

CLASSIFICAÇÃO E AÇÃO DE ANTIHELMÍNTICOS EM RUMINANTES: REVISÃO DE LITERATURA

AKASHI, Karen Tiemi¹; SAKAMOTO, Claudio Alessandro Massamitsu ²; MARTINEZ, Antônio Campanha ²

¹ Bolsista no Projeto de Extensão em Produção Sustentável da cadeia de ovinos de corte da Universidade Estadual de Maringá – Campus Umuarama/PR.

² Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá – Campus Umuarama/PR.

Palavras-chave: fármacos; helmintos; parasitas; resistência.

Introdução

Um dos principais problemas sanitários dos rebanhos bovinos e ovinos são as infecções por nematódeos gastrintestinais que afetam a produção e o desenvolvimento dos animais, causando prejuízo para o produtor (AMARANTE, 2008). As infecções com helmintos gastrintestinais em ruminantes determinam importantes perdas econômicas devido tanto à redução na produtividade dos animais e potencial reprodutivo, quanto à mortalidade dos mesmos. Há um déficit na produção em animais assintomáticos, acarretando um maior impacto econômico (FORBES et al., 2002).

Além disso, há perdas produtivas em infecções sintomáticas, custos com medicamentos, e em casos extremos, mortalidade de animais, especialmente cordeiros e fêmeas ovinas no periparto, onde esses animais sofrem mais com o parasitismo devido à diminuição da imunidade (AMARANTE et al., 1992). A partir disso, o hospedeiro é o prejudicado, e o parasito é beneficiado. (MONTEIRO, 2010). O controle destas infecções é, portanto, imprescindível para o sucesso dos sistemas de produção de ruminantes.

A profilaxia da verminose bovina e ovina tem como base a utilização de anti-helmínticos (COOP & KYRIAZAKIS, 2001). Com a domesticação dos animais, as alterações ambientais como aumento da população, e restrição de movimento dos rebanhos, tais como, métodos de criação em sistema intensivo e semi-intensivo, e as seleções genéticas baseadas apenas em características de produção, o homem alterou o equilíbrio natural do parasita/hospedeiro em favor da população de helmintos (WALLER, 2002). Isso gerou demanda por antiparasitários capazes de combater as infecções e incentivou o investimento das indústrias em fármacos mais eficientes, com amplo espectro de ação. Assim, houve emprego em larga escala devido à boa aplicabilidade e aos preços acessíveis dos anti-helmínticos.

Porém, o uso indiscriminado desses fármacos e a dificuldade no controle dos parasitas (SANGSTER, 2001) acarretou a queda da eficácia e sinais do aparecimento da resistência anti-helmíntica (LEATHWICK et al., 2001; MOLENTO, 2004), associada à falta de informação em relação a administração (VIANA, 2008).

Há relatos de casos de resistência anti-helmíntica em bovinos em vários países, por exemplo, Nova Zelândia (LEATHWICK E MILLER, 2013), Austrália, Reino Unido (BARTLEY et al., 2012), Argentina (ANZIANI et al., 2004; FAZZIO et al., 2014) e Estados Unidos (GASBARRE et al., 2009; YAZWINSKI et al., 2013). Com os ovinos a situação não é diferente e tem sido cada vez mais frequente o relato de casos de resistência anti-helmíntica pela excessiva frequência de tratamentos com anti-helmínticos (ECHEVARRIA et al., 1996; WILLIAMS, 1997), havendo, em alguns casos, resistência múltipla (MEJÍA et al., 2003) em vários países do mundo como, por exemplo, Irlanda do Norte (MCMAHON et al., 2013), Quênia (MWAMACHI et al., 1995) e em todo continente americano (TORRES-ACOSTA et al., 2012).

O diagnóstico do grau de infecção animal e da contaminação ambiental é realizado por meio de exames clínicos e laboratoriais (EYSKER & PLOEGER, 2000) e o conhecimento da epidemiologia dos parasitas e hospedeiros, com suas particularidades em função do clima, da utilização e tipo de pastagem e

de outros fatores ambientais (BARGER, 1999; URIARTE et al., 2003; EISKER et al., 2005). O principal fator climático que regula o ciclo dos parasitas em climas de temperatura quente é a pluviosidade, seu aumento tende a elevar a disponibilidade das larvas infectantes na pastagem (CATTO & UENO, 1981; SOUZA et al., 2000). Deve-se comprovar a eficácia dos anti-helmínticos eleitos para o uso no rebanho. Esses exames são indispensáveis na criação de um programa de controle eficaz (BIANCHIN et al., 1993; WALLER, 1999).

