



ACSA

Agropecuária Científica no Semi-árido 01 (2005) 50-58
www.cstr.ufcg.edu.br/acsa

Agropecuária
Científica
no Semi-Árido

Avaliação da Influência de Levamisole sobre Padrões de Proteínas e Leucograma em Caprinos (*Capra hircus*) Nativos da Região Semi-Arida Nordestina

Onaldo G. Rodrigues¹, Maria Raquel Q. Sousa², Maria Helena Simões Duarte³; Roberto Soares de Castro³, Paloma Lys Medeiros⁴.

Resumo

A indicação de levamisole como adjuvante está baseada na sua capacidade de interferir na imunidade. Entretanto, as informações relatadas de seu efeito sobre o sistema imune são imprecisas, sobretudo, na definição da dose mais adequada e os mecanismos de ação. O presente estudo avaliou o efeito modulador de levamisole em caprinos, fêmeas, da raça Moxotó, com idade variando entre seis e oito meses, foram formados quatro grupos de sete animais cada. Os grupos I, II e III receberam a dose de 15,7, 7,5 e 3,75 mg/kg de levamisole, por via intramuscular, e com duas repetições em intervalos entre aplicação de oito dias, respectivamente. O grupo IV foi considerado como grupo controle (GNT). Os parâmetros analisados foram proteínas totais, alfa, beta e gama globulinas no do soro sanguíneo através de eletroferese (biureto de mercúrio em acetato de celulose) e a contagem absoluta e diferencial de leucócitos. A avaliação do proteínas séricas analisados não revelou uma variação positiva, significativa, exceto a concentração de α -1 globulina nos grupos III e V que mostraram valores acima dos relatados na literatura ($p < 0,05$). A contagem dos leucócitos não revelou diferenças significativas ($p > 0,05$), estando, os parâmetros, de acordo com os encontrados na literatura.

Palavras-chave: Levamisol, Imunomoduladores, Caprinos.

Evaluation of the Influence of Levamisole on Patterns of Proteins and Leucogram in Goat (*Capra hircus*) Native of the Northeast Savanna

Abstract

The levamisole indication as an adjuvant agent is based on its capacity to interfere with animal immunity. However, the published information on its effect on the immune system is imprecise, especially on the proper dosage and way of action. The present study evaluated the levamisole modulator effect in Moxotó goats, female, aged to six and eight months. The goats were divided in four groups of seven animals. Groups I, II III and IV received intramuscularly, respectively, 15.7, 7.5, 3.75 and zero mg (GNT) of levamisole / kg of body weight, twice and eight days apart. Serum total protein, alpha, Beta and Gamma globulins was determined by electrophoreses techniques (mercury biureto in cellulose acetate), and the absolute and differential counting's of leukocytes were obtained as well. The evaluation of sérica proteins not revealed positive variation. There were no significant ($P > 0.05$) differences in the number of leukocytes and in blood protein concentrations, except for α -1 globulin in Groups III and IV that showed to be significantly ($P < 0.05$) higher than the ones reported in literature.

Key words: Levamisole, Imunomodulators, Goats.

¹Professor do Departamento de Medicina Veterinária CSTR//UFCG

²Professora do Departamento de Fisiologia/UFRPE

³Professores do Departamento de Medicina Veterinária/UFRPE

⁴Professora do Departamento de Histologia CCBS/UFPE

Introdução

Os progressos no controle aos agentes causadores de doenças em caprinos, ainda permitem que estes animais sejam vulneráveis a inúmeras patologias, sejam elas infecciosas ou não. A carência nutricional aliada ao manejo inadequado e condições climáticas adversas, tem contribuído para o aumento da taxa de mortalidade de animais adultos e diminuição da taxa de natalidade. Tais fatores, geralmente induzem a situações estressantes, que podem evoluir para distúrbios de natureza endógena (Waghorn, 2003). Assim sendo, o sistema imunológico se mostra vulnerável a essa situação, podendo resultar numa condição de imunodepressão.

