

WESLEY ADSON COSTA COELHO

**RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA EM CAPRINOS NO  
MUNICÍPIO DE MOSSORÓ-RN**

MOSSORÓ - RN  
2009

WESLEY ADSON COSTA COELHO

**RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA EM CAPRINOS NO  
MUNICÍPIO DE MOSSORÓ-RN**

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sílvia Maria Mendes Ahid  
Co-orientador: Dr. Luiz da Silva Vieira

MOSSORÓ – RN  
2009

**Ficha catalográfica preparada pelo setor de classificação e  
catalogação da Biblioteca “Orlando Teixeira” da UFERSA**

C672r Coelho, Wesley Adson Costa

Resistência anti-helmíntica em caprinos no município de Mossoró/RN. /  
Wesley Adson Costa Coelho. -- Mossoró: 2009.  
58f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal: Área de  
concentração em Parasitologia) – Universidade Federal Rural  
do Semi-Árido. Pró-Reitoria de Pós-Graduação.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Sc. Silvia M<sup>a</sup> Mendes Ahid

Co-orientador: Prof.<sup>o</sup> D.Sc. Luiz da Silva Vieira

1.Caprinos. 2.Resistência. 3.Anti-helmínticos. Título.

CDD:636.39

Bibliotecária: Marilene Santos de Araújo  
CRB-5/1033

WESLEY ADSON COSTA COELHO

**RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA EM CAPRINOS NO  
MUNICÍPIO DE MOSSORÓ-RN**

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

APROVADA EM: 14 / 01 / 2009

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sílvia Maria Mendes Ahid (UFERSA)  
Presidente e Orientadora

---

Dr. Luiz da Silva Vieira (EMBRAPA CAPRINOS/UFERSA)  
Primeiro Membro e Co-orientador

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Francely Martinelli Fernandes (UNESP)  
Segundo Membro

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar ao fim de mais uma etapa, por estar presente nos momentos mais atribulados, por ser a luz da minha vida, por guiar os meus passos e fazer parte de mais uma conquista na minha vida;

À minha família que sempre me apoiou em todas as minhas decisões, por ter acompanhado passo a passo meu crescimento profissional;

À minha namorada Jamile Carine dos Santos que sempre esteja ao meu lado;

A minha orientadora, conselheira e amiga Sílvia Maria Mendes Ahid, com quem eu posso contar a qualquer momento;

Ao meu amigo, também co-orientador, Luiz da Silva Vieira por toda ajuda e conhecimentos repassados;

A empresa BIOFARM a qual forneceu todo patrocínio, bem como todos os medicamentos que foram necessários, com toda simpatia e atenção;

Ao professor Alexsandro Maia pela ajuda na análise estatística;

Ao meu amigo Idalécio Pacífico da Silva pelo grande auxílio nas coletas;

A minha amiga Zuliete Aliona Araújo de Souza Fonseca pelo grande auxílio nas coletas e processamento das amostras.

*“Aquele que habita no esconderijo do altíssimo, à sombra do onipotente descansará. Direi do Senhor: Ele é o meu Deus, o meu refúgio a minha fortaleza e nele confiarei.”*

(Salmo 91)

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência (%) de <i>H. contortus</i> em caprinos, resistentes ao albendazole e ivermectina em propriedade do município de Mossoró-RN, segundo classificações RESO.....	34
Tabela 2 - Prevalência (%) de <i>Trichostrongylus</i> sp em caprinos, resistentes ao albendazole e ivermectina em propriedade do município de Mossoró-RN, segundo classificações RESO.....	35
Tabela 3 - Rebanhos caprinos do Município de Mossoró-RN com presença de resistência anti-helmíntica ao albendazole e a ivermectina.....	35
Tabela 4 - Prevalência de nematódeos de caprinos resistentes a ivermectina e ao albendazole.....	36
Tabela 5 - Redução na contagem de ovos nas fezes (RCOF) de caprinos tratados com ivermectina e albendazole após 10 dias pós-vermifugação.....	37
Tabela 6 - Composição da cultura de larvas, após 10 dias da administração dos tratamentos, em caprinos nas propriedades estudadas.....	38
Tabela 7 – Coordenadas geografia via satélite das 30 propriedades visitadas.....	39

