

RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA EM OVINOS E CAPRINOS – UMA REVISÃO

Emanuelle Karine Frota BATISTA^{1*}, Camila Arrivabene NEVES¹, Ivete Lopes de MENDONÇA²

RESUMO: Com o crescimento da ovinocaprinocultura elevou-se as pesquisas para erradicação de suas parasitoses gastrointestinais, que inviabilizam a produção econômica. O controle químico está perdendo eficácia devido ao surgimento de resistência. Este trabalho objetiva discutir a resistência dos nematoides gastrointestinais de pequenos ruminantes aos anti-helmínticos. No nordeste brasileiro, os helmintos gastrointestinais apresentam resistência aos benzimidazóis, imidazotiazóis, lactonas macrocíclicas, levamisol e closantel. Para detecção desta resistência, podem ser realizados testes *in vivo* e *in vitro*. Além de Testes moleculares. O controle se dá pelo tratamento dos indivíduos mais infectados do rebanho em períodos de risco.

PALAVRAS-CHAVE: anti-helmínticos; *Haemonchus* sp; ovinocaprinocultura;

SUMMARY: With the growth of sheep and goat farming amounted research to eradicate their gastrointestinal parasites, that prevent economic production. Chemical control is losing efficacy due to the emergence of resistance. This work discusses the resistance of gastrointestinal nematodes of small ruminants to anthelmintics. In northeastern Brazil, gastrointestinal helminths have resistance to benzimidazole, imidazotiazóis, macrocyclic lactones, levamisole and closantel. For detection of this resistance *in vivo* and *in vitro* tests can be performed. In addition to molecular tests. The control is through treatment of the infected individuals in the herd at risk periods.

KEYWORDS: anthelmintics; *Haemonchus* sp; sheep and goat farming;

INTRODUÇÃO

Caprinos e ovinos estão distribuídos por todos os continentes, com maior concentração nos países em desenvolvimento. Em 2014, o rebanho mundial de caprinos detinha em torno de 1 bilhão de cabeças, e o rebanho ovino 1,2 bilhão (FAO, 2015). O Brasil possui o 22º rebanho mundial de caprinos com 8.851.879 cabeças, e o 18º maior rebanho de ovinos com 17.614.454 cabeças (IBGE, 2014). Esses dados sugerem uma evolução da ovinocultura mundial, com uma taxa de 1,5% de crescimento anual nos últimos cinco anos, e de 1% para o rebanho caprino (FAO, 2015). Contudo, predomina no país o modelo de produção com baixos índices produtivos, que advêm da precária nutrição e do ineficaz manejo sanitário (ALMEIDA et al., 2010).

As parasitoses causadas por nematódeos gastrointestinais em ovinos e caprinos representam o maior e mais grave problema sanitário na produção desses animais, uma vez que sob a forma aguda podem levá-los rapidamente a óbito, ou, sob a forma crônica, gerar prejuízos gradativos, como: perda de peso, queda no desempenho produtivo e reprodutivo, baixa na imunidade e menor desenvolvimento corporal (VIEIRA, 2008;

1. Universidade Federal do Piauí. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-graduação em Ciência Animal. Campus Universitário Min. Petronio Portella, Av. Universitária s/nº CEP: 64049-550 – Teresina, PI, Fone-Fax: (86) 3215-5753.
*email: emanuellefrota@yahoo.com.br

SCZESNY-MORAES et al., 2010). Esse problema é agravado quando os parasitas demonstram resistência aos anti-helmínticos.

A resistência anti-helmíntica pode ser definida como um aumento da habilidade das cepas de parasitos em resistir ou sobreviver aos mecanismos de ação de uma determinada droga que poderia ser letal para populações susceptíveis (VIEIRA, 2008; TORRES-ACOSTA e HOSTE, 2008). Em muitos países, como Uruguai (BONINO e MEDEROS, 2003), Argentina (CARACOSTANTOGOLO et al., 2006), Peru (TANG-PLOOG, 2005), Venezuela (MUÑOZ et al., 2008) e Brasil (ALMEIDA et al., 2010, CEZAR et al. 2010, CRUZ et al. 2010), o controle químico de nematoides está perdendo sua eficácia devido o desenvolvimento de resistência aos principais grupos de drogas. Tratamentos anti-helmínticos são menos eficazes em caprinos e podem contribuir para a resistência de nematóides (MANFREDI et al., 2010).