O uso de substâncias com propriedades adjuvantes, para restaurar a resposta imunitária, têm sido objeto de inúmeras pesquisas. Estas substâncias podem ser constituídas de frações protéicas, microrganismos mortos, lipídeos e derivados sintéticos, que apresentam boas perspectivas na restauração de estados de imunodeficiência em humanos e animais (Levandoski, 2003). O interesse, pela restauração e pelo fortalecimento da resposta imunitária, tem estimulado vários estudos com diversas substâncias de origem animal, vegetal ou sintética (Ramon, 1925; Drews, 1984; Vanselow, 1987).

O uso dessas substâncias pela Clínica Veterinária tem sido limitado em virtude do pequeno número de informações referentes à dose, via e frequência de administração, efeitos colaterais, reduzido número de preparações aprovadas para uso, como também, a resultados controversos obtidos (Mulcanhy e Quinn, 1986). Contudo, o uso de adjuvantes isolados ou associados a vacinas é uma prática antiga que tem revelado bons resultados na restauração da resposta imunitária e potencialização de vacinas frente a vários agentes patógenos.

Estudos realizados sobre o efeito do Levamisole como substância imunoestimulante em camundongos inoculados simultaneamente com a vacina contra brucelose (cepa B19 ou H38),

demonstraram a capacidade de potencialização da vacina quando associada à droga (Renoux, 1978).

O levamisole é um anti-helmíntico sintético ativo contra nematódeos de animais e de humanos, tendo sido extensivamente usado no controle as parasitoses. É administrado por vias subcutânea e oral. Após sua administração são observadas absorção e excreção rápida, sendo que aproximadamente 40 % do princípio é eliminado na urina em 12 horas. A eliminação nas fezes por um período de oito dias significa aproximadamente 41 % da dose, sendo que a maior parte é eliminada de 12 a 24 horas. Uma pequena parte é eliminada pela respiração (cerca de 2 %), porém os resíduos teciduais da droga não são. As ações farmacodinâmicas do Levamisole no hospedeiro sugerem que a droga exerce, tanto efeitos muscarínicos, quanto efeitos nicotínicos (McDonald, 1992).

O tratamento intermitente tem se mostrado mais eficaz que o tratamento contínuo, quando usado no controle às endoparasitoses (Di Pietro, 1987). O efeito primário do Levamisole sobre o sistema imunitário é geralmente considerado a restauração da deficiência ou depressão da função das células envolvidas na resposta imune, normalmente estimulando a produção de linfocinas e aumentando a síntese protéica na atividade receptora da membrana para IgG e C₃, a blastogênese e a fagocitose, por meio de células polimorfonucleares (PMN), essenciais para o mecanismo de defesa (Amery, 1978, Cuesta, 2002). Também foi relatado o aumento na atividade de leucócitos em seres humanos (Brunner, 1980).

Tem sido evidenciado que a inoculação do Levamisole em camundongos elevou o número global de leucócitos e o número absoluto de linfócitos (Sousa, 1992), assim como o aumento da resposta mediada por células (Brunner, 1980).

Em humanos, a estimulação da atividade dos linfócitos no sangue periférico, o aumento dos níveis de imunoglobulinas e formação de anticorpos tem sido historiado (Symoens, 1977). O efeito do Levamisole sobre as células do sistema imune, principalmente

linfócitos T, monócitos e neutrófilos, parece ser mais evidente quando em pacientes em condições de imunodepressão tratados com a droga (Roith, 1984).

A associação de Levamisole com vacinas tem demonstrado a sua capacidade de sinergismo evidenciado pelo aumento nos títulos de anticorpos, em bovinos que receberam a vacina contra brucelose e o Levamisole simultaneamente (Chukwu, 1985), ou do índice de soroproteção em vacas vacinadas contra febre aftosa (Schimied, 1973), e contra rinotraqueite infecciosa bovina (IBR) (Irwin, 1976). Um aumento da titulação anticórpica, também, foi observado em cobaias vacinados contra brucelose e que também receberam administração simultânea de Levamisole (Sandoval, 1978).

Apesar das contradições quanto às informações técnicas no uso clínico do Levamisole como suporte terapêutico, algumas aplicações têm sido relatadas, incluindo tratamento contra diversas afecções em humanos acometidos por *Brucella spp* (Thornes, 1977, Molife, 2002), por febre reumatóide (Yeys, 1977), por doenças inflamatórias crônicas (Wilton, 1977) e restauração da resposta imune contra infecção bacteriana em humanos (Drews, 1984).