A análise da resistência ou da redução de eficácia aos anti-helmínticos, ainda não é uma realidade prática no campo, mesmo sendo importante (TORRES-ACOSTA et al. 2012). Muito embora a resistência possa ser avaliada por meio de *in vitro* (Teste de eclodibilidade de ovos (TEO), teste de desenvolvimento larvar (TDL), testes de motilidade e migração larvar) e *in vivo*, a disponibilidade de testes *in vitro* validados para o diagnóstico da resistência ainda é muito limitada, com poucos laboratórios que oferecem esse tipo de serviço.

Tais testes ainda apresentam limitações quanto à sua confecção e ao alto nível de treinamento técnico para a interpretação dos achados. Consequentemente, o teste fenotípico indireto *in vivo* de redução na contagem de ovos nas fezes (TRCOF) continua sendo o principal método de escolha para a detecção de resistência (KAPLAN & VIDYASHANKAR 2012). Segundo as recomendações da WAAVP (COLES et al. 1992), o TRCOF (Teste de Redução na Contagem de Ovos nas Fezes) é o método de escolha para monitorar a eficácia dos anti-helmínticos devido à fácil realização e leitura, sendo realizado uma sucessão de exames de contagem de ovos por grama de fezes (OPG).

Com os métodos alternativos de controle, são diminuídos os resíduos na carne e no leite e a agressão ambiental, consequências da aplicação dos antiparasitários no rebanho (FLOATE, 2006; MARTÍNEZ & LUMARET, 2006).

Esta revisão tem por objetivo elucidar as classes de anti-helmínticos e sua principal ação nos parasitas como ferramenta de ajuda aos médicos veterinários.

PRINCIPAIS ANTIHELMÍNTICOS UTILIZADOS EM RUMINANTES

Os endoparasiticidas são classificados de acordo com seu espectro de ação divididos em dois grupos: um grupo de amplo espectro, que age sobre muitas espécies de nematódeos, cestódeos e trematódeos. E o segundo que tem pouco poder nematodocida, um grupo de curto espectro. Os dois grupos podem ser divididos em várias famílias, com diferentes mecanismos de ação. São elas: benzimidazóis, imidatiázóis, lactonas macrocíclicas e derivados da aminoacetonitrila (amplo espectro) e salicilanídeos (curto espectro) (LANUSSE e PRICHARD, 1993). Entretanto, nenhuma molécula tem a propriedade de eliminar todos os helmintos. Em animais destinados à produção, a completa esterilização da imunidade dos animais é indesejável. Quando são realizadas desparasitações supressivas, o desenvolvimento da imunidade é interrompido e estes animais reagem sempre como se estivessem sendo expostos a uma infecção primária (ANDRADE, 2008).

BENZIMIDAZOIS E PRÓ-BENZIMIDAZOIS

Os benzimidazóis são classificados em Albendazol, Fembendazol, Mebendazol, Flubendazol, Oxibendazol, Tiabendazol e Triclabendazol. E os pró-benzimidazóis em Netobimina, Febantel, Tiofanato. Os pró-benzimidazóis sofrem transformação no rúmen e fígado para benzimidazóis (BOGAN & ARMOUR, 1987). Atuam em nematódeos, cestódeos e trematódeos (ANDRADE, 2008). Caracterizam-se por um fármaco de amplo espectro, atuando como inibidores na síntese de tubulina (proteínas responsáveis pela formação de microtúbulos), impedindo sua formação, provocando mudanças no interior das células pela ligação na proteína β -tubulina do parasita (JASMER et al., 2000; BRUCE, 1987). Consequentemente, ocorre perda dos microtúbulos do citoesqueleto que são necessários à divisão celular e ao transporte de nutrientes e metabólitos. Esta alteração irá impedir a absorção e excreção de nutrientes do parasita e redução do consumo de glicose, resultando em utilização dos estoques de glicogênio. Assim, várias funções dos parasitas são comprometidas, levando à morte das larvas, adultos e comprometimento de embrião dos ovos, pois possui também efeito ovicida (LANUSSE e PRICHARD, 1993; LANUSSE et al., 2009). Esses fármacos podem