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa do Estado do Rio Grande do Norte dividido por Mesorregiões.....	27
Figura 2 A, B - Laboratório de Parasitologia Animal da UFRSA.....	28
Figura 3 A, B - Propriedades rurais de caprinos no município de Mossoró-RN.....	28
Figura 4 A, B - Caprino jovem marcado com colar.....	29
Figura 5 A- Coleta de fezes em caprino diretamente da ampola retal; B- condicionamento da amostra coletada em sacos plásticos.....	30
Figura 6 A - GPS, Garmin, modelo Etrex H; B- Aquisição das coordenadas geográficas por uso de GPS.....	31
Figura 7 A, B,C- Extração de larvas da coprocultura do tratamento controle, ivermectina e albendazole.....	32
Figura 8 - Tela inicial do programa estatístico RESO (1989).....	33
Figura 9 - Vista aérea do município de Mossoró-RN na altitude de 73,6 Km. Pontos verdes sinalizando as 30 propriedades visitadas.....	40
Figura 10- Vista aérea do município de Mossoró-RN na altitude de 73,6 Km. Pontos brancos sinalizando as 27 propriedades resistentes ao albendazole .....	40
Figura 11- Vista aérea do município de Mossoró-RN na altitude de 73,6 Km. Pontos vermelhos sinalizando as 13 propriedades resistentes a ivermectina.....	41

## **LISTA DE SIGLAS**

**OPG** - Ovos por grama de fezes;

**OPGt** -Média do número de ovos por grama de fezes do grupo de animais tratados;

**OPGc** -Média do número de ovos por grama de fezes do grupo controle;

**PCR** - Reação da Cadeia de Polimerase;

**RCOF** -Teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes;

**R. A.** -Resistência Anti-helmíntica;

**WAAVP** -World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology.

## RESUMO

Tendo assumido durante séculos área de vocação pecuária o Nordeste brasileiro atualmente destaca-se na caprinocultura, na qual as helmintoses gastrintestinais estão entre os maiores problemas. Mesmo com o surgimento de drogas anti-helmínticas de amplo espectro de ação, o controle dos parasitos vem sendo prejudicado pela resistência parasitária. O objetivo desse trabalho foi verificar a sensibilidade dos nematódeos de caprinos a ação dos vermífugos ivermectina 1% e albendazole 10%, como também determinar o perfil das propriedades que apresentou helmintos resistentes aos princípios ativos em questão. O trabalho foi realizado no período de janeiro a novembro de 2008 em 30 criações de caprinos localizadas no município de Mossoró-RN. Em cada propriedade, previamente positiva para OPG, foram selecionados 45 animais, os quais foram divididos em três grupos: grupo I tratamento albendazole, grupo II ivermectina e Grupo III, sem tratamento. Foram vermifugados e 10 dias pós-tratamento realizou-se a coleta de fezes, diretamente da ampola retal, e processamento das amostras pelo método de OPG e coprocultura. As coordenadas geográficas de todas as propriedades foram obtidas por GPS. Os dados obtidos foram analisados pelo programa estatístico RESO. Das propriedades estudadas o *Haemonchus contortus*, teve percentual de população de helmintos resistentes ao albendazole em 90%, enquanto que, à ivermectina 36,6%. Este por sua vez, foi o mais prevalente em todos os grupos tratados. Já o *Trichostrongylus* sp, foi encontrado em 70% das propriedades e seu percentual da população de helmintos resistentes a ivermectina foi de 33,3%, enquanto o albendazole, 42,8%. A redução na contagem de ovos nas fezes (RCOF) 10 dias pós-tratamento com ivermectina e albendazole, variou entre 43% a 100%, 29% a 100% respectivamente. Por ordem de resistência o *Haemonchus contortus* foi o que apresentou maior índice, seguido pelos gêneros *Trichostrongylus* sp e *Oesophagostomun* sp. Os dados do GPS revelaram que as 27 propriedades resistência ao albendazole estão largamente distribuídas por todo município, concentrando-se nas regiões oeste da cidade de Mossoró-RN. As 13 propriedades resistentes a ivermectina estão distribuídas no município, mas em menor proporção que o albendazole. Todas as propriedades resistentes a ivermectina foram resistentes albendazole simultaneamente. O perfil das propriedades demonstrou que os anti-helmínticos mais utilizados pertenciam aos grupos dos benzimidazóis (63,3%), avermectinas (33,3%), em menor escala os imidazóis (3,3%). Nestas propriedades não se adotavam manejo correto dos animais como também havia pelo criador, desconhecimento da dose correta e uso dos vermífugos.

