



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
MEDICINA VETERINÁRIA

GIANCARLO BOMFIM RIBEIRO

**ESTUDO DA EFICIÊNCIA DA ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA DE IVERMECTINA
E MOXIDECTINA EM OVINOS LOCALIZADOS EM FEIRA DE SANTANA, SÃO
GONÇALO DOS CAMPOS E CASTRO ALVES**

CRUZ DAS ALMAS – BA

2018

GIANCARLO BOMFIM RIBEIRO

**ESTUDO DA EFICIÊNCIA DA ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA DE IVERMECTINA
E MOXIDECTINA EM OVINOS LOCALIZADOS EM FEIRA DE SANTANA, SÃO
GONÇALO DOS CAMPOS E CASTRO ALVES**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Marcelo de Souza Perinotto

CRUZ DAS ALMAS – BA

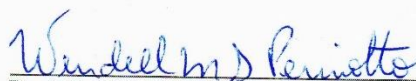
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GIANCARLO BOMFIM RIBEIRO

ESTUDO DA EFICIÊNCIA DA ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA DA
IVERMECTINA E MOXIDECTINA EM OVINOS LOCALIZADOS EM FEIRA DE
SANTANA, SÃO GONÇALO DOS CAMPOS E CASTRO ALVES



Prof. Dr. Wendell Marcelo de Souza Perinotto
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Prof. Dr. Joselito Nunes Costa
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Prof. MSc. Rogério Fernando de Jesus
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 22 de agosto de 2018.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus ao perdão concedido, e por suas bênçãos durante toda a minha jornada na graduação.

Reconheço toda a dedicação que Jaqueline, minha esposa, teve para comigo com o objetivo de realizarmos um sonho e ter me presenteado com a criança mais linda do mundo, minha querida e amada Maria. E a seus pais que sempre me apoiaram nesse caminho.

Agradeço também a minha mãe, Maria, e minhas irmãs que sempre me ampararam nas decisões de aprimoramento profissional e como pessoa.

Agradeço a Eder e Danilo, meus professores na Fundação Bradesco, por inicialmente me apresentarem a Medicina Veterinária como profissão.

Foi de grande importância dentro do curso o papel exercido como professor por Joselito, obrigado por passar toda a sua experiência na clínica de grandes animais e nos trabalhos que realiza com os projetos de extensão.

É importante lembrar e agradecer por quem nos concede a oportunidade de aprender, obrigado Carmo Emanuel por sua dedicação durante o período em que estive na UFRB.

Ao meu orientador Wendell por seu compromisso com a pesquisa e cuidado durante todos esses anos.

Agradeço PIBIC também que me possibilitou a realização desse projeto.

E me regozijo com meus companheiros durante a graduação lally, Cleidson, Wesley, Atila, Walber, Fernando, Thiago, José Eduardo, César, João, Edmilson e Anita.

RIBEIRO, G.B., **ESTUDO DA EFICIÊNCIA DA ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA DE IVERMECTINA E MOXIDECTINA EM OVINOS LOCALIZADOS EM FEIRA DE SANTANA, SÃO GONÇALO DOS CAMPOS E CASTRO ALVES**, Cruz das Almas, 2018. P. Monografia (graduação em Medicina Veterinária) Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Orientador: Wendell Marcelo de Souza Perinoto

RESUMO

A importância da ovinocultura para o Brasil é revelada por sua posição como o decimo segundo maior produtor de ovinos no mundo, no entanto essa produção ainda não atende à demanda nacional para a carne de ovina. Um dos principais fatores limitantes da produtividade nesse setor são os parasitas gastrointestinais. Estes altos índices de infecção dos rebanhos determinam perdas econômicas na produção dos pequenos ruminantes, seja por prejuízos diretos a produção com a queda do desempenho nos animais afetados como de modo indireto no uso de medicamentos para o controle das doenças primárias e secundárias. O uso de drogas que apresentam baixa eficiência causa prejuízos econômicos, pois o investimento não gera um efeito terapêutico desejado, bem-estar animal e/ou produtividade. O objetivo desse trabalho foi avaliar a eficiência dos princípios ativos ivermectina e moxidectina em ovinos localizados nos seguintes municípios do estado da Bahia: Feira de Santana, São Gonçalo dos Campos e Castro Alves. E a múltiplas RA ocorreu duas das três propriedades, sendo que a MOX não foi testada em uma propriedade. Na propriedade de número 02, realizado no município de Castro Alves foram utilizadas a IVC e a MOX que possuem eficiência de 53,3% a 82,6%. Na propriedade de número 01, localizada no município de São Gonçalo dos Campos a IVC e MOX apresentando eficiência de 18,3% e 80,5% respectivamente. As atuais medidas de controle de parasitos não têm alcançado eficiência dentro do recomendado pela WAAVP, que preconiza a utilização de anti-helmínticos com eficiência igual ou superior a 90%.

Palavras-chave: Resistência anti-helmíntica. Ovinocultura. Verminose.

RIBEIRO, G.B., STUDY OF THE EFFICIENCY OF THE ANTIHELMINTIC ACTIVITY OF IVERMECTIN AND MOXIDECTIN IN SHEEP LOCATED IN FEIRA DE SANTANA, SÃO GONÇALO DOS CAMPOS AND CASTRO ALVES, Cruz das Almas, 2018. P. Monografia (graduation in Veterinary Medicine) Federal University of Recôncavo of Bahia.

Advisor: Wendell Marcelo de Souza Perinoto

ABSTRACT

The importance of sheep farming to Brazil is revealed by its position as the 16th largest producer of sheep in the world, however this production still does not meet the national demand for sheep meat. One of the main limiting factors of productivity in this sector is gastrointestinal parasites. These high rates of infection of the herds determine economic losses in the production of the small ruminants, either by direct losses to the production with the fall of the performance in the affected animals as of indirect way in the use of medicines for the control of the primary and secondary diseases. The use of drugs with low efficiency causes economic losses, since the investment does not generate a desired therapeutic effect, animal welfare and / or productivity. The objective of this work was to evaluate the efficacy of the active principles ivermectin and moxidectin in sheep located in the following municipalities of the state of Bahia: Feira de Santana, São Gonçalo dos Campos and Castro Alves. And the multiple RA occurred two of the three properties, and MOX was not tested on a property. In the property of number 02, carried out in the municipality of Castro Alves, IVC and MOX were used, with efficiency ranging from 53.3% to 82.6%. In the property number 01, located in the municipality of São Gonçalo dos Campos the IVC and MOX presented efficiency of 18.3% and 80.5% respectively. Current parasite control measures have not achieved efficiency within the WAAVP recommended. The current parasite control measures have not achieved efficiency within the recommended by the WAAVP, which advocates the use of anthelmintics with an efficiency equal to or greater than 90%.

Keywords: Anti-helminth resistance. Sheep breeding. Parasitosis.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Resultado do TRCOF em suas respectivas propriedades.....	28
Gráfico 2 – Média dos valores de OPGs encontrados nos animais durante o período de experimentação.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Realização da técnica de OPG no Laboratório de Parasitologia e Doenças Parasitárias do HUMV – UFRB.25

Figura 2 – Registro de algumas amostras processadas para a realização do OPG.26

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	Anti-helmítico
ATP	Adenosina Trifosfato
CET	Teste Controlado de Eficácia
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
GC	Grupo Controle
GluCl	Canais de Cloro Regulados por Glutamato
gp-P	glicoproteínas-P
IVM	Ivermectina
MOX	Moxidectina
NGI	Nematoides Gastrointestinais
OPG	Número de Ovos por Grama de Fezes
RA	Resistência Anti-helmítica
TD	Tratamento Direcionado
TRCOF	Teste de Redução da Contagem dos Ovos por Grama de Fezes
TSD	Tratamento Seletivo Direcionado
US\$	Dólar americano
WAAVP	<i>World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS GERAIS	13
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	JUSTIFICATIVA.....	14
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
4.1	VERMINOSES.....	15
4.2	RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA.....	17
4.3	DIAGNÓSTICO DA RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA.....	17
4.4	Métodos de Controle	19
4.4.1	Refugia	19
4.4.2	Tratamento seletivo	20
4.4.3	Associação de princípios ativos.....	22
4.5	LACTONAS MACROCÍCLICAS	23
4.5.1	Resistência às lactonas macrocíclicas	23
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	25
4.6	COMITÊ DE ÉTICA	26
4.7	COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS.....	26
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

A importância da ovinocultura para o Brasil é revelada por sua posição como o décimo sexto maior produtor de ovinos no mundo com 13 milhões de ovinos, no entanto, essa produção ainda não atende à demanda nacional para carne ovina. Tendo em vista que, o mercado brasileiro busca esse recurso fora do país, importando a carne e produtos oriundos dos pequenos ruminantes, percebe-se que há um mercado promissor para a produção de carne ovina no país. Dentro desse contexto, o estado Bahia possui o maior rebanho de ovinos do Brasil com 2.860.432 animais (IBGE, 2017; FAO, 2016; MARTINS, 2016).