apresentar casos de intoxicação se não usados na dosagem correta. Alguns não devem ser utilizados em gestantes por ser um composto teratogênico. Porém, retratam uma alta margem de segurança em doses recomendadas e deve ser respeitado o prazo de carência determinado para consumo de carne e leite (ANDRADE, 2008).

LACTONAS MACROCÍCLICAS

As lactonas macrocíclicas são fármacos de amplo espectro apresentando três subclasses (avermectinas, milbemicinas) (ANDRADE, 2008). No caso das avermectinas, são produtos naturais sintetizadas a partir da fermentação do actinomiceto *Streptomyces avermitilis* (OMURA, 2008). A ação deste fármaco está envolvida com a permeabilidade das células neuromusculares do parasito, agonista de receptores do GABA (ácido gamaaminobutírico), onde permite a entrada de íons cloro na célula aferente ao estímulo, atuando na cutícula e principalmente na musculatura da faringe, musculatura corporal, inibindo a absorção de nutrientes e morte por paralisia flácida (SHOOP & SOLL, 2002). LANUSSE et al. (2009) citam que as lactonas macrocíclicas podem reduzir a postura de ovos em fêmeas de nematóides. Esse endoparasiticida possui ampla margem de segurança, porém podem ocorrer casos de intoxicação se a dose for grande o suficiente para penetrar a barreira hematoencefálica. Deve-se respeitar o período de carência de 28 dias para carne e leite (ANDRADE, 2008).

SALICILANILIDAS

O Closantel é um endoparasiticidas derivado da salicilanida, eficaz contra trematódeos e cestódeos utilizado em ruminantes. Sua ação ocorre reduzindo as reações mitocondriais no transporte de elétrons e a síntese de ATP. Este fármaco bloqueia a fosforilação oxidativa, impedindo a produção de energia, e morte por paralisia espástica pelo aumento de íons cálcio nas células musculares (LANUSSE et al., 2009; DORCHIES et al., 1997; WARUIRU, 1997; FAIRWEATHER & BORAY, 1999; ANDRADE, 2008). A intoxicação ocorre quando o fármaco é utilizado em altas dosagens. Pode levar o animal à incoordenação motora, apatia, cegueira, e morte. Geralmente esses efeitos adversos ocorrem em animais em condições nutricionais críticas e com altas infecções parasitárias. Porém, o anti-helmíntico apresenta boa margem de segurança quando utilizada nas doses recomendadas, podendo ocorrer casos de diarreia e anorexia (BUTTON & JERRETT, 1987; OBWOLO et al., 1989; BORGES et al., 1999; GILL et al., 1999; BARLOW et al., 2002; ECCO et al., 2006; VAN DER LUGT et al., 2007; ANDRADE, 2008).

IMIDAZOTIAZOIS

Entre os antihelmínticos que ainda apresentam efeitos está o levamisol (VIEIRA et al., 2009; LIMA et al., 2010). O levamisol/tetramisol pertence à classe dos imidazotiazóis, agindo em nematódeos gastrointestinais adultos de ruminantes. (LANUSSE, 1996; MARTIN E ROBERTSON, 2007). A absorção e excreção são rápidas, e agem mimetizando a ação da acetilcolina (ACh), ligando-se aos receptores nicotínicos dos gânglios pós-sinápticos, interrompendo a transmissão neuromuscular causando a morte do helminto por paralisia espástica (RANG et al., 2003; ANDRADE, 2008). Independentemente da apresentação (bolus, oral, pellet, injetável ou pour-on) como via de aplicação, a eficácia não é modificada (REINEMEYER E COURTNEY, 2003). Porém, Andrade e Santarém (2002) citam que o levamisol apresenta uma mínima margem de segurança devido ao seu baixo índice terapêutico, mesmo sendo indicado para ruminantes, o risco de intoxicação é preocupante. O produto também apresenta um grau de toxicidade para outras espécies de mamíferos (ALMEIDA E AIRES, 2006).