**Palavras-Chave:** caprinos; resistência; anti-helmínticos.

## ABSTRACT

For many centuries the Brazilian Northeast area is vocation in the production of goats, in the which the gastrointestinal nematodes is among the largest problems. Even with the appearance of anthelmintic drugs of wide action spectrum, the control of the parasites has been harmed by the anthelmintic resistance. The purpose of this study was to verify the sensibility of the goat nematodes the action of the substance ivermectin 1% and albendazole 10% as well as to determine the profile of the properties that with resistant. The work was accomplished in 30 creations of goats located into Mossoró city between January to November 2008, where each property was divided in three groups, a control and two treatments. The obtained data were analyzed by statistical program RESO. In each property 45 animals were selected, divided in three groups: group I treatment benzimidazole, I group II ivermectin and I Group III, without treatment. The animals was drugged and 10 days powder-treatment was collection of feces, directly of the rectal flask and processing of the samples for the method of OPG and larva culture. The geographical coordinates of all the properties were obtained by GPS. The obtained data were analyzed by statistical program RESO. In studied the *Haemonchus contortus*, was the more prevalence in all the treated groups, and the population of resistant helminths to albendazole was 90% of the properties, while, the ivermectina 36.6%. Already *Trichostrongylus* sp, was found in 70% of the properties and your percentile of the population of resistant helminths the ivermectina was of 33.3%, while the albendazole, 42.8%. The reduction in the count of eggs in the feces (RCEF) after 10 days of the treatment with ivermectina and albendazole, varied among 43% to 100%, 29% to 100% respectively. In resistance order the gender *Haemonchus contortus* was larger index, followed for *Trichostrongylus* sp and *Oesophagostomun* sp. The data of GPS revealed that 27 properties resistance to the albendazole were broadly distributed for every municipal district, concentrating at the areas west of the city of Mossoró-RN. The 13 resistant properties the ivermectin were distributed in the municipal district, but in smaller proportion that albendazole. In all resistant properties the ivermectin were simultaneously resistant albendazole. The profile of the properties demonstrated that the anthelmintic used was groups of the benzimidazole (63.3%), ivermectin (33.3%), in smaller scale the imidazol (3.3%). In these properties were not adopted correct handling of the animals as well as ignorance of the correct dose e drugs anthelmintic. The profile of the properties demonstrated that the anthelmintic used was groups of the benzimidazóis (63.3%), ivermectin (33.3%), in smaller scale the imidazol (3.3%). In these properties were not adopted correct handling of the animals as well as ignorance of the correct dose e drugs anthelmintic.

**Key-Words:** goats; resistance; anthelmintic.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
2.1 IMPORTÂNCIA DAS HELMINTOSES GASTRINTESTINAIS PARA CAPRINOCULTURA.....	14
2.2 AGENTES ETIOLÓGICOS .....	15
<b>2.2.1 <i>Haemonchus contortus</i> (RUDOLPHI, 1803)</b> .....	15
<b>2.2.2 <i>Trichostrongylus</i> sp (LOSS, 1905)</b> .....	16
<b>2.2.3 <i>Oesophagostomum</i> sp (MOLIN, 1861)</b> .....	17
2.3 DROGAS ANTI-HELMÍNTICAS.....	17
<b>2.3.1 Benzimidazóis</b> .....	17
2.3.1.1 Mecanismo de ação.....	17
2.3.1.2 Mecanismo de resistência.....	18
<b>2.3.2 Lactonas Macrocíclicas</b> .....	19
2.3.2.1 Mecanismo de ação.....	19
2.3.2.2 Mecanismo de resistência.....	19
2.4 RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA.....	20
<b>2.4.1 Histórico da resistência aos benzimidazóis em caprinos</b> .....	20
<b>2.4.2 Histórico da resistência as lactonas macrocíclicas</b> .....	21
<b>2.4.3 Estabelecimento da resistência anti-helmíntica</b> .....	21
<b>2.4.4 Diagnóstico da resistência anti-helmíntica</b> .....	22
2.4.4.1 Testes <i>in vivo</i> .....	22
2.4.4.1.1 Teste controlado.....	22
2.4.4.1.2 Teste de redução na contagem de ovos nas fezes.....	22
2.4.4.2 Testes <i>in vitro</i> .....	23
2.4.4.2.1 Teste de eclosão de ovos.....	23
2.4.4.2.2 Teste genético.....	24
<b>2.4.5 Controle da resistência</b> .....	24
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	26
3.1 GERAL.....	26
3.2 ESPECÍFICOS.....	26
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	27
4.1 LOCAL DE ESTUDO.....	27
4.2 PROPRIEDADES.....	27
4.3 PRINCÍPIOS ATIVOS.....	29
4.4 ANIMAIS EXPERIMENTAIS.....	29
4.5 POSOLOGIA NOS TRATAMENTOS.....	30
4.6 AMOSTRAS FECAIS.....	30
4.7 AQUISIÇÃO DAS CORDENADAS GEOGRAFICAS DAS PROPRIEDADES....	31
4.8 EXAMES PARASITOLÓGICOS.....	31
4.9 TESTE DE REDUÇÃO DA CONTAGEM DE OVOS POR GRAMA DE FEZES...	32
4.10 ANÁLISE DOS DADOS.....	33