Um dos principais fatores limitantes para a produção de pequenos ruminantes são as parasitoses por nematoides gastrointestinais (NGI) que afetam a produção ovina causando prejuízos econômicos em decorrência da perda de peso, queda da produção de leite e pode levar a morte dos animais acometidos se não forem devidamente tratados (HASSUM, 2014). Os NGI que acometem os pequenos ruminantes pertencem aos mais variados gêneros e espécies e variam de acordo com o local em que exercem seu parasitismo no hospedeiro. Dentre as espécies que parasitam os pequenos ruminantes presentes no abomaso encontram-se *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus axei*, *Teladorsagia circumcincta*, *O. ostertagia* e os presentes no intestino delgado *T. colubriformis*, *T. pectinata*, *Cooperia curticei*, *C. spatulata*, *Nematodirus spathiger* e no intestino grosso *Oesophagostomum columbianum* e *Trichuris ovis* (RAMOS et al. 2004).

Dentro desse contexto a principal forma de controle empregada na infecção por NGI é a utilização de anti-helmínticos (AH) (VIEIRA et al. 2014). No entanto, é preciso determinar qual o melhor AH para cada propriedade estabelecendo critérios para a escolha dos medicamentos (VIEIRA & CAVALCANTE, 1999). Apesar de ser a principal forma de controle outras medidas devem ser tomadas para reduzir a dependência desse tipo de tratamento como a utilização do FAMACHA®, com a finalidade de realizar um tratamento seletivo, a rotação de pastagens respeitando os limites de tempo para a diminuição de larvas dos pastos e a limpeza das instalações para reduzir à exposição dos animais as formas infectantes, utilização de AH

associado ao teste de resistência uma vez ao ano, e a seleção de animais resistentes no rebanho (BATISTA et al. 2014).

A Resistência Anti-helmíntica (RA) é um dos principais problemas no controle da verminose dos pequenos ruminantes, tendo em vista que os NGI permanecem como fatores limitantes aos sistemas de produção atuais. O Brasil é considerado uma região de risco para o desenvolvimento da RA desde a década de 90 e isso se deve a utilização de subdosagens dos AH dentro das doses que eram recomendadas em outros países, além da escolha do AH não ser orientada por um veterinário, e quase na totalidade das vezes ser baseada na percepção do proprietário pela ineficiência do produto e pelo custo de aquisição (WALLER et al, 1996).

Na região nordeste do Brasil a ocorrência da RA foi verificada na Paraíba para o levamisole e ivermectina (IVM), particularmente a IVM apresentou os piores resultados, com predominância do gênero *Haemonchus* spp. resistente a esses produtos (MELLO et al, 2013). No Ceará em 73,5% dos rebanhos foi observado algum nível de resistência dos NGI aos AH (VIERIA & CAVALCANTE, 1999). Ainda no estado do Ceará foi detectada uma alta prevalência da RA (SANTOS et al, 2017). E utilizando marcadores moleculares para detectar a RA para o benzimidazole Lambert et al, (2017) encontraram alta prevalência de resistência no semiárido baiano. Com a alta prevalência da RA nos estados do nordeste do país revela um problema para um dos principais meios de produção largamente utilizada nessa região.

2 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste trabalho foi verificar a situação atual da resistência anti-helmíntica de nematoides gastrintestinais em ovinos criados nas cidades de Feira de Santana, São Gonçalo dos Campos e Castro Alves - Bahia. Utilizando o teste de redução da contagem dos ovos por grama de fezes (TRCOF)

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar a situação atual da resistência a Ivermectina e Moxidectina de nematoides gastrintestinais em ovinos criados na cidade de São Gonçalo dos Campos - Bahia.

Identificar a situação atual da resistência a Ivermectina e Moxidectina de nematoides gastrintestinais em ovinos criados na cidade de Castro Alves - Bahia.

Verificar a situação atual da resistência a Ivermectina de nematoides gastrintestinais em ovinos criados na cidade de Feira de Santana - Bahia.

3 JUSTIFICATIVA

Os parasitas gastrointestinais têm grande relevância na ovinocultura e os prejuízos causados por esses helmintos, tanto nos índices produtivos quanto ao bem-estar animal, representam um dos principais fatores limitantes de produção. O principal método empregado no controle das verminoses é a utilização dos AH. Porém, com crescente queda na efetividade desses fármacos frente ao desenvolvimento da resistência em todo o mundo torna-se necessário conhecer a atual situação da resistência em cada região que emprega a caprino e ovinocultura. Para tomar as devidas medidas de controle sanitário do rebanho e melhorar os índices produtivos utilizando os medicamentos que apresentem alta eficiência. Para alcançar esses resultados é preciso realizar testes que permitam saber qual o melhor AH em cada situação. Nesse contexto torna-se necessária empregar o TRCOF.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A criação de ovinos no Nordeste é uma fonte de renda complementar para produtores familiares, em grande parte destinada a produção de pele e/ou corte. Com predomínio da raça Santa Inês. O sistema de produção é caracterizado por semi-intensivo e extensivo com deficiências no manejo sanitário relacionada majoritariamente ao controle dos NGI (NETO et al. 2011).

4.1 VERMINOSES

Apesar do tamanho do rebanho de ruminantes e da demanda desse produto no mercado brasileiro, um dos principais fatores limitantes da produtividade nesse setor é a infecção por parasitos gastrintestinais. A parasitose por NGI é uma enfermidade presente em todos os rebanhos de ovinos como foi constatado por (MACIEL et al. 2014), que trazem como consequência do parasitismo a redução na produtividade atuando de forma direta e/ou indireta. Estes altos índices de infecção dos rebanhos determinam perdas econômicas na produção dos pequenos ruminantes, seja por prejuízos diretos com a queda do desempenho nos animais afetados como de modo indireto no uso de medicamentos para o controle das doenças primárias e secundárias (SCZESNY-MORAES et al. 2010). Exemplo deste prejuízo econômico foi demonstrado por Vieira et al. (2014), que verificaram que os gastos no controle das helmintoses na Paraíba giraram em torno de US\$ 231.000,00 por ano, esse valor é relativo a um rebanho de 506.190 cabeças (IBGE, 2017).

Dentre as espécies que mais acometem os pequenos ruminantes as principais são o *H. contortus* seguido do *Trichostrongylus* spp. (BABJÁK et al. 2018; LAING et al. 2016; BATISTA et al. 2014; SCZESNY-MORAES et al. 2010). Os parasitos *Trichostrongylus* sp. durante o período da seca foram os mais predominantes e *H. contortus* se fez mais presente no período chuvoso (HAMMERSCHMIDT et al. 2012). Esses parasitos são importantes não apenas por sua prevalência, mas também por apresentarem os níveis mais altos de resistência do que os

apresentados por outros gêneros como *Teladorsagia*, *Cooperia* e *Oesophagostomum* (KLAUCK et al, 2014).