O uso clínico veterinário de Levamisole também tem sido historiado, preventivamente ou em associação com vacinas. Há relatos de seu uso para o controle da mastite, morte fetal e endometrite em bovinos (Flesh, 1982; Ishikawa, 1983), na imunodepressão causada pelo uso da dexametasona em bovinos (Roith, 1984), na recuperação de bezerros com infecção respiratória (Babiuk, 1981; Ogunbiyi, 1988), como coadjuvante na diarreia viral bovina (Seperstein, 1983), nas dermatomicoses bovinas (Siqueira, 1978), e na doença de Marek em galinhas (Confer, 1981). Este trabalho teve como principal objetivo avaliar o efeito imunomodulador de diferentes doses do levamisole em caprinos clinicamente sadios.

Material e Métodos

Local do Experimento

O estudo experimental foi realizado na Fazenda Nupeárido (Núcleo de Pesquisa para o Desenvolvimento do Trópico Semi-árido) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural, da Universidade Federal de Campina Grande - CSTR/UFCG/Campus de Patos - PB, no período de maio a setembro. Nesta região, a umidade relativa do ar, na maior parte do ano, gira em torno de 45 % e os índices pluviométricos oscilam em torno de 450 e 750 mm anuais, tendo sua temperatura centrada em torno de 36 °C durante o dia e 28 °C durante a noite. Os laboratórios que deram suporte à pesquisa foram o de Patologia Clínica/UFCG/CSTR e o de Doenças Infecciosas, da Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE.

Animais Utilizados e Tratamentos

Na execução do experimento, foram utilizadas 28 fêmeas da raça Moxotó, com faixa etária de seis a oito meses. Na formação dos grupos foi usado um sistema de marcação simples com fios coloridos, com moedas penduradas e enumeradas de um a sete. Os animais foram pesados a cada 15 dias, inicialmente, ajustando-se as médias de peso dos grupos, remanejando-os de acordo com o peso e submetidos a um período de adaptação de 30 dias durante o qual se realizou monitoramento sanitário. Também se realizou everminação oral com albendazol no décimo quinto dia do período de adaptação.

Durante a fase experimental os animais foram alimentados duas vezes ao dia com uma mistura concentrada a base de farelo de milho (320 kg), farelo de trigo (200 kg), farelo de soja (210 kg), sal mineral (1 kg), fosfato bicálcico (0,5 kg). Como alimento volumoso foi fornecida a palma forrageira (*Nopalea cochenillifera* (L.) *Lyons-Cactaceae*). Os animais receberam o levamisole por via subcutânea (dia zero), sendo repetida oito dias após uma segunda dose. As doses foram as seguintes: 15 mg/kg de peso vivo (G I), 7,5 mg/kg de peso vivo (G II), 3,75 mg/kg de peso vivo (G III). Estes grupos foram denominados grupos tratados (GT). Ao grupo não tratado (GNT) foi administrado 1 mL de água destilada pela

mesma via. Para avaliar o efeito de um estímulo antigênico foram administrados 2,0 mg de albumina humana, a 20%, por via subcutânea na quarta e quinta semanas após o início do experimento.

Análises Laboratoriais

Para a realização das contagens relativa e absoluta de leucócitos, através de leucometria, foram utilizados dez mL de sangue, que foram acondicionados em tubos de ensaios contendo etilenodiaminotetra-acetato de sódio (Wylls apud Matos e Matos, 1988). O perfil eletroforético seguiu a metodologia descrita por Gornal (1948) e a leitura foi realizada através de densitometria fotocolorimétrica por eletroforese (Ranlov, 1966).

Análises Estatísticas

Os dados obtidos foram tratados através da análise de variância pelo teste T de Tukey (Pimentel, 1987). Foi determinada a diferença mínima significativa (DMS) entre as médias dos tratamentos ao nível de 5 % de

probabilidade. Acompanhou-se a evolução do fator dose (15 mg/kg; 7,5 mg/kg e 3,75 mg/kg de peso vivo e não tratados), em função do fator semana.

Resultados e Discussão

Em relação ao perfil protéico (Tabela 1) e comparando-se os valores das concentrações de proteínas séricas totais, observados semanalmente nos GT e GNT, constatou-se que não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) (Tabela 2), estando os valores observados dentro dos padrões considerados normais para caprinos encontrados na literatura (Muniz, 1974; Martins, 1985; Silveira, 1988).