<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No semi-árido brasileiro, o Nordeste tem assumido durante séculos, área de vocação pecuária, especialmente para a exploração de ruminantes domésticos. Dentre as várias alternativas encontradas para a exploração agropecuária da região, destaca-se a caprinocultura como uma alternativa econômica viável de geração de emprego e renda (SIMPLÍCIO, 2006), sendo uma das principais atividades econômicas das áreas mais secas do Nordeste (COSTA JÚNIOR et al., 2005).

No estado do Rio Grande do Norte o rebanho está em ascensão, sendo que em 2003, a população de caprinos era 406 mil (IBGE, 2003). Atualmente o Estado destaca-se na produção de carne e leite (ACOSC, 2006). No entanto, a caprinocultura sofre grandes perdas econômicas devido às verminoses, que dentre os fatores que a favorecem, estão o manejo, estado fisiológico, condições climáticas, lotação e nutrição (MATTOS; CASTRO, 2002).

O parasitismo por nematódeos gastrintestinais tem-se constituído em um dos principais fatores limitantes à exploração da caprinocultura, sendo um aspecto importante no manejo sanitário, pelo fato desses animais serem relativamente sensíveis a endoparasitas, principalmente os gastrintestinais, tais como *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus* sp, *Cooperia* sp, *Oesophagostomum columbianum*, *Trichuris* sp, *Cysticercus* sp e *Strongyloides papillosus*, os quais são responsáveis por significativas perdas econômicas, em decorrência da elevada taxa de mortalidade de animais e atraso no crescimento (COSTA JÚNIOR et al., 2005). Na região Oeste do Rio Grande do Norte os helmintos de maior prevalência são *Strongyloides* sp, seguidos por *Haemonchus* sp, *Trichostrongylus* sp, e, em menor escala *Oesophagostomum* sp (AHID et al., 2008).

A estacionalidade da incidência de helmintos é um sério problema para a produção de caprinos a pasto, sendo que os nematódeos são transmitidos de forma mais intensa entre meados do período chuvoso ao início do período seco, tendo como causa a presença de condições de temperatura e umidade ideais à sobrevivência dos parasitos nas pastagens, aumentando a intensidade de reinfecção nos animais nesse período (COSTA JÚNIOR et al., 2005).

O controle dos parasitos vem sendo realizado através do uso de anti-helmínticos pertencentes a diversos grupos químicos, na maioria das vezes, sem considerar os fatores epidemiológicos predominantes na região, os quais interferem diretamente na população

parasitária ambiental e, conseqüentemente, na infecção do rebanho (VIEIRA; CAVALCANTE, 1999).

Vários princípios ativos vêm sendo utilizados no tratamento de nematódeos de caprino os quais são classificados em quatro grandes grupos conforme seu mecanismo de ação, espectro de atividade e eficácia: Grupo I- Benzimidazóis e Pró-benzimidazóis; Grupo II- Imidazóis e Pirimidinas, Grupo III- Salicilanilidas e Substitutos nitrofenólicos; Grupo IV- Organofosforados; Grupo V – Lactonas macrocíclicas (MATTOS; CASTRO, 2002).

Em 1981 surgiu um grupo químico de anti-helmíntico como alternativa, as avermectinas, considerado até hoje, como meio potente para o controle desses parasitos. Entretanto, a resistência a ivermectina, a droga mais utilizada deste grupo, tem sido registrada em caprinos parasitados, principalmente por *Ostertagia circumcincta* e *Haemonchus contortus* em vários países (VARADY et al., 1993 ; TERRIL et al., 2001 ; GATONGI et al., 2003).