Determinados fatores eliminam os parasitas susceptíveis da população, e favorecem a sobrevivência dos parasitas resistentes, como: tratamento massivo de todo o rebanho simultaneamente; tratamento do rebanho seguido da mudança deste para uma área livre de parasitas; tratamentos frequentes ou supressivos; tratamentos sistemáticos do rebanho sem prévio exame diagnóstico; tratamento durante o período da seca; com subdoses; utilização do mesmo princípio ativo por mais de um ano; compra de animais com helmintos resistentes sem realização de quarentena, nem tratamento prévio eficiente (TORRES-ACOSTA e HOSTE, 2008; JACKSON et al., 2012).

Com base nessas informações, este trabalho tem por objetivo discutir a resistência dos nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes aos anti-helmínticos e os principais testes disponíveis para o diagnóstico dessa resistência.

PARASIToses

As helmintoses gastrintestinais de ruminantes constituem uma das maiores causas de perdas econômicas na América Latina e outras regiões tropicais e subtropicais do mundo (BORDIN, 2004). São responsáveis por promover desnutrição, avitaminoses, distúrbios gastrintestinais, estados convulsivos, prejuízo ao desenvolvimento dos animais e anemia (VIVEIROS, 2009; SOUZA, 2013).

Os principais helmintos gastrointestinais encontrados na região nordeste são: *Haemonchus* sp, *Trichostrongylus* sp, *Strongyloides* sp, *Oesophagostomums* sp

(RODRIGUES, 2005). Estes são responsáveis por reduzir a produção com aumento da mortalidade nos animais jovens (YOSHIHARA, 2012). O *H. contortus* é um dos nematódeos mais encontrados em fazendas de criação de ovinos do mundo, com elevada prevalência em toda a América do Sul. Isso se deve à sua resistência comprovada à maior parte dos anti-helmínticos de largo espectro disponível (BUSETTI e SUAREZ, 2009; ALMEIDA et al., 2010). No Canadá, em dois estudos com ovinos, um no Quebec e outro em Ontário, foi verificado a resistência de *H. contortus* aos benzimidazóis (BARRÈRE et al., 2013a; BARRÈRE et al., 2013b). Na Colômbia verificou-se a resistência ao albendazol, fenbendazole, ivermectina, levamisol e moxidectina (GARCIA et al., 2016).

No Brasil, Chagasa et al. (2013) demonstraram ampla resistência de *H. contortus* a benzimidazóis, imidazotiazóis e lactonas macrocíclicas. O Monepantel foi o único princípio ativo nesse país com 100% de eficácia contra esse gênero (CINTRA et al., 2016). A ivermectina também demonstrou ação eficaz sobre essa espécie na Nova Zelândia (MCMAHON et al., 2013), enquanto que o levamisol apresentou resistência (BARRÈRE et al., 2014). Na Malásia, os benzimidazóis, levamisol e closantel foram ineficientes (CHANDRAWATHANI et al., 2013). Já em uma fazenda de ovinos na Holanda, o *H. contortus* caracterizou-se resistente ao monepantel (VAN DEN BROM et al., 2015), assim como descrito no Uruguai (MEDEROS et al., 2014).

A resistência dos *Trichostrongylus* spp. aos anti-helmínticos tem sido largamente estudada em todo o mundo, pois há diversos relatos da alta prevalência deste gênero na maior parte das fazendas de criação de pequenos ruminantes. No Brasil e na Malásia já foi comprovado que esse gênero é resistente a maioria dos princípios ativos, dentre eles a ivermectina, moxidectina, albendazol, levamisol, closantel e trichlorfon (ALMEIDA et al., 2010; CHANDRAWATHANI et al., 2013).

Embora o problema da resistência anti-helmíntica seja algo bastante comum em várias regiões do mundo há algumas décadas, na Europa essa é uma preocupação recente, mas estudos na Alemanha, França, Itália, Grécia e Irlanda do Norte apontam para a existência de populações de *Trichostrongylus* spp. resistentes à ivermectina, albendazol, levamisole e moxidectina. Alguns desses estudos detectaram ainda o *Trichostrongylus* spp. como sendo o gênero dominante em seus achados (VOIGT et al., 2012; MCMAHON et al., 2013; GEURDEN et al., 2014)

Em ovinos da Nova Zelândia, foi verificada a ineficácia do monepantel contra *Trichostrongylus spp.* (SCOTT et al., 2013); já Cintra et al. (2016), no Brasil, revelou que o monepantel foi ineficaz contra *T. colubriformis*, mas foi eficaz para *T. axei*, demonstrando que há diferença de resistência entre as espécies do gênero. Entretanto, outro estudo realizado na Austrália, revelou este gênero resistente a todos os anti-helmínticos de largo espectro, com exceção do monepantel que, quer utilizado isoladamente ou em associação a outros fármacos, apresentou eficácia significativa (PLAYFORD et al., 2014). Outro estudo na Nova Zelândia demonstrou a resistência do *T. colubriformis* ao albendazol e/ou levamisol e do *T. axei* apenas ao levamisol (WAGHORN et al., 2014). A resistência do *Trichostrongylus spp.* já foi averiguada *in vitro*, onde observou-se a ineficácia da ivermectina e uma moderada eficácia da moxidectina (DEMELER et al., 2013).