O fracionamento protéico através de eletroforese revelou cinco zonas (Albumina, α -1, α -2, β - 1, β - 2 e γ - Globulinas), tanto nos GT, como no GNT. Este perfil (Tabelas 2, 3, 4, 5 e 6), corresponde aos valores previamente relatados para caprinos.

Tabela 1. Perfil Protéico analisado em concentrações séricas semanais (g %), observado nos grupos de caprinos tratados com diferentes doses de levamisole

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos (Concentrações séricas semanais) ¹			
		0,00 mg/kg	3,75 mg/kg	7,50 mg/kg	15,00 mg/kg
Semana 1	07	6,68	6,60	6,66	6,50
Semana 2	07	6,62	6,62	6,42	6,54
Semana 4	07	6,69	6,35	6,12	6,50
Semana 6	07	6,64	6,65	6,56	6,31
Semana 8	07	6,57	6,48	6,99	6,16
Semana 10	07	6,58	6,61	6,06	6,62

¹($p > 0,05$)

O estudo densitométrico mostrou que os valores relativos de albumina encontrados, embora estejam acima dos valores

encontrados na literatura (5,89-6,26 %) (Martins, 1985), não variaram significativamente ($p > 0,05$) nos GT.

Tabela 2. Concentrações séricas semanais de albumina (%) observadas em grupos de caprinos tratados com diferentes doses de levamisole.

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos (Concentrações de albumina (%)) ¹			
		0,00 mg/kg	3,75 mg/kg	7,50 mg/kg	15,00 mg/kg
Semana 1	07	40,81	44,94	46,11	43,84
Semana 2	07	45,19	44,72	49,83	47,04
Semana 4	07	39,08	44,14	47,93	48,09
Semana 6	07	39,39	42,56	46,09	45,11
Semana 8	07	45,09	41,00	46,77	45,98
Semana 10	07	38,29	44,52	44,41	46,83

¹(p > 0,05)

Os resultados das concentrações médias semanais de α -1-globulinas revelaram que, no grupo III (3,75 mg/kg de peso vivo), houve um aumento significativo (p < 0,05) na segunda e na quarta semana, voltando aos níveis iniciais a partir da sexta semana

(Tabela 3). No grupo II (7,50 mg/kg de peso vivo), observou-se um comportamento semelhante, ou seja, uma concentração média de α -1-globulina significativamente mais elevada na sexta semana (p < 0,05).

Tabela 3. Concentrações médias semanais de α -1-globulinas (%) observadas em caprinos tratados com diferentes doses de levamisole.

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos/Concentrações de α -1-globulinas (%) ¹			
		0,00 mg/kg	3,75 mg/kg	7,50 mg/kg	15,00 mg/kg
Semana 1	07	5,08 a	3,90 b	2,96 b	4,02 a
Semana 2	07	7,27 a	8,48 a	5,31 b	3,25 a
Semana 4	07	7,47 a	8,22 a	4,95 b	3,27 a
Semana 6	07	7,67 a	6,02 b	6,43 a	3,51 a
Semana 8	07	7,28 a	6,76 b	3,89 b	3,30 a
Semana 10	07	7,66 a	5,18 b	3,17 b	3,47 a

¹Médias seguidas da mesma letra minúscula entre linhas diferem significativamente pelo teste de Tukey (p < 0,05)

A comparação dos valores médios de α -2 globulinas (Tabela 4), β -globulinas (Tabela 5) e γ -Globulinas (Tabela 6), permitiu constatar que não houve variações significativas entre as semanas nos GT, bem como no GNT (p > 0,05).

Tabela 4. Concentrações médias semanais de α -2-globulinas (%) observadas em caprinos tratados com diferentes doses de levamisole.