O helminto *H. contortus* foi o parasito com maior frequência no rebanho e associado à palidez de mucosa, característica relacionada ao hábito alimentar hematófago e a produção de substância anticoagulante (BATISTA et al. 2014). Nesse contexto, *H. contortus* é considerado o mais relevante NGI e é o mais patogênico. A característica mais marcante do seu parasitismo é uma anemia severa, hipoproteinemia, perda de peso, fraqueza e até a morte dos animais acometidos. A hemoncose é uma doença causada pelo agente supracitado que costuma ser mais severa em animais jovens quando comparado aos animais adultos, mas pode ser tão ou mais severa nessa categoria (HASSUM, 2014).

Os animais jovens são os mais susceptíveis aos NGI, pois ainda não possuem uma resposta imune eficiente para combater essa infecção (SANTOS et al. 2016). A resistência ao NGI ocorre em função da idade e da história de exposição à infecção e, geralmente, no momento em que uma ovelha atinge a maturidade de reprodução, ela é resistente ou refratária aos efeitos do parasitismo (SEBASTIANO et al. 2017).

No Paraná as enfermidades mais prevalentes que culminaram com a morte dos ovinos foram às doenças parasitárias com 28,35% e dentro dessas enfermidades a hemoncose apresentou a maior prevalência com 20,87%. Já na espécie caprina esse mesmo grupo de enfermidades foi evidenciada como a maior causa de mortalidade dos animais com 42,9% e a hemoncose teve um papel de maior importância com 17,51% de mortalidade (SPRENGER et al, 2015).

Com relação à região semiárida nordestina *H. contortus* esteve presente em todas as necropsias de animais com a causa da morte atribuída à verminose e associada aos sinais clínicos característicos como supracitado, geralmente associada ao final do período chuvoso e início da seca, nos meses de maio a junho (COSTA et al. 2009).

Em estudo realizado no hospital veterinário da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), 32,5% dos ovinos necropsiados apresentavam os NGI, com um grande predomínio dos casos por *H. contortus* no valor de 65,5%, acometendo principalmente os animais jovens (SANTOS et al. 2016). A prevalência de espécies

de helmintos no sertão nordestino foram *Haemonchus* sp., *Strongyloides* sp., *Trichostrongylus* sp., *Oesophagostomum* sp., e *Cooperia* sp. (MACIEL et al. 2014).

O conhecimento sobre os principais nematoides de ovinos e caprinos é importante, pois sabendo da sua patogenicidade e o potencial de desenvolvimento da resistência não se pode negligenciar os riscos envolvidos na utilização de métodos de controle que não identifiquem os AH com melhor eficiência (CORNELIUS et al. 2016).

4.2 RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA

A RA é caracterizada pela capacidade dos parasitas NGI sobreviverem a doses de drogas que normalmente matariam os parasitos da mesma espécie e estágio de vida. Ela pode ser herdada e selecionada com a sobrevivência dos parasitos que continuam se reproduzindo e transmitindo suas características de resistência. De maneira geral, esses genes são inicialmente escassos ou surgem como mutações raras, no entanto, à medida que há uma pressão de seleção é exercida e mantida, a proporção dos genes da resistência aumenta na população e com resultado se estabelece a RA (GEARYA et al. 2012).

4.3 DIAGNÓSTICO DA RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA

Os testes diagnósticos para a RA são de grande importância por permitir aos produtores e técnicos estabelecerem qual o melhor AH para cada propriedade específica. Os testes de resistência podem ser classificados como teste *in vivo* e *in vitro*. Todos com suas vantagens e limitações e serão brevemente apresentados a seguir.

O teste de redução de contagem de ovos por grama de fezes (TRCOF) é um teste *in vivo* muito utilizado para identificar a eficiência de uma droga nas propriedades comparando os dados de ovos por grama de fezes (OPG) pré e pós-tratamento

(MUCHIUT et al. 2018). O TRCOF é recomendado pela *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology* (WAAVP) como o teste de escolha. Porém, o mesmo consome muito tempo e é dispendioso, varia muito entre os animais e em função da farmacocinética das drogas (BABJÁK et al. 2018).

O Teste Controlado de Eficácia (CET), que é realizado *in vivo* e realiza necropsia nos animais para quantificar os parasitos que sobreviveram ao tratamento. Verificando assim a sensibilidade dos parasitos ao medicamento que foi testado possui alto custo e é extremamente laborioso (MUCHIUT et al. 2018).

O desenvolvimento de marcadores moleculares sensíveis e específicos para detectar a RA nos rebanhos é uma necessidade para o controle adequado dos NGI (LAING et al, 2017). É importante saber a dinâmica da RA entre os grupos de AH para determinar qual a melhor metodologia e marcador para cada AH, pois a pressão de seleção exercida por um AH pode selecionar características que afetem a eficiência de um AH de grupos diferentes. Os tratamentos com IVM e oxfendazole levam ao aumento da frequência alélica do polimorfismo de um único nucleotídeo F200Y e F167Y, que um polimorfismo de nucleotídeo único na β -tubulina (SANTOS et al. 2017).

Dentro das alternativas viáveis para a detecção da RA encontra-se o teste de eclosão de ovos e o de desenvolvimento de larvas que são mais rápidos e baratos (BABJÁK et al. 2018). O teste de eclodibilidade de ovos obtidos de fezes de animais infectados pode ser uma alternativa para verificar a resistência (TSUKAHARA et al. 2017).

Essas são ferramentas vitais para a pesquisa da RA e devem ser empregadas nas propriedades. Sabendo que a necessidade de diagnóstico da resistência para executar métodos de controles dos parasitos mais eficientes o TRCOF precisa ser realizado pelo menos uma vez ao ano para que o controle dos parasitos seja considerado efetivo (BATISTA et al. 2014).

4.4 MÉTODOS DE CONTROLE

A resistência anti-helmíntica é uma ameaça à pecuária já sob pressão em muitas partes do mundo, e o aumento da parasitose também influencia negativamente ao bem-estar animal. A ausência de métodos alternativos viáveis de controle de verminoses demonstra a necessidade de se entender como a resistência trabalha para limitar seu impacto tanto quanto possível (WOLSTENHOLME et al. 2004). O que agrava ainda mais a necessidade de se desenvolver métodos de controle parasitários que permitam ampliar o tempo de utilização dos AH tendo em vista que no Brasil a resistência a múltiplos AH é uma realidade e está presente em vários estados (WALLER et al, 1996; MELLO et al, 2013; VIERIA & CAVALCANTE, 1999; SANTOS et al, 2017; LAMBERT et al, 2017).

O processo de desenvolvimento da RA é muito difícil de ser evitado, porém, se não realizar o controle adequado dos NGI de forma multifatorial esse processo pode ser acelerado, reduzindo a efetividade de uma das importantes ferramentas para o controle dos NGI. As estratégias recomendadas ao produtor devem necessariamente maximizar o tempo de utilização de um AH sem que ocorra uma perda significativa do controle da verminose (CORNELIUS et al. 2016).

4.4.1 Refugia

O conceito da refugia é importante no contexto do controle integrado das verminoses. A população de refugia é uma população sem prévia exposição aos AH, essas subpopulações de parasitos de ambos os estágios, dentro do hospedeiro ou estágios de vida livre em pastagem, que não são expostos ao tratamento AH e que têm a competência de completar seu ciclo de vida e transmitir alelos suscetíveis à próxima geração parasitária (KENYON et al. 2016), e, portanto, responsável por manter a sua eficiência permitindo aos parasitos que por ventura sejam expostos aos fármacos e consigam se estabelecer e reproduzir nos seus hospedeiros tenha

sua informação genética diluída. Sendo assim, a finalidade última dessa população é aumentar o espaço de tempo para o estabelecimento da RA (MUCHIUT et al. 2018).

A utilização de tratamentos estratégicos como uma forma eficiente no controle das parasitoses gastrointestinais foi no passado a forma de controle mais indicada por reduzir as perdas causadas pelo parasitismo (WALLER et al, 1996). A prática de vermifugar os animais com pequena refugia é o que leva ao desenvolvimento da RA em períodos de tempo menor. Após tratar todo o rebanho há uma redução da população de refugia, pois, os ovos que serão depositados no pasto após a desverminação serão oriundos de parasitas resistentes que sobreviveram ao tratamento (CORNELIUS et al. 2016).