Os *Oesophagostomum spp.* são parasitos do intestino grosso de ruminantes e suínos. Esse gênero apresentou resistência ao Albendazole, Closantel, Ivermectina e Levamisole em um estudo realizado em Campo Grande, MS (DURO, 2010; SCZESNY-MORAES et al., 2010). As principais espécies são *O. columbianum* e *O. radiatum* (DURO, 2010). O *O. columbianum* merece destaque devido a sua grande patogenicidade causando uma enfermidade aguda pelas larvas histotróficas que se localizam no intestino delgado e grosso onde causam a formação de nódulos (AMARANTE, 2005)

Os *Strongyloides spp.* são parasitas do intestino delgado e em altas infecções causam enterite severa (AMARANTE, 2005). Esse gênero apresentou resistência ao Albendazole (20%), Closantel (25%), Ivermectina (50%) e Levamisole (40%), além de Moxidectina (50%) e Triclorfon (50%) (SCZESNY-MORAES et al., 2010).

MÉTODOS DE DETECÇÃO DA RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA

A resistência apresentada pelos nematoides gastrointestinais aos diversos medicamentos anti-helmínticos pode ser detectada por diferentes métodos, que incluem testes *in vivo* e *in vitro* (WOLSTENHOLME et al., 2004).

TESTES *IN VIVO*

- **TESTE DE REDUÇÃO NA CONTAGEM DE OVOS NAS FEZES (TRCOF)**

É o método mais utilizado para a detecção e monitoramento da resistência anti-helmíntica, por ser de fácil execução e interpretação. Entretanto, é considerado pouco sensível e confiável. A eficácia da droga anti-helmíntica é estimada através da comparação das contagens de ovos de nematoides nas fezes antes e depois do tratamento (COLES et al., 2006; DOBSON et al., 2012). O TRCOF é considerado confiável quando apresenta mais de 25% de vermes resistentes em uma população (MILLER et al., 2006).

Os fatores limitantes ao TRCOF incluem a pouca importância dada à interação hospedeiro-parasito, a viabilidade do teste a campo e as indicações de concentração para a contagem de ovos, com o valor diagnóstico limitado em situações de emergência e baixa prevalência da resistência. Pode haver variações na correlação entre a contagem de ovos nas fezes e a carga parasitária adulta entre as diferentes espécies de parasitos afetando a interpretação do TRCOF (LEVECKE et al., 2012). Algumas drogas podem causar uma supressão temporária na postura de ovos, levando a uma superestimativa da eficácia anti-helmíntica se avaliada nesse período. Uma redução superior a 95% no TRCOF indica eficácia do anti-helmíntico, mas uma pequena porcentagem de vermes sobreviventes pode indicar resistência, que pode aumentar com tratamentos subsequentes (COLES et al. 2006).

- **TESTE CONTROLADO DE EFICÁCIA**

Este teste avalia melhor a infecção e o efeito do composto. É mais confiável, porém mais caro em termos de requerimentos de mão-de-obra e utilização de animais (TAYLOR et al., 2002). Nesse teste, animais infectados são separados em grupos (tratamento e controle) e a dose do anti-helmíntico utilizado deverá ser a dose terapêutica recomendada pelo fabricante, cuja eficácia esperada é $\geq 99\%$. Após a necropsia dos animais, realiza-se a contagem dos parasitos no hospedeiro, observa-se a redução ou a eliminação dos parasitos, e estima-se a eficácia do tratamento, que se for $< 95\%$, confirma-se a resistência anti-helmíntica (COLES et al., 2006).

TESTES *IN VITRO*

É uma alternativa aos métodos *in vivo*, sendo na maioria das vezes, mais rápidos, mais econômicos e menos trabalhosos (DEMELER et al., 2012). Possuem a vantagem de anular os efeitos causados pela interferência do hospedeiro no estabelecimento da

infecção parasitária e pela variação na farmacodinâmica das drogas no animal (CHAGAS et al., 2011).

- **TESTE DE ECLOSÃO DE OVOS (TEO)**

É descrito para a detecção de resistência aos benzimidazóis. Consiste na incubação dos ovos não desenvolvidos com diferentes concentrações de benzimidazol, cuja ação impede o embrionamento e a eclosão de ovos de nematoides. Após o tempo determinado realiza-se a contagem dos ovos e larvas (COLES et al., 2006; SAMSON-HIMMELSTJERNA et al., 2009). Vários estudos mostraram que o TEO possui uma boa concordância com o TRCOF em ovinos (VÁRADY et al., 2006; DÍEZ-BAÑOS et al., 2008) e bovinos (DEMELEER et al., 2012), sendo considerado uma alternativa para o TRCOF, além de ser mais prático e economicamente viável. O tiabendazol (TBZ) é a droga de escolha para a realização desse teste por possuir uma solubilidade em água. (COLES et al., 2006).