ORGANOFOSFORADOS

Os organofosforados surgiram em substituição dos organoclorados (WALL & SHEARER, 2001) e representam uma classe endoparasiticida de amplo espectro (BAYNES, 2009). Atuam pela inativação da acetilcolinesterase (AChE) em dois passos, sendo a segunda ligação à enzima irreversível; a nível pós-sináptico há acumulação de acetilcolina na fenda sináptica, levando à morte do parasita por paralisia espástica (BEUGNET; FRANC, 2012). Esta inibição da AChE pode produzir no hospedeiro sinais de toxicidade aguda,

de efeitos muscarínicos (a nível do sistema nervoso autônomo), nicotínicos, (a nível da junção neuromuscular), ou sinais ao nível do SNC, sendo estes últimos de menor ocorrência.

SUBSTITUTOS FENÓLICOS

Os substitutos fenólicos (Nitroxilina e Disofenol) são usados no controle de nematódeos hematófagos e trematódeos, já o nitroscanato é mais utilizado para o controle de nematódeos e cestódeos. Agem nos parasitos inibindo a fosforilação oxidativa das mitocôndrias e impedindo a síntese de ATP. Possui a vantagem de ser aplicado por via subcutânea em animais por problemas gastrointestinais de origem parasitária. Possuem uma boa margem de segurança e pode ser utilizado em animais com alta carga parasitária e em animais gestantes (ANDRADE, 2008).

DERIVADOS DE AMINOACETONITRILA

Este grupo surgiu recentemente como uma solução para rebanhos que apresentavam multirresistência, o que representa um problema mundial crescente. Representante deste grupo, o monepantel foi introduzido no mercado primeiro na Nova Zelândia, em 2009 (HOSKING et al., 2010) e depois no Brasil em 2012.

O mecanismo de ação deste grupo de anti-helmínticos foi realizado, primeiramente, em *Caenorhabditis elegans*, os quais determinaram o gene *acr-23* como o alvo primordial nesta espécie de helminto nematoide (KAMINSKY et al., 2008). Já em isolados de *Haemonchus contortus*, foi relatado o gene *monepantel-1* (*Hco-mptl-1*) como melhor candidato para ação desse fármaco (KAMINSKY et al., 2008; RUFENER et al., 2009).

Este fármaco age no receptor nicotínico da acetilcolina, encontrado apenas em nematódeos. Mais exclusivamente, atuam nas subunidades *Cel-acr-23* (ou *ACR-23*) e *Hco-mptl-1* (*MPTL-1*), membros da subfamília *DEG-3* de genes das subunidades do receptor de acetilcolina. Este derivado da aminoacetonitrila atua, portanto, como agonista dos canais iônicos, o que causa uma grande contração e conseqüente morte por paralisia espástica do nematódeo (SPINOSA et al., 2014). Após estudo com algumas espécies de nematoides pesquisando outras 6 subunidades dos receptores nicotínicos, RUFENER et al. 2009 sugeriram que, além da subunidade *MPTL-1*, que é o alvo primário do monepantel, o *DES-2* pode ser um segundo alvo. Algumas subunidades da superfamília de ligantes de canais iônicos proporcionam alvos específicos de drogas anti-helmínticas. Entretanto, em subunidades distintas do monepantel (RUFENER et al., 2009).

Verificou-se que o monepantel possui baixa toxicidade e boa tolerância para ruminantes e roedores, com uma meia vida terminal de 215 horas (KAMINSKY et al., 2008). A recomendação do uso do fármaco é que possua carência de sete dias para abate, e não recomendável a utilização em animais produtores de leite para o consumo humano.

Conclusão

Com o aumento do número de resistência aos antiparasitários, o médico veterinário deve indicar ao produtor um anti-helmíntico que tenha um bom custo/benefício, amplo espectro de ação, ser de fácil administração para ser utilizado a um grande número de animais, utilizar uma dose com margem de segurança para que não haja efeitos colaterais e perdas econômicas. Portanto, deve ser administrado de forma consciente, não deixando resíduos e contaminação do ambiente e sempre realizar testes de diagnóstico da resistência anti-helmíntica para melhor controle e tratamento dos ruminantes.

