n.4, p.212-220, 2012.

POHL, P. C.; KLAFKE, G. M.; CARVALHO, D. D.; MARTINS, J. R.; DAFFRE, S.; DA SILVA, V. JR.; MASUDA, A. ABC transporter efflux pumps: A defense mechanism against ivermectin in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. International Journal Parasitology. v.41, p.1323-1333, 2011.

SHAKYA, M.; KUMAR, S.; FULAR, A.; UPADHAYA, D.; SHARMA, A. K.; BISHT, N.; GHOSH, S. Emergence of fipronil-resistant populations of *Rhipicephalus microplus* in Indian states. Acarology Experimental e Apllied. p.1-12, 2020.

TORRES-SANTOS, P. T.; FARIAS, I. F.; PASSOS, G. S.; ALMEIDA, M.D.; HORTA, M. C. Avaliação in vitro da resistência do carrapato *Rhipicephalus microplus* a diferentes carrapaticidas. Revista Veterinária e Zootecnia. v.28, p.1-9, 2021.

VILELA, V. L. R.; FEITOSA, T. F.; BEZERRA, R. A.; KLAFKE, G.M.; RIET-CORREA, F. Multiple acaricide-resistant *Rhipicephalus microplus* in the semi-arid region of Paraíba State, Brazil, Ticks and Tick-borne Diseases. v.11, n.4, p.101413, 2020.