- **TESTE DE DESENVOLVIMENTO LARVAR - TDL**

Consiste na comparação do número larvas infectantes sobreviventes na presença ou não, de anti-helmíntico. Atualmente o TDL só é confiável para os benzimidazóis e levamisol, sendo mais utilizado para ovinos e equinos (COLES et al., 2006). Recentemente, foram relatados resultados confiáveis para detectar a resistência à ivermectina em *H. contortus* (DOLINSKÁ et al., 2012). O TDL é considerado um exame frágil, pois requer fezes frescas, sendo as condições de armazenamento as que mais afetam o desenvolvimento dos ovos e o desempenho do teste (DEMELEER et al., 2010). Sua principal vantagem é a capacidade de avaliação simultânea de resistência a várias drogas (Benzimidazóis, Levamisol) (COLES et al., 2006).

- **TESTES DE MOTILIDADE E MIGRAÇÃO LARVAR**

Os testes de motilidade e migração larvar podem ser usados para avaliar o efeito dos anti-helmínticos que causam paralisia na musculatura somática dos parasitos. A motilidade de larvas pode ser determinada por meio de observação, detectores eletrônicos ou migração através de peneiras. Um teste de inibição da migração larvar (TIML) para a detecção de resistência à Ivermectina em nematoides de ruminantes foi padronizado na Europa (DEMELEER et al., 2010), permitindo a separação das larvas móveis das imóveis por meio da migração através das peneiras. A aplicabilidade do teste no campo, onde é comum a ocorrência de infecções mistas de parasitos, ainda

precisa ser bem estudada, para que possibilitem a diferenciação das espécies (KOTZE et al., 2006). Um estudo mostrou uma boa concordância dos resultados obtidos a partir do TIML com o TRCOF em bovinos (DEMELER et al., 2012). Em comparação ao TDL, o TIML é um exame fácil e simples, possível de ser realizado na maioria dos laboratórios. Além disso, o TIML requer larvas de terceiro estágio, que podem ser facilmente obtidas a partir de coproculturas, e mantidas em geladeira até o seu uso (DEMELER et al., 2010).

- **TESTES DE ALIMENTAÇÃO**

São realizados para determinar o efeito sobre a alimentação do parasito após tratamento anti-helmíntico em larvas e adultos. O teste de inibição da alimentação larvar (TIAL) foi usado para diferenciar isolados monoespecíficos de nematoides resistentes e suscetíveis à ivermectina (ALVAREZ-SÁNCHEZ et al., 2005; MARTÍNEZ-VALLADARES et al., 2012). Num estudo realizado no noroeste da Espanha, a resistência ao Levamisol e às Lactonas macrocíclicas encontrada com o TIAL foi semelhante à obtida pelo TRCOF, porém esses testes foram realizados em diferentes rebanhos (MARTÍNEZ-VALLADARES et al., 2013). Díez-Baños et al. (2008) avaliaram a eficácia anti-helmíntica no campo e encontraram um valor mais elevado de resistência às LMs utilizando o TIAL (10%), comparado ao TRCOF (3%).

TÉCNICAS MOLECULARES

- **TESTE DE BASE MOLECULAR (PCR)**

Atualmente, marcadores moleculares que se correlacionam bem com a resistência anti-helmíntica estão disponíveis apenas para detecção de resistência aos benzimidazóis, devido os mecanismos moleculares de resistência para levamisol e/ou pirantel e lactonas macrocíclicas, ainda serem insuficientemente compreendidos (COLES et al., 2006; SAMSON-HIMMELSTJERNA, 2006).

O principal mecanismo molecular associado à resistência aos BZs em nematoides tricostrongilídeos envolve uma mutação, modificando o códon TTC para TAC na posição 200 no isotipo 1 do gene da β -tubulina, em *H. contortus*, *T. colubriformis* e *O. circumcincta* (FORTES e MOLENTO, 2013). Esse polimorfismo também tem sido associado à resistência às LMs (MOTTIER e PRICHARD, 2008). Mutações no códon 167 em *H. contortus* e *T. circumcincta* (SILVESTRE e CABARET, 2002), com

modificação do códon TTC para TAC; e no códon 198, em *H. contortus*, alterando o códon GAA para GCA, já foram descritas (GHISI et al., 2007; RUFENER et al., 2009).