Referências bibliográficas

ALMEIDA, M.A.O.; AIRES, M.C.C. Agentes anticestódeos e antitrepatódeos. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006, p. 444-451.

- AMARANTE, A. F. T. **Controle de Parasitos na Ovinocultura**. 2008. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/4755/1/2007_art_aftamarante.pdf
- AMARANTE, A.F.T., BARBOSA, M.A., OLIVEIRA, M., SIQUEIRA, E.R., 1992. **Changes in fecal egg counts of gastrointestinal nematodes by ewes of 4 breeds in different reproductive status**. *Pesq. Agropec. Bras.* 27, 47–51.
- ANDRADE, S.F.; SANTARÉM, V.A. **Endoparasitida e ectoparasitida**. In: ANDRADE, S.F. **Manual Terapêutica Veterinária**, ed. Roca, SP 2a edição, p. 469- 470, 2002.
- ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo : Roca, 2008.
- ANZIANI, O.S., SUAREZ, V., GUGLIELMONE, A.A., WARNKE, O., GRANDE, H., COLES, G.C. **Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina**. *Vet. Parasitol.* 122, 303–306, 2004.
- BARGER, I.A. The role of epidemiological knowledge and grazing management for helminth control in small ruminants. **International Journal for Parasitology**. 1999.
- BARLOW A.M., SHARPE J.A.E. & KINCAID E.A. 2002. **Blindness in lambs due to inadvertent closantel overdose**. *Vet. Rec.* 151(1):26-27
- BARTLEY, D.J., MCARTHUR, C.L., DEVIN, L.M., SUTRA, J.F., MORRISON, A.A., LESPINE, A., MATTHEWS, J.B. **Characterisation of macrocyclic lactone resistance in two field-derived isolates of *Cooperia oncophora***. *Vet. Parasitol.* 190, 454–460, 2012.
- BAYNES, R.E. (2009). **Ectoparasitides**. In J.E. Riviere & M.G. Papich (Ed.), *Veterinary pharmacology and therapeutics*. (9th ed.). (pp1181-1201). Iowa: Willey-Blackwell.
- BEUGNET, F., FRANC, M., (2012). **Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites**. *Trends in parasitology*, vol.28-7;267-79. Acedido em Abr. 3, 2013, disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2012.04.004>
- BIANCHIN, I. et al. **Epidemiologia dos nematódeos gastrintestinais em bovinos de corte nos cerrados e o controle estratégico no Brasil**. Campo Grande: EMBRAPA CNPGC,1993. 120p. (Circular Técnica, 24).
- BOGAN, J.; ARMOUR, J. Anthelmintic for ruminants. **International Journal for Parasitology**. v. 17, p. 483-491. 1987.
- BORGES A.S., MENDES L.C.N., ANDRADE A.L., MACHADO G.F. & PEIRO J.R. 1999. **Optic neuropathy in sheep associated with overdosage of closantel**. *Vet. Hum. Toxicol.* 41(6):378-380.
- BRUCE, J. I. New anthelmintics. **International Journal for Parasitology**, v. 17, p.483-491. 1987.
- BUTTON C. & JERRET I. 1987. Blindness in kids associated with overdosage of closantel. *Aust. Vet. J.*, 64(7):226.
- CATTO, J.B.; UENO, H. Nematodioses gastrintestinais em bezerros zebus no pantanal matogrossense. I – prevalência, intensidade de infecção e variação estacional. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.16, n.1, p.129-140, 1981.
- COLES G.C., BAUER C., BORGSTEEDE F.H.M., GEERTS S., KLEI T.R., TAYLOR M.A. & WALLER P.J. 1992. **World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance**. *Vet. Parasitol.* 44:35-44.
- COTTER, J.L., VAN BURGEL, A., BESIÉ, R.B., in press. **Anthelmintic resistance in nematodes of beef cattle in south-west Western Australia**. *Vet. Parasitol.*
- COOP, R. L.; KYRIAZAKIS, I. **Influence of host nutrition on the development and consequences of nematode parasitism in ruminants**. *Trends in Parasitology*, v. 17, p. 325-330. 2001.
- DORCHIES PH., ALZIEU J.P. & CADIÉRGUES M.C. 1997. **Comparative curative and preventive efficacies of ivermectin and closantel on *Oestrus ovis* (Linné 1758) in natural infected sheep**. *Vet. Parasitol.* 72:179-184.
- ECCO R., DE BARROS C.S.L., GRAÇA D.L. & GAVA A. 2006. Closantel toxicosis in kid goats. *Vet. Rec.* 159(17):564-566.
- ECHEVARRIA, F.A.; BORBA, M.F.S.; PINHEIRO, A.C.; WALLER, P.J.; HANSEN, J.W. **The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Brazil**. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 62, n. 3-4, p. 1999-2006, April 1996.