4.4.2 Tratamento seletivo

Na pesquisa baseada em modelos computadorizados concluíram que se uma pequena proporção de ovelhas permaneça sem tratamento aliado a mudança na frequência de tratamento, pode aumentar o período de tempo para começar a suspeitar da RA no rebanho. Além disso o uso de AHs com alta eficácia também amplia o tempo para o desenvolvimento da resistência, independentemente do valor inicial do OPG ou o do número de tratamentos anuais empregados anteriormente. Associando a essa medida a imposição de que limites mínimos de 10% do rebanho sejam mantidos sem tratamento, essa prática deve ser integrada a redução na frequência da utilização de AH, através desse manejo é provável que a RA se estabeleça apenas após 20 anos de uso do AH específico (CORNELIUS et al. 2016). A isso se chama de Tratamento Direcionado (TD) em que ocorre a seleção dentro de um rebanho dos grupos de animais que serão submetidos ao tratamento com AH para minimizar o impacto na seleção para resistência anti-helmíntica ou para maximizar a produtividade animal (KENYON et al. 2016). Para ambientes como a caatinga que é altamente seletivo, pois, a refugia está presente nos animais, essas estratégias podem ser interessantes (SOULSBY, 2007).

A utilização de AH apenas em animais clinicamente doentes é outra estratégia que pode ser empregada permitindo a permanência de animais adultos parasitados por

NGI o que auxiliaria na manutenção da população de refugia ampliando o espaço de tempo para que ocorra a RA (MACIEL et al. 2014). Tratamento seletivo direcionado (TSD) faz referência a um tratamento de apenas alguns indivíduos dentro de um grupo de uma só vez, ao invés do tratamento mais comum, onde todos os animais do grupo são tratados simultaneamente (KENYON et al. 2016).

Nesses casos, alguns critérios para a escolha dos animais que serão tratados com AH devem ser empregados e a anemia pode ser utilizada como parâmetro de tomada de decisão, tendo em vista que essa característica tem origem em infecções causadas por *H. contortus* (BATISTA et al. 2014). A anemia pode ser detectada por meio do método FAMACHA analisando a coloração da mucosa, nessa triagem quanto maior a palidez maior a classificação do teste, que varia de 1 a 5, e é um indicativo indireto que os animais precisam ser tratados, servindo desta forma como ferramenta interessante para o TSD (HASSUM, 2014).

O método FAMACHA reduz as vermifugações a um nível aceitável, porém, não exclui a utilização de OPG, visto que em situações de dúvidas, principalmente na escala três do cartão, o mesmo é recomendado. Além disso, existem outros parasitos que não produzem anemia tão evidente, mas que causam prejuízos a produção como a redução no ganho de peso (SANTANA et al. 2016). Como controle integrado dos NGI é preciso realizar o manejo das pastagens, melhorar a nutrição do rebanho (MANZANILLAB et al. 2017).

O TSD no período do parto e nos cordeiros foi efetivo no controle das parasitoses, além de reduzir a contaminação dos pastos e permitiu o aumento da população de refugia sem a necessidade de tratamentos com AH adicionais como ocorrem nos modelos de tratamentos em que todo o rebanho é tratado (FERNANDES et al. 2017).

A seleção de animais resistentes aos NGI é outra medida de manejo que precisa ser empregada nos sistemas de produção de ovinos, esse pensamento é corroborado por um estudo realizado na França em centrais de sêmen que os animais reprodutores foram submetidos à infecção experimental e testaram o seu nível de resistência aos NGI e essa característica aumentou a resistência das fêmeas que viviam nos sistemas de produção do país, essa estratégia permite que o rebanho composto por animais susceptíveis seja paulatinamente substituído por animais resistente (AGUERRE et al. 2018).

A seleção de animais resistentes aos NIGs é uma alternativa que pode auxiliar o controle nas propriedades que apresentam múltipla resistência AH (MANZANILLAB et al. 2017).

A reposição populacional com helmintos susceptíveis é uma ferramenta que no futuro pode vir a ser empregada como uma solução efetiva para os rebanhos acometidos por múltipla RA, porém, ainda restam muitas dúvidas quanto ao tempo até para que essa população se estabeleça adequadamente e acabe formando uma nova população de refugia (MUCHIUT et al. 2018).

Pode-se concluir que as antigas práticas de controle de verminose, baseadas no uso exclusivo de AH, não são mais eficazes para os sistemas atuais de criação de pequenos ruminantes; portanto, buscam-se novas alternativas de controle dos NIGs, muitas vezes direcionadas a convivência com o parasitismo. As estratégias recomendadas ao produtor devem necessariamente maximizar o tempo de utilização de um AH sem que ocorra uma perda significativa do controle da verminose (CORNELIUS et al. 2016). A percepção atual da RA se apresenta como um paradoxo desafiando a opinião já concebida sobre o controle dos parasitos, em que é preciso manter uma população de parasitos para combatê-los no momento mais oportuno.

4.4.3 Associação de princípios ativos

A associação dos AH Albendazol, Levamisole e IVM apresentou uma eficácia em 25% dos rebanhos testados que apresentavam resistência para esses fármacos isolados, além de apresentar resultados contraditórios com a redução da eficácia em algumas propriedades que anteriormente demonstraram eficácia satisfatória aos AH utilizados de forma isolada (SCZESNY-MORAES et al. 2010). Apesar da esperança da utilização da associação como uma ferramenta para ampliar o período de utilização dos AH ela não demonstra uma eficácia satisfatória em propriedades que possuem resistência já instaurada para os AH isolados. O helminto *H. contortus* tem um alto potencial para tornar-se resistente aos AH e inviabiliza o controle das

parasitoses por GNI de uma forma prática dentro manejo largamente empregado no Brasil, que consiste na utilização de AH (SCZESNY-MORAES et al. 2010).

A utilização de AH em soluções comerciais combinadas para aumentar eficiência pode ser uma importante ferramenta no controle dos parasitos gastrointestinais (GEARYA et al. 2012), porém, deve-se ter cuidado, pois, se for mantido a mesma cultura relacionada a utilização de AH como a principal forma de controle e sem a orientação de um veterinário a RA continuará sendo o principal problema da ovinocultura de corte (WALLER et al, 1996). No entanto, a combinação de AH com princípios ativos diferentes não apresentou resultados satisfatórios (HAMMERSCHMIDT et al. 2012). O que indica que ainda são necessárias pesquisas para determinar quais as melhores combinações e doses recomendadas.

4.5 LACTONAS MACROCÍCLICAS

As lactonas macrocíclicas (LM) IVM, moxidectina (MOX), milbemicina oxima, doramectina, selamectina, abamectina e eprinomectina tem alta afinidade aos canais de cloro regulados por glutamato (GluCl) de nematoides, cujos os efeitos exercidos sobre esses canais inibem o bombeamento faríngeo (e, portanto, a alimentação), a motilidade e a fecundidade em indivíduos susceptíveis causando paralisia na faringe e na musculatura da parede do corpo do parasito, o que é correlacionado com sua potente atividade anti-helmíntica (PIYUSH & SINGH, 2011; YATES et al. 2003).

4.5.1 Resistência às lactonas macrocíclicas

Mecanismos de resistência às drogas podem surgir de um número limitado de formas: uma mudança no alvo molecular do AH, de modo que o medicamento não mais reconheça o alvo e seja, portanto, ineficaz; uma mudança no metabolismo que inativa ou remove a droga, ou que impeça a sua ativação; uma mudança na distribuição do medicamento no organismo alvo que impeça o medicamento de

acessar seu local de ação; ou amplificação de genes alvo para superar a ação do fármaco (WOLSTENHOLME et al. 2004).

Com a esperança de desenvolver uma ferramenta de diagnóstico confiável a partir de marcadores moleculares para as LM, foram comparadas diferentes populações de helmintos com ou sem prévia exposição à droga para encontrar o loci que refletisse as características que levavam a resistência. Os loci que apresentaram diferença estatística significativa foram *Hc-lgc-37*, *Hc-glc-5* ou *Hc-avr-14* loci. É possível que as características que levem a resistência sejam pequenas mudanças em múltiplos loci e sua variação pode depender da população de parasitos (LAING et al. 2016).