Protocolos de PCR convencional e em tempo real (rt-PCR) foram analisados para a detecção de SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) nos códons 167 e 200 na β -tubulina (SAMSON-HIMMELSTJERNA, 2006). Técnicas de PCR-RFLP (polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição) utilizadas para a determinação da resistência associada ao códon TAC na posição 200, foram desenvolvidas para *H. contortus* (TIWARI et al., 2006) e *T. circumcincta* (SHAYAN et al., 2007). A técnica de pirosequenciamento mostrou-se rápida e adequada para a detecção múltipla de SNPs (SAMSON-HIMMELSTJERNA et al. 2007).

As verminoses podem, ainda, forçar a seleção de animais menos suscetíveis aos parasitos. O controle destas infecções é, portanto, imprescindível para o sucesso dos sistemas de produção de ruminantes (CESAR et al., 2008).

CONTROLE DE HELMINTOS

O controle das parasitoses é de fundamental importância para pecuária (HEINZEN et al., 2012). Geralmente, recorre-se a associações de várias medidas profiláticas, sendo que as estratégias podem variar de uma simples redução da prevalência da doença visando à obtenção de um nível sanitário satisfatório, à destruição total do agente patogênico no meio contaminado (RAMOS, 2013).

Em algumas circunstâncias, o uso criterioso e racional constitui o único método disponível existente, devendo-se almejar a execução de tratamentos seletivos, buscando identificar os indivíduos mais infectados do rebanho, tratar de forma seletiva apenas os animais mais suscetíveis e em períodos de risco (GOMES, 2010). Um programa eficaz de controle e profilaxia deve basear-se em conhecimentos sobre epidemiologia e ciclo de vida dos helmintos prevalentes na região, impacto da doença e valorização dos custos e benefícios que advêm do seu combate (PEREIRA, 2011). Atualmente, a principal forma de controle parasitário de caprinos e ovinos baseia-se no uso de compostos antiparasitários de amplo espectro, na maioria das vezes, administrados de forma empírica, não se levando em consideração as características clínicas e os fatores epidemiológicos da região, os quais interferem na população parasitária ambiental e na reinfecção do rebanho (CEZAR et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se que a ovinocaprinocultura é uma atividade importante e que as parasitoses gastrointestinais, principalmente por *H. contortus*, são responsáveis por prejuízos, faz-se necessário cada vez mais à realização de praticas de manejo que evitem a resistência dos parasitos aos anti-helmínticos, que a cada dia vem aumentando drasticamente, devido principalmente a uso de praticas errôneas de controle, o que reforça a necessidade de novas pesquisas e implementação de praticas alternativas no controle das parasitoses que acometem os caprinos e os ovinos.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA F.A., GARCIA K.C., TORGERSON P.R. et al. Multiple resistance to anthelmintics by *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. **Parasitology International**. V.59, p. 622-625, 2010.
- ALVAREZ-SANCHEZ, M.A.; PEREZ GARCIA, J.; BARTLEY, D. et al. The larval feeding inhibition assay for the diagnosis of nematode anthelmintic resistance. **Experimental Parasitology**. v. 110, p. 56-61, 2005.
- AMARANTE, A.F.T. Fatores que afetam a resistência dos ovinos à verminose. **SIMPÓSIO SOBRE CONTROLE DE PARASITAS EM PEQUENOS RUMINANTES**. Tema: Avanços e Alternativas, 2005.
- BARRÈRE, V.; BEECH, R.N.; CHARVET, C.L. et al. Novel assay for the detection and monitoring of levamisole resistance in *Haemonchus contortus*. **International Journal for Parasitology**. v.44, n.3-4, p.235-241, 2014.
- BARRERE, V.; FALZON, L.C.; SHAKYA, K.P. et al. Assessment of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* in sheep flocks in Ontario, Canada: Comparison of detection methods for drug resistance. **Veterinary Parasitology**. v.198, n.1-2, p.159-165, 2013a.
- BARRÈRE, V.; KELLER, K.; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. et al. Efficiency of a genetic test to detect benzimidazole resistant *Haemonchus contortus* nematodes in sheep farms in Quebec, Canada. **Parasitology International**. v.62, n.5, p.464-470, 2013b.