- EYSKER, M.; PLOEGER, H.W. Value of present diagnostic methods for gastrointestinal nematode infections in ruminants. **Parasitology**, v.120, p.S109-S119, 2000.
- EYSKER, M. et al. The possibilities and limitations of evasive grazing as a control measure for parasitic gastroenteritis in small ruminants in temperate climates. **Veterinary Parasitology**, v.129, p.95-104, 2005.
- FAIRWEATHER I. & BORAY J.C. 1999. **Fasciolicides: Efficacy, actions, resistance and its management**. *Vet. J.* 158:81-112.
- FALZON, L.C., MENZIES, P.I., SHAKYA, K.P., JONES-BITTON, A., VANLEEUEWEN, J., AVULA, J., STEWART, H., JANSEN, J.T., TAYLOR, M.A., LEARMOUNT, J., PEREGRINE, A.S. **Anthelmintic resistance in sheepflocks in Ontario, Canada**. *Vet. Parasitol.* 193, 150–162, 2013.
- FAZZIO, L.E., SÁNCHEZ, R.O., STREITENBERGER, N., GALVAN, W.R., GIUDICI, C.J., GIMENO, E.J. **The effect of anthelmintic resistance on the productivity in feedlot cattle**. *Vet. Parasitol.* 206, 240–245, 2014.
- FORBES, A.B. et al. **Sub-clinical parasitism in spring-born, beef suckler calves: epidemiology and impact on growth performance during the first grazing season**. *Veterinary Parasitology*, v.104, p.339-344, 2002.
- FLOATE, K.D. Endectocide use in cattle and fecal residues: environmental effects in Canada. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.70, p.1-10, 2006.
- GASBARRE, L.C., SMITH, L.L., HOBERG, E., PILITT, P.A. **Further characterization of a cattle nematode population with demonstrated resistance to current anthelmintics**. *Vet. Parasitol.* 166, 275–280, 2009.
- GILL P.A., COOK R.W., BOULTON J.G., KELLY W.R., VANSELOW B. & REDDACLIFF L.A. 1999. Optic neuropathy and retinopathy in closantel toxicosis of sheep and goats. *Aust. Vet. J.* 77(4):259-261.
- HOSKING, B. C.; KAMINSKY, R.; SAGER, H.; ROLFE, P. F.; SEEWALD, W. **A pooled analysis of the efficacy of monepantel, an amino-acetonitrile derivative against gastrointestinal nematodes of sheep**. *Parasitology Research*, v.106, p.529–532, 2010.
- JASMER, D. P.; YAO, C.; REHMAN, A.; JOHNSON, S. Multiple lethal effects induced by a benzimidazole anthelmintic in the anterior intestine of the nematode *Haemonchus contortus*. **Molecular Biochemical Parasitology**, v. 105, n. 1, p. 81-90. 2000.
- KAPLAN R.M. & VIDYASHANKAR A.N. 2012. **An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance**. *Vet. Parasitol.* 186:70-78.
- KAMINSKY, R.; DUCRAY, P.; JUNG, M.; CLOVER, R.; RUFENER, L.; BOUVIER, J.; WEBER, S.; WENGER, A.; WIELAND-BERGHAUSEN, S.; GOEBEL, T.; GAUVRY, N.; PAUTRAT, F.; SKRIPSKY, T.; FROELICH, O.; KOMOIN-OKA, C.; WESTLUND, B.; SLUDER, A.; MÄSER, P. **A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes**. *Nature*, v.452, p.176–180, 2008.
- LANUSSE C.E. & PRICHARD R.K. 1993. **Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics**. *Vet. Parasitol.* 49(2/4):123-158.
- LANUSSE, C.E. **Farmacologia dos compostos anti-helmínticos**. In: CHARLES, T. P. Controle de nematóides gastrintestinais em ruminantes. Juiz de Fora: Terezinha Padilha, 1996. p.1-44
- LANUSSE, C.E.; ALVAREZ, L.I.; LIFSCHITZ, A.L. **Princípios farmacológicos da terapia anti-helmíntica**. In: CAVALCANTE, A.C.R.; VIEIRA, L.S.; CHAGAS, A.C.S.; MOLENTO, M.B. Doenças parasitárias de caprinos e ovinos: epidemiologia e controle. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica; 2009. cap 22, p. 549-595.
- LEATHWICK, D.M. et al. **Anthelmintic resistance in New Zealand**. *New Zealand Veterinary Journal*, v.49, n.6, p.227-235, 2001.
- LEATHWICK, D.M., MILLER, C.M. **Efficacy of oral, injectable and pour-on formulations of moxidectin against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand**. *Vet. Parasitol.* 191, 293–300, 2013.
- LIMA, W.C.; ATHAYDE, A.C.R.; MEDEIROS, G.R. et al.[2010]. Nematóides resistentes a alguns anti-helmínticos em rebanhos caprinos no Cariri Paraibano. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.30, n.12, p.1003 - 1009, 2010.
- MARTÍNEZ M.I.; LUMARET, J.-P. Las prácticas agropecuárias y sus consecuencias em la entomofauna y el entorno ambiental. **Folia Entomológica Mexicana**, v.45, n.1, p.57-68, 2006.
- MARTIN, R.J.; ROBERTSON, A.P. [2007]. **Mode of action of levamisole and pyrantel, anthelmintic resistance**. E153 and Q57. *Parasitology*, v. 134, p. 93–104, 2007.