A MOX e IVM têm capacidade de atuar em proteínas transportadoras. As glicoproteínas-P (gp-P) são proteínas de superfície que se ligam ao ATP, funcionam como uma bomba de efluxo que transporta drogas e metabólitos para fora da célula, reduzindo a concentração e a atividade no local de ação. A IVM pode inibir a ação da gp-P 2 de modo dose dependente e de forma saturável, mas o efeito da MOX não é saturável em decorrência das diferenças químicas estruturais (GODOY et al. 2014).

5 MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados com animais de três propriedades, cada uma em cidade diferente no estado da Bahia: São Gonçalo dos Campos, Castro Alves e Feira de Santana. E foram denominadas como propriedade 1, propriedade 2 e propriedade 3. Essas propriedades empregavam o sistema de criação semi-intensivo.

No experimento foram utilizados ovinos com idade entre seis e 18 meses, sem tratamento prévio com AHs por um período mínimo de 60 dias e apresentando a contagem de ovos por grama de fezes (OPG) ≥ 300 de ovos de Trichostrongilídeos (Figura 1). Os ovinos foram devidamente identificados através de colares numerados e divididos homoganeamente de acordo com a contagem de ovos em grupos de 10 animais cada, os quais receberam os seguintes tratamentos: Grupo controle (GC): tratamento com água por via oral (2 mL/animal); Grupo 1 (G1): tratamento com IVM a 0,08%, solução oral (0,2 mg/kg); Grupo 2 (G2): tratamento com MOX a 1%, administrado por via subcutânea, (0,2 mg/kg). Esses grupos não foram segregados do rebanho e portanto permaneceram sobre o mesmo manejo.

Figura 1 – Realização da técnica de OPG no Laboratório de Parasitologia e Doenças Parasitárias do HUMV – UFRB.



Fonte: Acervo pessoal (2018)

4.6 COMITÊ DE ÉTICA

O projeto foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia e foi aprovado e registrado pelo número 23007.007989/2017-74.

4.7 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

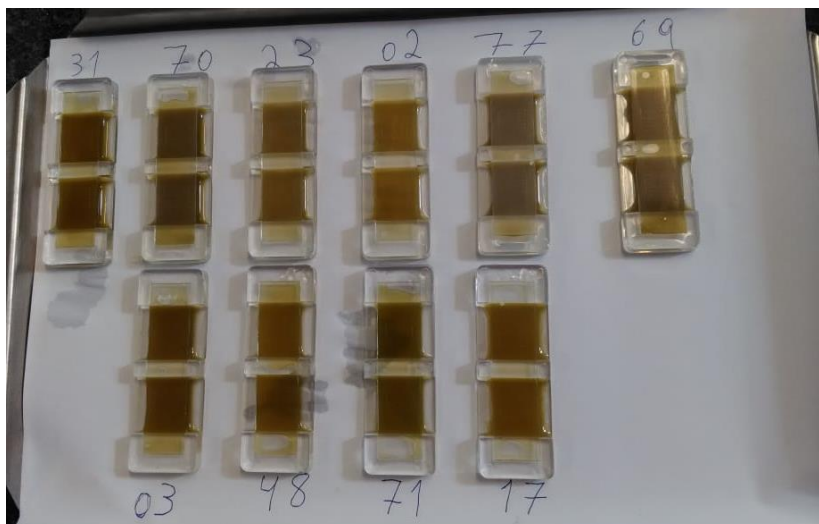
As amostras de fezes para a pesquisa de ovos de helmintos gastrintestinais foram coletadas de todos os animais, individualmente, diretamente da ampola retal, utilizando-se sacos plásticos, devidamente identificados e levados ao laboratório de parasitologia do HUMV – UFRB mantidos sob refrigeração em caixas térmicas contendo gelo reciclável. As coletas foram realizadas nos dias zero e 10 do experimento. Após a coleta, as amostras foram processadas pela técnica de Gordon e Whitlock (1939) modificado, para a contagem de OPG. No dia zero, após a coleta das amostras e realização do OPG, os animais foram selecionados e divididos aleatoriamente nos grupos (GC, G1 e G2). Os animais foram pesados individualmente e medicados com o princípio ativo do respectivo grupo na dosagem estabelecida pelo fabricante. Novos exames de OPG foram realizados com as amostras de fezes coletadas no 10º dia após o tratamento.

Para avaliar a situação da resistência nas populações de nematoides foi utilizado o TRCOF que determina a eficácia dos princípios ativos testados, seguindo as recomendações da WAAVP (COLES et al. 1992), utilizando a seguinte fórmula

$$\% \text{ de Redução} = \frac{\text{OPG dia 0} - \text{OPG dia 10}}{\text{OPG dia 0}}$$

As populações foram consideradas resistentes quando a redução da contagem de ovos após o tratamento foi inferior ou igual a 90% (Coles et al. 1992).

Figura 2 – Registro de algumas amostras processadas para a realização do OPG.

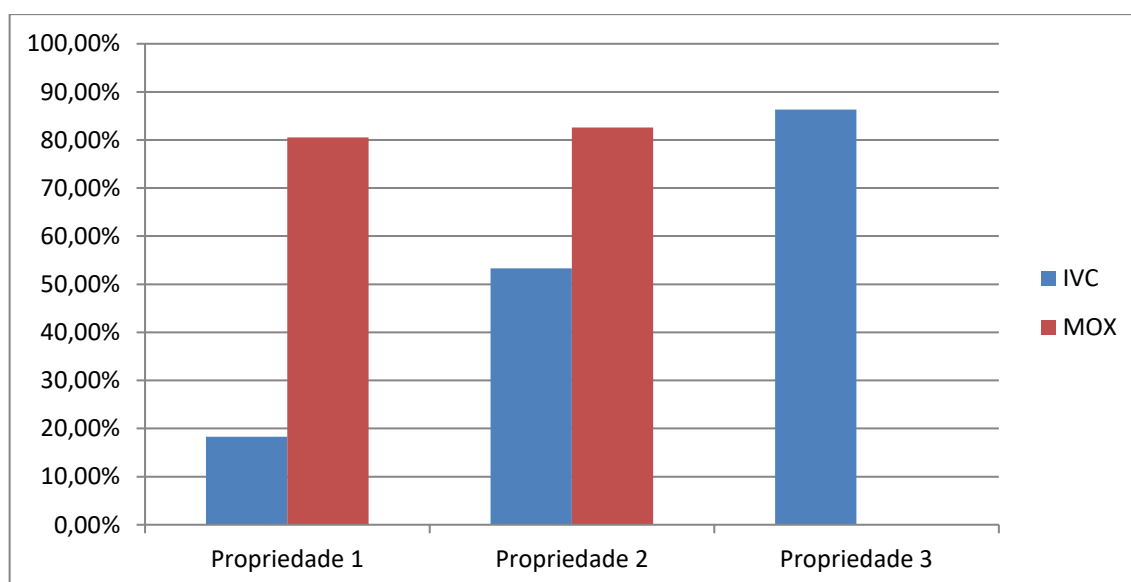


Fonte: Acervo pessoal (2018)

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos dados obtidos durante o estudo realizados na propriedade de número 01, localizada no município de São Gonçalo dos Campos verificou-se que a IVC e MOX apresentaram percentuais de redução de 18,3% e 80,5%, respectivamente. Na propriedade de número 02, realizada no município de Castro Alves foram utilizadas a IVC e a MOX que apresentaram percentuais de redução de 53,3% a 82,6%, respectivamente e na propriedade de número 03, realizada no município de Feira de Santana, a IVC apresentou percentual de redução de 86,3% (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Resultado do TRCOF em suas respectivas propriedades.