- BORDIN, E.I. Algumas considerações sobre a resistência de nematodas gstrintestinais de ruminantes aos anti-helmínticos. **In:** Congresso Brasileiro De Parasitologia Veterinária, N.13; Simpósio Latino-Americano de Ricketisioses, n.1,2004, Ouro Preto. Anais...Ouro Preto, MG, 2004.
- BONINO, J.; MEDEROS, A. Resistencia anti-helmíntica en ovinos. **Revista del Plan Agropecuario**, v. 1, p. 42-44, 2003.
- BUSETTI, M.R.; SUÁREZ, V.H. Health management practices and disease prevalence in dairy sheep systems in Argentina. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 29, n. 11, p. 931-937, 2009.
- CARACOSTANTOGOLO, J.; CASTAÑO, R.; CUTULLÉ, C. et al. Evaluación de la resistencia a los antihelmínticos en rumiantes en Argentina. In: Eddi, C.; Vargas Terán, M. (Eds). **Resistencia a los Antiparasitarios Internos en Argentina**. FAO Producción y Sanidad Animal, Roma, Italia, 2006. p. 7-34.
- CEZAR, A.S.; CATTO, J.B.; BIANCHIN, I. Controle alternativo de nematódeos gastrintestinais dos ruminantes: atualidade e Perspectivas. **Ciência Rural**, v.38, n.7, p. 2083-2091, 2008.
- CEZAR, A. S.; TOSCAN, G.; CAMILLO, G. Et al. Multiple resistance of gastrointestinal nematodes to nine diferente drugs in a sheep flock in southern Brazil. **Veterinary Parasitology**. V. 173, p. 157-160, 2010.
- CHAGASA, A.C.S.; KATIKA, L.M.; SILVA, I.C. et al. *Haemonchus contortus*: A multiple-resistant Brazilian isolate and the costs for its characterization and maintenance for research use. **Parasitology International**. v.62, n.1, p.1-6, 2013.
- CHAGAS, A.C.S.; NICIURA, S.C.M.; MOLENTO, M.B. **Manual Prático**: metodologias de diagnóstico da resistência e de detecção de substâncias ativas em parasitas de ruminantes. Embrapa Informação Tecnológica, Brasília, DF. 153p. 2011.
- CHANDRAWATHANI P.; PREMAALATHA B.; NURULAINI R. et al. Severe Anthelmintic Resistance in Two Free Grazing Small holder Goat Farms in Malaysia. **Veterinary Science & Technology**. v.4, n.4, 2013.
- CINTRA, M.C.R.; TEIXEIRA, V.N.; NASCIMENTO, L.V. et al. Lack of efficacy of monepantel against *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. **Veterinary Parasitology**. v. 216, p.4-6, 2016.

COLES, G.C.; JACKSON, F.; POMROY, W.E. et al. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**. v.136, p.167-185, 2006.

CRUZ, D.G.; ROCHA, L.O.; ARRUDA, S.S. et al. Anthelmintic efficacy and management practices in sheep farms from the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 170, n. 3, p. 340-343, 2010.

DOLINSKÁ, M.; KÖNIGOVÁ, A.; VÁRADY, M. Is the micro-agar larval development test reliable enough to detect ivermectin resistance? *Parasitol. Res.* V. 111, p. 2201-2204, 2012.

DEMELER, J.; GILL, J.H.; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G.; et al. The *in vitro* assay profile of macrocyclic lactone resistance in three species of sheep trichostrongyloids. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**. v.3, p.109–118, 2013.

DEMELER, J.; KLEINSCHMIDT, N.; KÜTTLER, U. et al. Evaluation of the Egg Hatch Assay and the Larval Migration Inhibition Assay to detect anthelmintic resistance in cattle parasitic nematodes on farms. **Veterinary Parasitology**. v. 61, p. 614-618, 2012.

DEMELER, J.; KUTTLER, U.; SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Adaptation and evaluation of three different *in vitro* tests for the detection of resistance to anthelmintics in gastro intestinal nematodes of cattle. **Veterinary Parasitology**. v. 170, p. 61-70, 2010.

DÍEZ-BAÑOS, P. et al. Field evaluation for anthelmintic-resistant ovine gastrointestinal nematodes by *in vitro* and *in vivo* assays. **The Journal of Parasitology**, v. 94, p. 925--928, 2008.

DOBSON, R.J.; HOSKING, B.C.; JACOBSON, C.L. et al. Preserving new anthelmintics: a simple method for estimating faecal egg count reduction test (FECRT) confidence limits when efficacy and/or nematode aggregation is high. **Veterinary Parasitology**. v. 186, p. 79–92, 2012.

DURO, L.S. **Parasitismo gastrointestinal em animais da quinta pedagógica dos Olivais. Especial referência aos mamíferos ungulados.** (Dissertação) Mestrado Integrado em Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa. 2010.