- MCCMAHON, C., BARTLEY, D.J., EDGAR, H.W.J., ELLISON, S.E., BARLEY, J.P., MALONE, F.E., HANNA, R.E.B., BRENNAN, G.P., FAIRWEATHER, I., 2013. **Anthelmintic resistance in Northern Ireland (I): prevalence of resistance in ovine gastrointestinal nematodes, as determined through faecal egg count reduction testing.** *Vet. Parasitol.* 195, 122–130.
- MEJÍA, M.E. et al. Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance? **Veterinary Research**, v.34, p.461-467, 2003.
- MOLENTO, M.B. **Resistência de helmintos em ovinos e caprinos.** *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v.13, supl.1, p.82-87, 2004.
- MOLENTO, M.B. **Doenças parasitárias de caprinos e ovinos: epidemiologia e controle.** Brasília: Embrapa Informação Tecnológica; 2009. cap 22, p. 549-595.
- MONTEIRO, S. G. **Parasitologia na Medicina Veterinária.** Editora Roca LTDA, 1º edição. São Paulo, 2010.
- MWAMACHI, D.M., AUDHO, J.O., THORPE, W., BAKER, R.L., 1995. **Evidence for multiple anthelmintic resistance in sheep and goats reared under the same management in coastal Kenya.** *Vet. Parasitol.* 60, 303–313.
- OBWOLO M.J., ODIAWO G.O. & OGAA J.S. 1989. Toxicity of a closantelalbendazole mixture in a flock of sheep and goats. *Aust. Vet. J.* 66(7):229- 230.
- OMURA S. **Ivermectin: 25 years and still going strong.** *Int. J. Antimicrob. Ag.*, 31:91-98, 2008.R. *Farmacologia e terapêutica em Veterinária.* 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, Cap. 10, p. 792-818.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia.** 5 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003;
- REINEMEYER, C.R.; COURTNEY, C.H. **Quimioterapia da Doença Parasitária.** In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.** 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, Cap. 10, p. 792-818.
- REIN EMEYER, C.R.; COURTNEY, C.H. **Quimioterapia da Doença Parasitária.** In: ADAMS, H. RODRIGUES, O.G.; SOUSA, M.R.Q.; DUARTE, M.H.S. et al. [2005]. Avaliação da Influência de Levamisole sobre Padrões de Proteínas e Leucograma em Caprinos (*Capra hircus*) Nativos da Região Semi-Arida Nordestina. *Agropecuária Científica no Semi-árido*, v.1,n.1, p. 50-58, 2005.
- RODRIGUES, O.G.; SOUSA, M.R.Q.; DUARTE, M.H.S.; et al. [2005]. **Avaliação da Influência de Levamisole sobre Padrões de Proteínas e Leucograma em Caprinos (*Capra hircus*) Nativos da Região Semi-Arida Nordestina.** *Agropecuária Científica no Semi-árido*, v.1,n.1, p.50-58, 2005.
- RUFENER L, MASER P, RODITI I, AND KAMINSKY R (2009) ***Haemonchus contortus* acetylcholine receptors of the DEG-3 subfamily and their role in sensitivity to monepantel.** *PLoS Pathog* 5:e1000380.
- SANGSTER, N. C. **Managing parasiticide resistance.** *Veterinary Parasitology*, v. 98, p. 89-109. 2001.
- SHOOP W. & SOLL M. **Chemistry, pharmacology and safety of the macrocyclic lactones**, p 1-29. In: Vercruyse J. & Rew R.S. (Eds), *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy.* CABI Publishing, New York, 2002.
- SOUZA, P. et al. Período para desinfestação das pastagens por larvas de nematóides gastrintestinais de ovinos, em condições naturais nos campos de Lages, SC. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.9, n.2, p.159-164, 2000.
- SPINOSA, H.S.; GORNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2014. 454P.
- TORRES-ACOSTA, J.F.J., MENDOZA-DE-GIVES, P., AGUILAR-CABALLERO, A.J., CUÉLLAR-ORDAZ, J.A., 2012. **Anthelmintic resistance in sheep farms: update of the situation in the American continent.** *Vet. Parasitol.* 189, 89–96.
- URIARTE, J. et al. Seasonal changes of gastrointestinal nematode burden in sheep under an intensive grazing system. **Veterinary Parasitology**, v.118, p.79-92, 2003.
- VAN DER LUGT J.J. & VENTER I. 2007. Myelin vacuolation, optic neuropathy and retinal degeneration after closantel overdosage in sheep and in a goat. *J. Comp. Pathol.* 136:87-95.