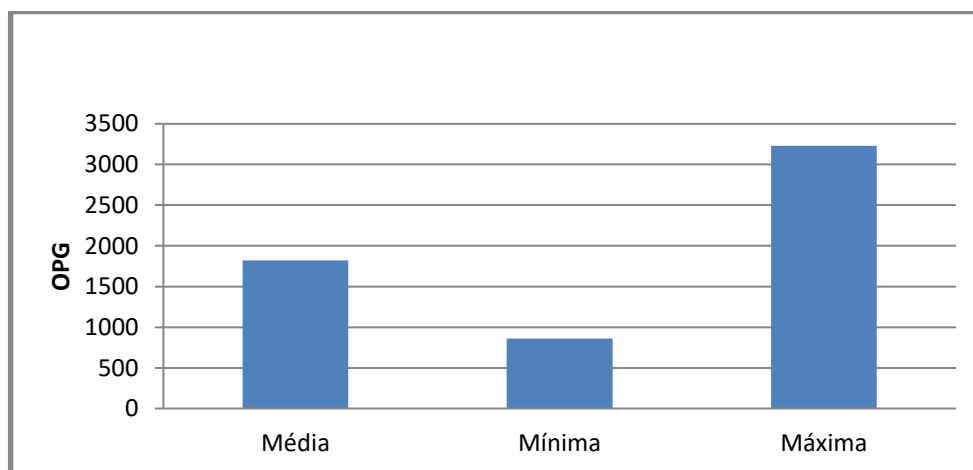
Durante a realização do TRCOF foram realizados exames de OPG que apresentaram uma média geral de 1822 ovos por grama de fezes, com média máxima de 3230 e mínima de 862 (Gráfico 2).

Dentre as características encontradas nos rebanhos estudados, vale ressaltar que as raças ovinas predominantes foram a Santa Inês ou mestiços com Dorper. Esses achados corroboram com os dados levantados por SANTOS et al. (2016), reafirmando a raça Santa Inês e seus mestiços como a mais abundante da região do recôncavo da Bahia.

Os resultados demonstraram a ocorrência da RA em todas as propriedades abarcadas nesse experimento, pois ambos os AH testados apresentaram percentuais de redução abaixo dos 90% preconizados pela WAAVP, (COLES et al.,

1992). E nessas circunstâncias em que existem propriedades que possuem resistência a dois AH é possível constatar ocorrência da múltipla RA no Recôncavo da Bahia.

Gráfico 2 – Média dos valores de OPGs encontrados nos animais durante o período de experimentação.



O uso de drogas que apresentam baixa eficiência causa prejuízos econômicos, pois o investimento não gera um efeito terapêutico desejado, bem-estar animal e/ou produtividade (MANZANILLAB et al. 2017). A utilização de AH sem critério de rotação e sem a utilização TRCOF é um fator que contribui em grande parte para o desenvolvimento da múltipla RA (VIEIRA & CAVALCANTE, 1999). Isto foi verificado pois os AHs mais empregados no Brasil são comercializados em casas de produtos agropecuários sem a necessidade de receituário veterinário, o que contribui para a facilidade na aquisição e propicia o uso na maioria das vezes de forma exagerada e errônea, contribuindo para a aceleração da seleção de populações de helmintos resistentes (WALLER et al, 1996).

No presente estudo, a MOX apresentou RA em 100% das propriedades analisadas. Resultados similares demonstrando RA a MOX foram observados por Garcia et al. (2016) na Colômbia, onde os autores verificaram eficiência de apenas 49.2% utilizando este princípio ativo. Por outro lado, Sczesny-Moraes et al. (2010) encontraram parasitas sensíveis à MOX. Na análise dos dados de IVM também foi verificada a presença de RA em 100% das propriedades, com valores oscilando de 18,3 a 86,3% de eficiência. Resultados divergentes foram observados por MANZANILLAB et al. (2017) que verificaram que em 72% das propriedades havia

RA a IVM, porém, em 28% das propriedades ainda tinha helmintos sensíveis a este princípio ativo.

Em outro estudo realizado no Mato Grosso do Sul por Sczesny-Moraes et al. (2010), os autores encontraram valores de eficiência média de IVM de 19,6%, resultado muito próximo do encontrado no presente estudo referente ao Município de São Gonçalo dos Campos, que teve percentual de redução de 18,3%. Melo et al. (2013) avaliando a eficiência de IVM no semiárido paraibano encontraram o valor de 24,6%. Com esses resultados percebe-se que existe variação entre as diferentes propriedades e por isso, a necessidade de se conhecer as condições de RA de maneira local e nunca generalizada.

Como demonstrado no presente estudo, a IVM e a MOX, vem apresentando baixa eficiência em várias regiões. Este alto índice de RA pode ser explicado devido à utilização de tratamentos supressivos, mudança de princípio ativo sem realizar os testes de resistência, ausência de critérios para realizar o tratamento com AH, dentre outros (HAMMERSCHMIDT et al. 2012). Outro fator que pode ter influenciado a múltipla resistência para esse grupo de AH por compartilharem mecanismos de ação semelhantes e por isso tenha ocorrido uma resistência cruzada (YATES et al. 2003).

Em estudo recente foi demonstrado que a prática de utilizar AH de longo tempo de ação, como é o caso das LM, nas matrizes no periparto e nos borregos com o interesse de reduzir a contaminação das pastagens, pode ser uma das causas de seleção dos parasitos e levar a RA e é menos eficiente que utilizar os AH de tempo de ação mais curtos (BABJÁK et al. 2018). Outro fator muitas vezes negligenciado é a movimentação de animais e seus respectivos parasitos entre as propriedades, pois os mesmos podem ser portadores dos genes da resistência e perpetuarem isso no novo local (LEARMOUNT et al. 2018).

Vale ainda listar outros fatores que contribuem para a RA, dentre eles a ausência de quarentena para animais adquiridos e introduzidos no rebanho, falta de assessoria técnica de um veterinário para orientar a seleção do medicamento e sua aplicação e não pesar os animais para determinar a dose adequada do medicamento (MANZANILLAB et al. 2017). Estes mesmos autores relatam que muitas vezes a mudança de princípio ativo é realizada quando o proprietário percebe que os animais apresentam diarreia e baixos valores de escore de condição corporal (ECC)

ou quando no momento da aquisição dos produtos ele tem um horizonte de escolher determinado pela disponibilidade de produtos presentes no mercado local, ou pelo menor preço.

Alguns métodos de manejo utilizados para reduzir a infecção dos pequenos ruminantes por NGIs, como por exemplo, o pastejo consorciado entre ovinos e caprinos tem sido discutido como possíveis fatores que possam acelerar o processo de desenvolvimento da RA, justamente por conta da diferença do metabolismo e processo evolutivo frente ao parasitismo, onde os caprinos são considerados mais sensíveis aos NGIs (BABJÁK et al. 2018).

Outra variável avaliada no estudo foi a contagem de ovos por grama de fezes de cada animal, e a partir dos resultados foi verificada grande variação com alguns animais apresentando valores muito acima da média do rebanho. Isto demonstra a importância de contaminação do ambiente por uma pequena parcela do rebanho que é mais susceptível as parasitoses e mantém a alta infestação dos pastos, enquanto que uma parcela maior dos animais alberga uma porção menor de parasitos (HAMMERSCHMIDT et al. 2012). Dentro desse contexto destacam-se as matrizes em que se evidencia uma diminuição da imunidade durante o parto, fator decorrente devido à utilização de nutrientes, que serviriam para manter a imunidade da fêmea, para o desenvolvimento no terço final do feto, e as fêmeas que apresentavam gestação gemelar são as mais parasitadas (KERR et al. 2017).

O terço final da gestação parece estar relacionado à baixa imunológica que por sua vez favorece o desenvolvimento das larvas em hipobiose e o aumento da fecundidade dos parasitos (BATISTA et al. 2014). Concomitantemente a isso, sabe-se que quanto mais elevado for o número de parasitos presentes no hospedeiro maior será a redução da digestibilidade da matéria seca, e conseqüentemente levará a uma redução no ganho de peso diário (CEI et al, 2018).

A partir desse estudo e outros correlacionados presentes na literatura (LEARMOUNT et al. 2018), percebe-se a necessidade urgente de reduzir a responsabilidade dos AHs como única ferramenta para controle dos NGIs. No entanto, uma das maiores dificuldades a ser vencida é a aceitação dos produtores desta ideia de utilizar os AHs com menor frequência, de maneira racional e também de utilizar os testes de verificação resistência AH nas propriedades como rotina (MUCHIUT et al. 2018).