O estabelecimento da resistência é amplamente influenciado pelo tamanho e diversidade da população como também pela taxa de mutação do gene envolvido, sendo que o aparecimento de cepas de nematódeos resistentes a anti-helmínticos pode ser explicado pela teoria da evolução, que tem como ponto básico a seleção natural (MELO, 2005).

Diferentes esquemas de tratamento são utilizados a fim de reduzir ou eliminar os efeitos adversos do parasitismo. Dos esquemas de controle, o estratégico é o mais utilizado, o que consiste na aplicação de tratamentos estratégicos com um anti-helmíntico de alta eficácia, antes que ocorra um aumento significativo da população de parasitos em épocas do ano predeterminadas. Um dos grandes riscos deste controle refere-se à pequena ou nenhuma população de nematódeos em refúgio durante a época seca. Este fato aliado a utilização de tratamento anti-helmínticos nestes períodos possibilita que a resistência anti-helmíntica desenvolva-se rapidamente (SANGSTER, 2001).

Em virtude da importância do assunto e aliado ao fato que estar diretamente ligado ao fator econômico da região, este trabalho teve por objetivo detectar a ocorrência de resistência aos anti-helmínticos pertencentes ao grupo das lactonas macrocíclicas (ivermectina 1%) e benzimidazóis (albendazole 10%) em nematódeos gastrintestinais de caprinos no município de Mossoró-RN.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 IMPORTÂNCIA DAS HELMINTOSES GASTRINTESTINAIS PARA A CAPRINOCULTURA

O Brasil possui cerca de 10,31 milhões de cabeças de caprinos, sendo que a grande concentração está na região Nordeste que detém 93,0%. O parasitismo por nematódeos gastrintestinais tem-se constituído em um dos principais fatores limitantes à exploração da caprinocultura, sendo um aspecto importante no manejo sanitário, pelo fato desses animais serem relativamente sensíveis a endoparasitas (ANUALPEC, 2006).

Os caprinos do Nordeste brasileiro são parasitados por nematódeos gastrintestinais dos gêneros *Haemonchus* sp, *Trichostrongylus* sp, *Strongyloides* sp, *Cooperia* sp, *Bunostomum* sp, *Trichuris* sp, *Skrjabinema* sp e *Oesophagostomum* sp (VIEIRA et al., 1998). Desses gêneros de parasitos os de maior importância econômica são *Haemonchus* sp, *Trichostrongylus* sp, *Oesophagostomum* sp e *Strongylóides* sp (BRITO et al., 1996). O *Haemonchus* sp destaca-se em importância, visto que, além da sua alta prevalência no Brasil apresenta grande patogenicidade (AMARANTE, 2005).

De acordo com estudos realizados no Brasil os parasitos do gênero *Haemonchus* sp é o mais prevalente, tanto em ovinos quanto em caprinos, encontrado no estado do Ceará (MELO et al., 1998 ; BEVILAQUA ; MELO, 1999 ; VIEIRA ; CAVALCANTE, 1999), em Pernambuco (CHARLES et al., 1989 ; SANTOS et al., 1993;), na Bahia (BARRETO ; SILVA, 1999), na região sul do Brasil (RAMOS et al., 1999 ; FARIAS et al., 1997 ; CUNHA-FILHO et al., 1999), na América Latina (WALLER et al., 1996). Mundialmente *Haemonchus* sp é o gênero mais comum no Sul da África (BOOMKER et al., 1994); *Haemonchus contortus* na Malásia e Nigéria (FAKAE; CHIEJINA, 1995); *H. contortus*, *Trichostrongylus* sp e *Oesophagostomum* sp no Gâmbia e Paquistão (FRISTCHE et al., 1993) e *H. contortus* e *Oesophagostomum columbianum* na Mauritânia (JACQUIET et al., 1995).

O *H. contortus* apresenta alto grau de hematofagismo resultando na incapacidade do hospedeiro de compensar as perdas de sangue. O animal com elevado nível de infecção parasitária pode perder até 145 ml de sangue por dia, conseqüentemente, desenvolve um quadro de anemia grave, em um curto período de tempo (BOWMAN, 1995).

A infecção é diagnosticada através da contagem de ovos por gramas de fezes pela

técnica descrita por Gordon & Whitlock (1939) utilizando-se dois gramas de fezes de caprinos ou ovinos diluídos em 58 ml de solução hipersaturada de NaCl ou açúcar e cultura de larvas pela técnica descrita por Roberts & O'Sullivan (1950).