- FORTES, F.S.; MOLENTO, M.B. Resistência anti-helmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 12, p. 1391-1402, 2013.
- GEURDEN, T.; HOSTE, H.; JACQUIET, P. et al. Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. **Veterinary Parasitology**. v.201, n.1-2, p. 59-66, 2014.
- GHISI, M.; KAMINSKY, R.; MASER, P. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. **Veterinary Parasitology**. v. 144, p. 313-320, 2007.
- GOMES, A.F. **Helmintoses dos ruminantes domésticos**. EAL – Edições de Angola. 2010.
- HEINZEN, E.L. et al. Extrato de própolis no controle de helmintoses em bezerros. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 6, n. 1, p. 40-44, 2012.
- JACKSON, F.; VARADY, M.; BARTLEY, D.J. Managing anthelmintic resistance in goats: can we learn lesson from sheep? **Small Ruminant Research**. v.103, p.3-9, 2012.
- KOTZE, A.C.; LE JAMBRE, L.F.; O'GRADY, J. A modified larval migration assay for detection of resistance to macrocyclic lactones in *Haemonchus contortus*, and drug screening with Trichostrongylidae parasites. **Veterinary Parasitology**. v. 137, p. 294-305, 2006.
- LEVECKE, B.; DOBSON, R. J.; SPEYBROECK, N. et al. Novel insights in the faecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against gastrointestinal nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**. 188:391-396, 2012.
- MARTÍNEZ-VALLADARES, M.; FAMULARO, M. R.; FERNÁNDEZ-PATO, N. et al. Characterization of a multidrug resistant *Teladorsagia circumcincta* isolate from Spain. **Parasitology Research**. V. 110, p. 2083-2087, 2012.
- MANFREDI, M.T.; DI CERBOA, A.R.; ZANZANI, S.; STRADIOTTO, K. Breeding management in goat farms of Lombardy, northern Italy: Risk factors connected to gastrointestinal parasites. **Small Ruminant Research**, v. 88, n. 2, p. 113-118, 2010.
- MARTÍNEZ-VALLADARES, M.; MARTÍNEZ-PÉREZ, J. M.; ROBLES-PÉREZ, D. et al. The present status of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematode infections of sheep in the northwest of Spain by in vivo and in vitro techniques. **Veterinary Parasitology**. V. 191, p. 177-181, 2013.

- MCMAHON, C.; BARTLEY, D.J.; EDGAR, H.W.J. et al. Anthelmintic resistance in Northern Ireland (I): Prevalence of resistance in ovine gastrointestinal nematodes, as determined through faecal egg count reduction testing. **Veterinary Parasitology**, v.195, p.122–130, 2013.
- MEDEROS, A.E; RAMOS, Z.; BANCHERO, G.E. First report of monepantel *Haemonchus contortus* resistance on sheep farms in Uruguay. **Parasites & Vectors**, v.7, p.598, 2014.
- MELO, A.C.F.L., BEVILAQUA, C.M.L., SELAIVEVILLAROEL, A.B. et al. Resistência a antihelmínticos em nematódeos gastrintestinais de ovinos e caprinos no município de Pentecoste, Estado do Ceará. **Ciência Animal**, v.8, p.7-11, 1998.
- MILLER, C.M.; WAGHORN, T.S.; LEATHWICK, D.M. et al. How repeatable is a faecal egg count reduction test? **New Zealand Veterinary Journal**, v. 54, p. 323-328, 2006.
- MOTTIER, M. L.; PRICHARD, R. K. Genetic analysis of a relationship between macrocyclic lactone and benzimidazole anthelmintic selection on *Haemonchus contortus*. **Pharmacogenet. Genomics**, v. 18, p. 129-140, 2008.
- MUÑOZ, J.A.; CUBILLÁN, F.A.; RAMÍREZ, R. et al. Eficacia Antihelmíntica de Doramectina 1%, Ivermectina 1% y Ricobendazol 15% frente a Nematodos Gastrointestinales en Ovinos de Pelo. **Revista Científica FCV-LUZ**, v. 18, p. 12-16, 2008.
- PLAYFORD, M.C.; SMITH, A.N.; LOVE, S. et al. Prevalence and severity of anthelmintic resistance in ovine gastrointestinal nematodes in Australia (2009–2012). **Australian Veterinary Journal**, v.92, n.12, p.464–471, 2014.
- PEREIRA, J.R. Práticas de controle e prevalência de helmintos gastrintestinais parasitos de bovinos leiteiros em Pindamonhangaba. **Rev. Ciências Agroveterinárias**, v. 10, p. 16–22, 2011.
- RAMOS, S.C.J. **Avaliação das parasitoses gastrintestinais em bovinos de raça brava durante a primavera e verão**. 2013. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Técnica de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária. 2013.
- RODRIGUES, A.B. **Sensibilidade dos Nematóides Gastrintestinais de Caprinos e Ovinos a Anti-helmínticos na Mesorregião do Sertão Paraibano**. 85p. (Dissertação), Mestrado em Pequenos Animais, Universidade Federal de Campina Grande, 2005.