Um exemplo positivo demonstrando a importância na mudança de comportamento foi descrito por Learmount et al. (2018) quando apresentaram o custo benefício de implementação do controle de helmintos com utilização adequada dos AHs e tiveram redução dos custos e maior ganho de peso dos cordeiros e um menor tempo de terminação desses animais o que acarretou em menor custo de produção.

7 CONCLUSÃO

Diante destes resultados é possível concluir que nas três cidades onde foram realizados os testes, às populações de helmintos gastrintestinais de ovinos apresentaram resistência anti-helmíntica para ivermectina e moxidectina, pois os percentuais de redução foram abaixo dos 90%, valor de referência para detecção da resistência. Portanto, torna-se necessária à conscientização dos produtores sobre o uso correto e racional destes medicamentos. Além da utilização de métodos integrados de controle dos helmintos, para minimizar os danos deste problema já instalado no Recôncavo da Bahia e no Portal do Sertão.

REFERÊNCIAS

- AGUERRE, S.; JACQUIET, P.; BRODIER, H.; BOURNAZEL, J.P.; GRISEZ, C.; PREVOT, F.; MICHOT, L.; FIDELLE, F.; ASTRUC, J.M.; MORENO, C.R. Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep: genetic variability and relevance of artificial infection of nucleus rams to select for resistant ewes on farms. **Veterinary Parasitology**. v. 256, p.16-23, 2018. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.04.004
- BABJÁK, M.; KÖNIGOVÁ, A.; URDA DOLINSK, A.M.; VADLEJCH, J.; VARADY, M. Anthelmintic resistance in goat herds – in vivo versus in vitro detection methods. **Veterinary Parasitology**. v. 254, p.10-14, 2018. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.02.036
- BATISTA, J.F.; CAMPELO, J.E.G.; MORAIS, M.F.; SILVA, MAGALHÃES, P.O.; BARÇANTE, P.C.; SILVA, F.P. da; MENDONÇA, I.L. Endoparasitismo gastrointestinal em cabras da raça Anglonubiana. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**. v.15, p.318-326, Salvador. 2014.
- CEI, W.N.; SALAH, G.; ALEXANDRE, BAMBOU, J.C.; ARCHIM`EDE, H. Impact of energy and protein on the gastro-intestinal parasitism of small ruminants: a meta-analysis. **Livestock Science**. v. 212, p. 34-44, 2018. doi: 10.1016/j.livsci.2018.03.015
- COLES, G. C.; BAUER, C.; BORGSTEEDE, F. H. M.; GEERTS, S.; KLEI, T. R.; TAYLOR, M.A.; WALLER, P. J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, v. 44, n. 1-2, p. 35-44, 1992.
- CORNELIUS, M.P.; JACOBSONA, C. R.; DOBSONA, R.B. Computer modelling of anthelmintic resistance and worm control outcomes for refugia-based nematode control strategies in Merino ewes in Western Australia. **Besierc. Veterinary Parasitology**. v. 220, p.59–66, 2016. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.02.030

COSTA V.M.M.; SIMÕES S.V.D.; RIET-CORREA F. Doenças parasitárias em ruminantes no semiárido brasileiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 29 p.563-568. 2009.

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. **World statistical compendium for raw hides and skins, leather and leather footwear 1999-2015**. 2016.

FERNANDES, M.A.M.; GILAVERTE, S.; BIANCHI, M. Moxidectin residues in tissues of lambs submitted to three endoparasite control programs. **Research in Veterinary Science**. v. 114, p.406-411, 2017. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.07.010

GÁRCIA, C.M.B.; SPRENGER, L.K.; ORTIZ, E.B.; MOLENTO, M.B. First report of multiple anthelmintic resistance in nematodes of sheep in Colombia. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. v. 88, p. 397-402, 2016. doi: 10.1590/0001-3765201620140360

GEARYA, T.G.; HOSKINGB, B.C.; SKUCEC, P.J.; SAMSON-HIMMELSTJERNAD, G. von; MAEDERE, S.; HOLDSWORTHF, P.; POMROYG, W.; VERCRUYSSSEH, J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) Guideline: Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses. **Veterinary Parasitology**. v. 190 p. 306– 316, 2012. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.09.004

GODOY, P., LIAN, J.; BEECH, R.N.; PRICHARD, R.K. . Haemonchus contortus P-glycoprotein-2: in situ localisation and characterisation of macrocyclic lactone transport. **International Journal for Parasitology**. v. 45, ed.1, p. 85-93, 2015. doi: 10.1016/j.ijpara.2014.09.008

GORDON, H. M.; WHITLOCK, H. V. A new technique for counting nematode eggs in sheep feces. **Journal of the Council for Scientific and Industrial Research**. v. 12, p. 50-52, 1939.

HAMMERSCHMIDT, J.; BIER, D.; Fortes, F.S.; WARZENSAKY, P.; BAINY, A.M.; MACEDO, A.A.S.; MOLENTO, M.B. Avaliação do sistema integrado de controle parasitário em uma criação semi-intensiva de caprinos na região de Santa Catarina.

Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v. 64, n.4, p. 927-934, 2012.

HASSUM I.C. Famacha method as a tool for selective control of nematode parasites in sheep. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária.** v. 36, ed. 3, p. 251- 254, 2014.

IBGE. Sistema IBGE de Recuperação Automática. Banco de Dados Agregados. Tabela 3939: Efetivo dos rebanhos, por tipo de rebanho. Disponível em: <<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?c=3939&z=t&o=24>>. Acesso em: 18 jun. 2018.

KENYON, F.; HUTCHINGS, F.; MORGAN-DAVIES, C.; DIJK, J. van; BARTLEY, D.J. Worm Control in Livestock: Bringing Science to the Field. **TRENDS in Parasitology.** v. 33, p. 669-677, 2016. doi: 10.1016/j.pt.2017.05.008.

KERR, C.L.; BRIGHT, A.; SMITH, B.; ARMSTRONG, D.R.; HIGHAM, L.E. A monitoring study to explore gastrointestinal helminth burdens of ewes of different fecundities in the periparturient period and effects on lamb growth rates. **Small Ruminant Research.** v. 151, p. 98-103, 2017. doi: 10.1016/j.smallrumres.2017.04.018

KLAUCK, V.; PAZINATO, R.; LOPES, L.S.; CUCCO, D.C.; LIMA, H.L. de; VOLPATO, A.; RADAVELLI, W.M.; STEFANI, L.C.M.; SILVA, A.S. da. *Trichostrongylus* and *Haemonchus* anthelmintic resistance in naturally infected sheep from southern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências.** v. 86, ed.2, p. 777-784, 2014. doi: 10.1590/0001-3765201420130061

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks?. **TRENDS in Parasitology.** 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004>

LAING, R.; MAITLAND, K.; LECOVÁ, L.; SKUCE, P.J.; TAIT, A.; DEVANEY, E. Analysis of putative resistance gene loci in UK field populations of *Haemonchus contortus* after 6 years of macrocyclic lactone use. **International Journal for Parasitology.** v. 46, ed.1, p. 621-30, 2016. doi: 10.1016/j.ijpara.2016.03.010.

LAMBERT, S.M.; NISHI, S.M.; MENDONÇA, L.R.; SOUZA, B.M.P.S.; JULIÃO, F.S.; GUSMÃO, P.S.; ALMEIDA, M.A.O. Genotypic profile of benzimidazole resistance associated with SNP F167Y and F200Y beta-tubulin gene in Brazilian populations of *Haemonchus contortus* of goats. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**. v. 8, p. 28-34, 2017.