## 2.2 AGENTES ETIOLÓGICOS

### 2.2.1 *Haemonchus contortus* (RUDOLPHI, 1803)

Classificado no filo Nematelinto, Classe Nematoda; Superfamília Trichostrongyloidea; Genero *Haemonchus*; Espécie *Haemonchus contortus*, é um parasito que afeta ruminantes principalmente a espécie caprina. Morfologicamente possui cavidade bucal armada com uma lanceta. O macho apresenta um raio dorsal assimétrico em sua bolsa e espículos curtos e cuneiformes. O útero branco e repleto de ovos da fêmea se espirala em torno do intestino repleto de sangue, dando origem ao chamado 'efeito do poste de barbeiro'. A vulva localiza-se a aproximadamente  $\frac{1}{4}$  do comprimento do corpo antes da extremidade da cauda, a prevalência de diversas configurações das abas vulvares varia entre as espécies e subespécies (GEORGI, 1998).

Possui ciclo evolutivo direto. Os ovos são eliminados nas fezes e em condições favoráveis (18 a 26°C e 80 a 100% umidade) se desenvolvem no pasto em terceiro estágio infectante (L3) em aproximadamente 5 dias. Em condições frias o desenvolvimento pode ser retardado por semanas ou meses. A temperatura ótima para a sobrevivência das larvas é de 18 a 26°C (ONYIAH; ARSLAN, 2005). Em baixas temperaturas as larvas sobrevivem por longos períodos devido ao seu baixo metabolismo e reservas energéticas. A umidade é um fator importante para a sobrevivência da larva, em condições secas, tais como no semi-árido brasileiro, as larvas não sobrevivem. Após a ingestão e desencapsulamento no rumem, as larvas sofrem duas mudas. Exatamente antes da muda final desenvolvem a lanceta perfurante que lhes permite a obtenção de sangue dos vasos da mucosa do abomaso, local de fixação do parasito. Quando adulto, movem-se livremente na superfície da mucosa. O período pré-patente é de duas a três semanas (AROSEMENA et al., 1999).

Macroscopicamente, os adultos podem ser identificados devido a sua localização específica no abomaso e seu tamanho, que varia de 1,1 a 2,7 cm de comprimento.

Microscopicamente, o macho apresenta um lobo dorsal assimétrico e espículos em ganchos. Nas fêmeas, observam-se os ovários brancos enrolando-se em espiral ao redor do intestino repleto de sangue (LICHTENFELS et al., 1994). A fêmea apresenta três tipos de *flap* vulvar, lisa, botão e linguiforme, sendo o ultimo ainda classificado em A, B, C, D e I, dependendo do tipo de processo linguiforme (LE JAMBRE; WHITLOCK, 1968).

O quadro clínico em animais é anemia, em consequência dos hábitos alimentares (hematófagos) do parasita e da inoculação de substâncias anticoagulantes no local onde se fixam, provocando grandes perdas de sangue. Nestes animais são observados também edema submandibular e emagrecimento além de perturbações digestivas, como diarreia (FORTES, 2004).

### **2.2.2 *Trichostrongylus* sp (LOSS, 1905)**

Gênero tipo da família Trichostrongylidae, o *Trichostrongylus* possui entre seus representantes helmintos considerados de tamanho pequenos, capilariformes, ao qual possui em sua morfologia comprimento menor que 7mm, sem inflações cefálicas e virtualmente sem cápsula bucal; espículos curtos, torcidos e usualmente pontiagudos. Várias espécies deste helminto na forma adulta têm como localização o intestino delgado dos ruminantes (GEORGI, 1998).

O ciclo evolutivo possui uma fase pré-parasitária e parasitária. Após a cópula, a fêmea inicia a postura dos ovos que são eliminados segmentados com as fezes do hospedeiro, sendo que, em condições ideais de oxigênio, umidade há eclosão e liberação da larva de primeiro estágio (L1). Estas por sua vez, alimentam-se de bactérias e microrganismos existentes nas fezes, crescem e mudam posteriormente para L2 em seguida L3. Neste ultimo estágio são consideradas larvas infectantes (FORTES, 2004).