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos/Concentrações de α -2-globulinas (%) ¹			
		0,00 mg/kg	3,75 mg/kg	7,50 mg/kg	15,00 mg/kg
Semana 1	07	3,70	2,28	3,84	1,85
Semana 2	07	3,64	2,39	2,88	2,16
Semana 4	07	3,13	2,11	2,77	1,80
Semana 6	07	4,15	2,77	2,65	2,24
Semana 8	07	4,13	2,00	2,03	2,07
Semana 10	07	3,59	2,52	2,37	2,25

¹ (p > 0,05)

Apesar das variações crescentes da fração α -1 globulinas nos grupos II e III, observou-se que, no conjunto geral, os valores das frações α e β -globulinas foram relativamente baixos, quando comparados aos reportados na literatura (29,35-29,36 %) (Martins, 1985).

Isto provavelmente se explicou pelo fato de terem sido usados soros de animais jovens, pois, nesta fase, as proteínas dessas zonas se encontram normais ou diminuídas (Naoum, 1999).

Tabela 5. Concentrações médias semanais de β -globulinas (%) observadas em caprinos tratados com diferentes doses de levamisole.

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos/Concentrações de β -globulinas (%) ¹			
		0,00 mg/kg	3,75 mg/kg	7,50 mg/kg	15,00 mg/kg
Semana 1	07	16,38	16,28	11,43	15,41
Semana 2	07	14,99	15,76	14,89	14,78
Semana 4	07	16,67	17,93	13,07	14,27
Semana 6	07	18,02	17,48	16,95	14,18
Semana 8	07	15,71	15,23	11,06	10,70
Semana 10	07	16,53	13,70	12,48	12,36

¹ (p > 0,05)**Tabela 6.** Concentrações médias semanais de γ -globulinas (%) observadas em caprinos tratados com diferentes doses de levamisole.

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos/Concentrações de γ -globulinas (%) ¹			
		0,00 mg/kg	3,75 mg/kg	7,50 mg/kg	15,00 mg/kg
Semana 1	07	1,89	1,94	2,01	1,98
Semana 2	07	1,67	1,69	1,91	1,96
Semana 4	07	1,92	1,84	1,99	2,14
Semana 6	07	1,67	1,82	1,76	2,92
Semana 8	07	1,78	1,92	1,74	1,69
Semana 10	07	2,02	1,96	2,15	2,08

¹ (p > 0,05)

Analisando-se os valores médios semanais da contagem total e diferencial de leucócitos nos GT e GNT (Tabelas 7 e 8), evidenciou-se que não houve variações significativas ($p > 0,05$). Os valores encontrados estão dentro dos padrões relatados para essas células (MUNIZ, 1974; DOKEY, 1985; SILVEIRA, 1988). A

ausência de efeito imunoestimulante de Levamisole sobre os valores de leucócitos estudados, vem reforçar a hipótese de que o seu efeito estimulante seja mais evidente quando administrado a animais imunodeprimidos.

Tabela 7. Contagem absoluta de leucócitos (%), em valores séricos semanais, observada nos grupos de caprinos tratados com diferentes doses de levamisole

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos/Contagem Absoluta de Leucócitos (mm^3) ¹			
		0,00 mg/kg	3,75 mg/kg	7,50 mg/kg	15,00 mg/kg
Semana 1	07	9,071	7,871	6,835	9,714
Semana 2	07	7,464	7,578	7,150	6,750
Semana 4	07	9,971	8,307	6,050	8,378
Semana 6	07	8,235	7,028	5,607	8,064
Semana 8	07	8,048	6,878	6,842	8,000
Semana 10	07	6,542	7,516	5,985	8,214

¹($p > 0,05$)

Tabela 8. Contagem diferencial de leucócitos, segmentados e linfócitos (%), observados nos grupos de caprinos tratados com diferentes doses de levamisole.

Coleta semanal com intervalos de 08 dias	Número de animais	Tratamentos/Contagem Diferencial de Leucócitos (%) ¹							
		0,00 mg/kg		3,75 mg/kg		7,50 mg/kg		15,00 mg/kg	
		Seg	Linf	Seg	Linf	Seg	Linf	Seg	Linf
Semana 1	07	33,71	63,42	32,28	62,61	34,45	67,42	36,42	64,71
Semana 2	07	34,14	61,57	32,57	64,71	34,14	62,42	30,57	60,00
Semana 4	07	46,57	60,28	38,42	61,71	36,42	61,42	38,71	68,57
Semana 6	07	34,42	58,00	34,47	60,71	35,57	56,14	32,85	67,57
Semana 8	07	35,42	63,71	33,14	67,85	34,00	69,28	31,14	62,57
Semana 10	07	34,85	58,14	37,85	61,00	33,57	60,57	33,42	65,71

¹($p > 0,05$)

Conclusões

Nas condições investigadas neste experimento, a administração isolada de Levamisole em caprinos, sadios clinicamente, não influencia no aumento do conjunto de sua imunidade, visto através da análise dos elementos investigados, mesmo considerando que durante todo o período experimental, não ocorreram alterações no estado de saúde dos animais utilizados.