LEARMOUNT, J.; CALLABYB, R.; TAYLOR, M. An observational study of ewe treatments at lambing on early infection in lambs on UK sheep farm. **Veterinary Parasitology**. v. 253, p. 55–59, 2018. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.02.026

LEARMOUNT, J.; GLOVER, M.; TAYLOR, M. Resistance delaying strategies on UK sheep farms: A cost benefit analysis. **Veterinary Parasitology**. v. 254, p. 64-71, 2018. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.02.033

LEATHWICK, D.M.; MILLER, C.M. Efficacy of oral, injectable and pour-on formulations of moxidectin against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand. **Veterinary Parasitology**. v. 191, p. 293-300, 2013. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.09.020

MACIEL, W.G.; IWELBER, G.F.; LOPES, D.Z.; TEIXEIRA, W.F.P.; CRUZ, B.C.; SANTOS, T.R. dos; BUZZULINI C.; FAVERO F.; GOMES, L.C.; PEREIRA, G. Fauna helmintológica de ovinos provenientes da microrregião de Jaboticabal, estado de São Paulo, Brasil. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 44, n.3, p. 492-497, 2014.

MANZANILLAB, F.A.H.; ROBERTOSA, N.F.O; GARDUÑO, R.G.; SARMIENTO, R.C.; ACOSTA, J.F.J.T. Gastrointestinal nematode populations with multiple antihelminthic resistance in sheep farms from the hot humid tropics of Mexico. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**. v. 9 p. 29–33, 2017.

MARTINS, E.C.; Ms. MAGALHÃES, K.A.; SOUZA, J.D.F. de; GUIMARÃES, V.P.; BARBOSA, C.M.P.; Ms. FILHO, Z.F.H. Cenários mundial e nacional da caprinocultura e da ovinocultura. **Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil**. ed.2, 2016.

MELO, L.R.B.; VILEL, V.L.R.; FEITOSA, T.F.; ALMEIDA, NETO J.L.; D.F. Resistência Anti-Helmíntica em Pequenos Ruminantes do Semiárido da Paraíba, Brasil. **ARS Veterinária**. Jaboticabal, v. 29, n.2, p.104-108, 2013.

MUCHIUT, S.M.; FERNANDEZ, A.S.; STEFFAN, P.E.; RIVA, E.; FIEL, C.A.
Anthelmintic resistance: Management of parasite refugia for *Haemonchus contortus*
through the replacement of resistant with susceptible populations. **Veterinary
Parasitology**. v. 254 p. 43-48 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.03.004>

NETO, T.Q.; LANA, Â.M.Q.; REIS, G.L.; HOLANDA, E.V. Jr; BORGES, I.
Caracterização da Caprino-Ovinocultura de Corte de Produtores de Jussara e
Valente, Bahia. **Revista Caatinga**. Mossoró, v. 24, n. 2, p. 165-173, 2011.

PIYUSH, Y.; SINGH, R.A. Review on Anthelmintic Drugs and Their Future Scope.
International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. v. 3, ed.3,
2011.

RAMOS, C.I.; BELLATO, V.; SOUZA, A.P. de; AVILA, V.S. de; COUTINHO, G.C.;
DALAGNOLL, C.A. Epidemiologia das helmintoses gastrintestinais de ovinos no
Planalto Catarinense. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 34, n.6, p.1889-1895, 2004.

SANTANA, T.M.; DIAS, F.J.; SANTELLO, G.A.; LOPES, M.M.; MELO, T.T.;
PANTOJA; M.C.; ALMEIDA, L.M.A. de. Utilização de métodos auxiliares na
identificação endoparasitária em ovelhas no Amazonas. **Revista Brasileira de
Higiene e Sanidade Animal**. v.10, n.3 p. 436 – 446, 2016.

SANTOS, J.M.L. dos; MONTEIRO, J.P.; RIBEIRO, W.L.C.; MACEDO, I.T.F.;
FILHO, J.V. de A.; ANDREW, .P.P.; ARAÚJO, P.R.M. VASCONCELOS, J.F.;
FREITAS, E.P. de; CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.; VEIRA, L. da S.;
BEVILAQUA, C.M.L. . High levels of benzimidazole resistance and β -tubulin isotype
1 SNP F167Y in *Haemonchus contortus* populations from Ceará State, Brazil. **Small
Ruminant Research**. v.146, p. 48-52, 2017.

SANTOS, M.L.J.; VASCONCELOS, F.J.; FROTA, A.G.; RIBEIRO, L.C.W.; ANDRÉ,
P.P.W.; VIEIRA, S.L.; TEIXEIRA, M.; BEVILAQUAA, M,L,C.; MONTEIROC, P.J.
Haemonchus contortus β -tubulin isotype 1 gene F200Y and F167Y SNPs are both
selected by ivermectin and oxfendazole treatments with differing impacts on
anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**. v. 248, p. 90–95, 2017.

SANTOS, M.V.B.; PEREIRA, A.L.; MARCELINO S.A.C., CARMO, P.M.S.; CAMPOS-
SANTOS, M.; PEDROSO, P.M.O.; PIMENTEL, L.A.; OLIVEIRA-FILHO, J.C.

Levantamento de parasitoses gastrointestinais em pequenos ruminantes no Recôncavo da Bahia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 36, 2016.

SCZESNY-MORAES, E.A.; BIANCHIN, I.; SILVA, K.F. da; CATTO, J.B.; HONER, M.R.; PAIVA, F. Resistência anti-helmíntica de nematoides gastrintestinais em ovinos, Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 30, p. 229-236, 2010.

SEBASTIANO, R.S.; SWEENEY, T.; KEADY, T.W.; HANRAHAN, J.P.; GOOD, B. Can the amount of digestible undegraded protein offered to ewes in late pregnancy affect the periparturient change in resistance to gastrointestinal nematodes?. **Veterinary Parasitology**. v. 235, p.8–16, 2017. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.12.019

SOULSBY L. New concepts in strongyle control and anthelmintic resistance: the role of refugia. **The Veterinary Journal**. v. 174, p. 6-7, 2007.

SPRENGER, L.K.; RISOLIA, L.W.; GABARDO, L.B.; MOLENTO, M.B.; SILVA, A.W.C. da; SOUSA, R.S. de. Doenças de Ruminantes Domésticos Diagnosticadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Paraná: 1075 Casos. **Archives of Veterinary Science**. v. 20, n.4, p. 45-53, 2015.

TSUKAHARA Y.; WANG, Z.; GIPSON; T.A.; HART, S.P.; DAWSON, L.J.; PUCHALA, R.; SAHLU, T.; GOETSCH, A.L. Case Study: An assessment of anthelmintic resistance through in vivo fecal egg count reduction test and in vitro egg hatch test on small ruminant farms in the southcentral United States. **The Professional Animal Scientist**. v. 33, p. 627–633, 2017. doi: 10.15232/pas.2017-01645.

VIEIRA, L.S.; CAVALCANTE, A.C.R. Resistência anti-helmíntica em rebanhos de caprinos no estado do Ceará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 30, ed.3ª, p. 99-103, 1999.

VIEIRA, V.D.; VILELA, V.L.R.; FEITOSA, T.F.; ATHAYDE, A.C.R.; AZEVEDO, S.S.; SOUTO, D.V. de O.; SILVEIRA, G.L. da; MELO, L.R.B. de. Helmintoses gastrintestinais de ovinos no Sertão do Estado da Paraíba, Nordeste do Brasil: prevalência e fatores de riscos. **Revista Brasileira de Parasitologia veterinária**. v. 23, n.4, p. 488-494, 2014. doi: 10.1590/S1984-29612014089.

WALLER, P.J.; ECHEVARRIA, F.; EDDI, C.; MACIEL, S.; NARIE, A.; HANSEN, J.W. Prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: General overview. **Veterinary Parasitology**. v. 62 p.181–187, 1996.

WOLSTENHOLME, Adrian J.; FAIRWEATHER, Ian; PRICHARD, Roger; SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg von; SANGSTER, Nicholas C. Drug resistance in veterinary helminthes. **TRENDS in Parasitology**. v. 20, ed.10, 2004.

doi:10.1016/j.pt.2004.07.010

YATES, Darran M; PORTILLO, Virginia; WOLSTENHOLME, Adrian J. The avermectin receptors of *Haemonchus contortus* and *Caenorhabditis elegans*.

International Journal for Parasitology. v. 33, p.1183–1193, 2003. doi:

10.1016/S0020-7519(03)00172-3