- RUFENER, L.; KAMINSKY, R.; MÄSER, P. In vitro selection of *Haemonchus contortus* for benzimidazole resistance reveals a mutation at amino acid 198 of beta-tubulin. **Molecular and Biochemical Parasitology**. V. 168, p. 120-122, 2009.
- SAMSON-HIMMELSTJERNA, G.; BLACKHALL, W. J.; MCCARTHY, J. S. et al. Single nucleotide polymorphism (SNP) markers for benzimidazole resistance in veterinary nematodes. **Parasitology**, v. 134, p. 1077-1086, 2007.
- SAMSON-HIMMELSTJERNA, G.; COLES, G. C.; JACKSON, F. et al. Standardization of the egg hatch test for the detection of benzimidazole resistance in parasitic nematodes. . **Parasitology Research**. v. 105, p. 825-834, 2009.
- SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Molecular diagnosis of anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**. V. 136, p. 99-107, 2006.
- SCOTT, W.E. POMROY, P.R. KENYON, G. et al. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. **Veterinary Parasitology**. v.198, n.1, p.166-171, 2013.
- SCZESNY-MORAES, E.A.; BIANCHIN, I.; SILVA, K.F. et al. Resistência anti helmíntica de nematóides gastrintestinais em ovinos, Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 30, n.3, p.229-236, 2010.
- SHAYAN, P.; ESLAMI, A.; BORJI, H. Innovative restriction site created PCR-RFLP for detection of benzimidazole resistance in *Teladorsagia circumcincta*. **Parasitology Research**. V. 100, p. 1063-1068, 2007.
- SILVESTRE, A.; CABARET, J. Mutation in position 167 of isotype 1 betatubulin gene of trichostrongylid nematodes: role in benzimidazole resistance? **Molecular and Biochemical Parasitology**. V. 120, p. 297-300, 2002.
- SOUZA, M. F. **Recuperação de larvas infectantes, carga parasitária e desempenho de cordeiros terminados em pastagens com distintos hábitos de crescimento**. 2013. 107 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2013.
- TANG-PLOOG, J.F. **Evaluación nematicida y de tolerância de una formulación al 1% de ivermectina (Bovimec©) em ovinos**. Agrovvetmarket [online]. 2005
- TAYLOR, M.A.; HUNT, K.R.; GOODYEAR, K.L. Anthelmintic resistance detection methods. **Veterinary Parasitology**, v. 103, p. 183-194, 2002.

- TIWARI, J.; KUMAR, S.; KOLTE, A. P. et al. Detection of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* using RFLP-PCR technique. **Veterinary Parasitology**. v. 138, p. 301-307, 2006.
- TORRES-ACOSTA, J.F.J.; HOSTE, H. Alternative or improved methods to limit gastro-intestinal parasitism in grazing sheep and goats. **Small Ruminant Research**. v.77, p.159-173, 2008.
- VAN DEN BROM, R.; MOLL, L.; KAPPERT, C. et al. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep. **Veterinary Parasitology**. v.209, n.3-4, p.278-280, 2015.
- VÁRADY M.; CERNANSKÁ D.; CORBA J. Use of two in vitro methods for the detection of anthelmintic resistant nematode parasites on Slovak sheep farms. **Veterinary Parasitology**. v.135, p. 325-331, 2006.
- VIEIRA, L.S. Métodos alternativos de controle de nematoides gastrintestinais em caprinos e ovinos. **Revista Tecnologia & Ciência Agropecuária**. v.2, p.28-31, 2008.
- VIVEIROS, C.T. **Parasitoses gastrintestinais em bovinos na ilha de S. Miguel, Açores – Inquéritos de exploração, resultados laboratoriais e métodos de controlo**. 2009. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Técnica de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária. 2009.
- VOIGT, K.; SCHEUERLE, M.; HAMEL, D. Triple anthelmintic resistance in *Trichostrongylus* spp. in a German sheep flock. **Small Ruminant Research**. v.106, n.1, p.30-32, 2012.
- WAGHORN, T.S.; KNIGHT, J.S.; LEATHWICK, D.M. The distribution and anthelmintic resistance status of *Trichostrongylus colubriformis*, *T. vitrinus* and *T. axei* in lambs in New Zealand. **New Zealand veterinary journal**, v. 62, n. 3, p. 152-159, 2014.
- WOLSTENHOLME, A.J.; et al. Drug resistance in veterinary helminthes. **Trends in Parasitology**, v. 20, n. 10, p.469-476, 2004.
- YOSHIHARA, E. Avaliação de métodos alternativos no controle de nematódeos gastrintestinais em ovinos. **Pesquisa & Tecnologia**, v. 9, p. 1-5, 2012.