Agradecimentos: UFCG, CAPES e CNPq.

Referências Bibliográficas

- AMERY, W.K., The Mechanism of Action of Levamisole: Immune Restoration through Enhanced Cell Maturation. **Jour. of The Ret. Soc.**: New York, v. 24, n.2, p. 187-193, 1978.
- BRUNNER, C.J. Immunomodulatory Effects of Levamisole. **J. A. V. M. A.**, v. 176, n. 10, p. 1159-1162, 1980.

- BRAZ, M.B., **Semiologia Médica Veterinária**. 2.ed. Lisboa: Ed. Coloustre, v.1, p.109- 533, 1981.
- BABIUK, L.A. Levamisole and Bovine Immunity. **Canadian Journal Microbiology**. v. 27, p. 1312-1319, 1981.
- CHUKWU, C.C., Sorological Response of Cattle Following Brucella abortus Strain 19 Vaccination and Simultaneous Administration of Levamisole. **Int. Jour. Zoon.** v. 12, p.196-202, 1985.
- CONFER, A.W. The in vivo effect of Levamisole on Phytohemagglutinin Stimulation of Lymphocytes in Normalend Marek's Diseases Virus Inoculated Chickens, **Canadian Journal Microbiology**, v. 30, p. 243-245, 1981.
- CUESTA, A; ESTEBAN, M.A.; MESEGUER, J. Levamisole is a potent enhancer of gilthead seabream natural cytotoxic activity. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 89, p. 169-174, 2002.
- DREWS, J. Immunostimulation: Clinical and experimental perspectives. *K.W.*, v. 62, p. 254-264, 1984.
- DI-PIETRO, J.A. Anthelmintics used in Treatment of Parasitic Infections., Philadelphia: Guest. 1987, p. 01-15.
- DOKEY, D.L. **Patologia Clínica e Métodos de Diagnóstico**. São Paulo: Interamericana, 1985, 299 p.
- DESIDÉRIO, J.V. Serum Proteins of Normal Goats and Goats with Caseous Lymphadenitis. **Am. Jour. Vet. Res: Schamburg**. v. 40, p. 400-402, 1979.
- FLESH, J. Immunopotential Effect of Levamisole in the Prevention of Bovine Mastite, Fetal Dath and Endometritis. **The Vet. Record: Jerusalém**. v. 111, p. 56-57, 1982.
- GORNALL, A.G. **Determination of Serum Proteins by Means of the Biuret Reaction**. Department of Pathological Chemistry. Canadá, v. 142, p. 751/766, 1948.
- ISHIKAWA, H. Depression of B-Lymphocytes by Mastitis and Treatment With Levamisole. **Jour. Dairy Sci.**, n. 66, p. 556-561, 1989.
- LEVANDOSKI, M.M.; PIKET, B.; CHANG, J. The anthelmintic levamisole is an allosteric modulator of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 471, p. 9-20, 2003.
- MOLIFE, R.; HANCOCK, B.W. Adjuvant therapy of malignant melanoma, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. v. 44, p. 81-102, 2002.
- MULCAHY, G. QUINN, P.J.A. Review of Immunomodulators and Their Application in Veterinary Medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic**, Oxford, v. 9, p. 119-139, 1986.
- MCDONALD, L.E.; BOOTH, N, H, **Veterinary Pharmacology and the Therapeutic: Quimioterapia Parasitology Disease**. 6.ed. Iowa: University Press, p. 711-749, 1992.
- MATOS, M.S., MATOS, P.F. **Laboratório Clínico Médico Veterinário**, 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988, 239p.
- MUNIZ, V.M. Estudo do Hemograma em Caprinos Criados em Regime Extensivo na Região Sertão de Pernambuco. **Atual Veterinary**. v. 3, n. 18. p. 76-85, 1974.
- NAOUM, P.C. **Eletroforese: Técnicas Diagnósticas**. São Paulo: Santos, 1990, 174p.
- OGUNBIYI, P.O. Levamisole Induced Attenuation of Alveolar Macrophage Dysfunction in Respiratory Virus Infected Calves. **Journal. Immunology**. v. 10, n. 4, p. 377-385, 1988.
- PIMENTEL GOMES, F. **A Estatística Moderna na Pesquisa Agropecuária**, 3.ed. Piracicaba: Potafos, 1987, 162 p.
- RAMON, G. Sur L'Annentation a Normale de L'Antitoxine Chez Lez Checoux Producteurs de Serum Antidiphthérique. **Bull. Soc. Cent. Med. Vet.** v. 101, p. 227, 1925.
- RENOUX, G. Modulation of Immunity by Levamisole. **Pharmac. Therapy**, v. 2, p. 397 - 423, 1978.