- VIANA, J. G. A. **Panorama Geral da Ovinocultura no Mundo e no Brasil**. Revista Ovinos, Ano 4, n. 12, 2008.
- VIEIRA L.S. [2009]. **Métodos alternativos de controle de nematóides gastrintestinais em caprinos e ovinos**. Tecnologia & Ciência Agropecuária, v.2, n.2, p.49-56, 2009.
- WALL, R., SHEARER, D. (2001). **Veterinary ectoparasites – biology, pathology and control**. (2nd ed.) Oxford: Blackwell Science Ltd.
- WALLER, P.J. International approaches to the concept of integrated control of nematode parasites of livestock. **International Journal for Parasitology**, v.29, p.155-164, 1999.
- WALLER, P.J. **Global perspectives on nematode parasite control in ruminant livestock: the need to adopt alternatives to chemotherapy, with emphasis on biological control**. In: FAO. Animal Production and Health Division. Biological control of nematode parasites of small ruminants in Asia. **Final proceedings...** Rome, Italy: FAO, 2002. 104p. (FAO Animal Production and Health Paper).
- WARUIRU R.M. 1997. **Efficacy of closantel, albendazole and levamisole on an ivermectine resistant strain of Haemonchus contortus in sheep**. Vet. Parasitol. 73:65-71.
- WILLIAMS, J.C. Anthelmintic treatment strategies: current status and future. **Veterinary Parasitology**, v.72, p.461-477, 1997.
- YAZWINSKI, T.A., TUCKER, C.A., WRAY, E., JONES, L., REYNOLDS, J., HORNSBY, P., POWELL, J. **Control trial and fecal egg count reduction test determinations of nematocidal efficacies of moxidectin and generic ivermectin in recently weaned, naturally infected calves**. Vet. Parasitol. 195, 95–101, 2013.