- ROITH, J. A. Effect of Levamisole on Lymphocyte Blastogenesis and Neutrophil Function in Dexametasonone - Treated Cattle. *Mic. and Prev. Med. America Journal Veterinary Research*. v. 45, n. 9, p. 1781-1784, 1984.
- RANLOV, P. Fractionation of Mouse Serum Proteins and Evaluation of two Methods with Special Reference to the Gama globulin. *Acta Pathologica et Microbiologica*, Scandinavia, Copenhagen, v. 66, p. 485-488, 1966.
- SILVEIRA, J.M. Patologia Clínica Veterinária: Teoria e Interpretação. São Paulo: Guanabara Koogan, 1988, 300p.
- SOUSA, M.C.B.B., Influência da Dose e Esquema de Administração de *C. parvum* Inativado, Cepa DAUFEPE nº 187, Sobre o Eritograma, Leucograma e Perfil Protéico de Camundongos (*Mus musculos*). 1992. 114f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária - Clínica Médica) Universidade Federal Rural de Pernambuco, 1992.
- SYMOENS, J. Levamisole in the Modulation of the Immune Response: **The Current Exp. and Clinical State. Jour. of the Ret. Soc.**: New York. v. 21, n. 3, p. 176-187, 1977.
- SCHMIED, L.M. Effects del Levamisole Sobre el Indece de Suevo Proteccion em Primovacunacion Antiaftosa. **Revista Medicina Veterinária**. v. 54, p. 467-471, 1973.
- SANDOVAL, L.A. Ação Imunoestimulante do Levamisole na Imunização de Cobaias Vacinadas Contra Brucelose. **Arquivos Instituto Biológico.**, v. 45, b. 4, p. 313-318, 1978.
- SAPERSTEIN, J.K. Effect of Levamisole on Induced Bovine Viral Diarrhea, **J. A. V. M.** v. 183, n. 4, p. 425-426, 1983.
- SIQUEIRA, P.A. Ação Imunoestimulante Inespecífica Do Levamisole no Tratamento de Dermatomicose. **Zoot.** Nova Odesa - Sp, v. 25, p. 175-179, 1987.
- THORNES, R.D. Treatment of Brucelose in Humans. **The Veterinary Record**, v. 101, n. 2, p. 7, 1972.
- VANSELOW, B.A. The Application of Adjuvants to Veterinary. **Medicine. Veterinary Bulletin**. England, v. 57, n. 11, p. 881-896, 1987.
- YEYS, E.M. Longterm Evaluation of Intermittent Levamisole Treatment in Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatolog: Belgium**, v. 4, n. 1, p. 27-34, 1977.
- WILTON, J.M.A. Levamisole in Chronic Inflammatory Disease. **Journal Rheumatology**, v. 5, p. 101-113, 1978.
- WAGHORN, T.S.; LEATHWICK, D.M.; CHEN, L.Y.; SKIPP, R.A. Efficacy of the nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* against three species of gastrointestinal nematodes in laboratory faecal cultures from sheep and goats. **Veterinary Parasitology**, v. 118, p. 227-234, 2003.
- ZIPRIN, R.L. Hematologic Study of Effects Levamisole on Stressed Cattle. **America Journal Veterinary Research: Schambur**, v. 41, n. 11, p. 1884-1885, 1980.