Freqüentemente assintomáticas, em grandes quantidade infecções causados por este parasito são capazes de produzir uma prolongada e debilitante diarreia aquosa, especialmente nos caprinos mal alimentados (GEORGI, 1998). Em níveis mais baixos de infecção, a inapetência e baixos índices de crescimento, acompanhados as vezes por fezes amolecidas, constituem a sintomatologia comum (URQUHART et al., 1998).

### **2.2.3 *Oesophagostomum* sp (MOLIN, 1861)**

Morfologicamente possuem boca anterior e cápsula bucal curta e cilíndrica. Orifício oral circundado por um anel, portador de papilas cefálicas, delimitado posteriormente por uma depressão. Coroa radiada formada por 2 séries de elementos, entretanto a externa pode faltar. O sulco cervical ventral, anterior ao orifício excretor, circunda o corpo até a face dorsal. Cutícula dilatada na região compreendida entre o anel oral e o sulco ventral, forma uma expansão cefálica. Asa cervical presente ou ausente. Pápulas cervicais presentes. A porção inicial do conduto esofágico às vezes apresenta-se dilatada e com lancetas. Macho com 2 espículos iguais e gubernáculo presente. Fêmea com vulva situada há pouca distância do anus. Larva infectante com células intestinais triangulares (FORTES, 2004).

Localizado em sua forma nodular adulta no intestino grosso e as larvas na parede do intestino delgado e grosso, são chamados normalmente de ‘vermes nodulares’, sendo que suas larvas parasitárias tendem a se encapsular devido a uma inflamação reativa um tanto excessiva, de parte do hospedeiro previamente sensibilizado (GEORGI, 1998). O período pré-patente de 40 dias (FORTES, 2004).

Os sinais clínicos em ruminantes e suínos estão usualmente associados aos estágios larvais na parede do intestino, e não aos vermes adultos no lúmen, tais como fezes aquosas, escuras e muito fétidas (GEORGI, 1998). Também podem ser encontradas fezes com pus e sangue, como também notável perda de peso e emagrecimento progressivo (FORTES, 2004).

## **2.3 DROGAS ANTI-HELMÍNTICAS**

### **2.3.1 Benzimidazóis**

#### **2.3.1.1 Mecanismo de ação**

A partir dos anos 60 e 70 várias pesquisas promoveram o desenvolvimento de uma série de anti-helmínticos da família dos benzimidazóis (albendazole, febendazol, mebendazol,

oxfendazol, oxibendazol e outros). O albendazole é uma droga classificada no grupo dos benzimidazóis que tem como mecanismo de ação ao se ligar a tubulina, uma proteína de peso molecular 25.000 dos helmínticos, o qual inibe a polimerização dos microtúbulos, gerando a perda de função em várias partes da célula (MARTIN, 1997 ; MOLENTO, 2004). Desta forma, ocorre uma interrupção do equilíbrio tubulina/microtúbulo, levando a uma cascata de mudanças bioquímicas e fisiológicas que podem ser diretas ou indiretas resultando na perda da homeostasia celular levando a morte o nematódeo (LACEY, 1988). Uma outra ação desta droga é que pode inibir a enzima fumarato redutase no transporte de glicose, alterando os mecanismos energéticos do parasito (LANUSSE, 1996).

### 2.3.1.2 Mecanismo de resistência

Os mecanismos de resistência podem ser específicos ou inespecíficos. Os mecanismos específicos estão associados à ação da droga anti-helmíntica, enquanto os inespecíficos referem-se as alterações no receptor da droga ou na modulação da concentração do fármaco (WOLSTENHOLME et al., 2004).

Sabendo que microtúbulos são organelas citoplasmáticas que participam de importantes processo tais como a formação do citoesqueleto celular, movimentação das partículas celulares e formação do fuso mitótico durante a divisão celular (MARTIN, 1997), a resistência aos benzimidazóis tem sido associada com modificações relacionadas a tubulina, proteína que compõem os microtúbulos, na qual moléculas do fármaco ligam-se a esta, alterando o equilíbrio tubulina/microtúbulo. Assim os parasitos resistentes caracterizam-se pela diminuição dos sítios de alta afinidade à droga nas subunidades protéicas dos microtúbulos (GUTTERIDGE, 1993).

Em nematódeos gastrintestinais de caprinos, pode-se verificar e agrupar a existência de três teorias as quais explicam o aparecimento de alelos que codificam a resistência aos benzimidazóis. A primeira seria as migrações e fluxo gênico, onde as migrações induzem diferentes frequências gênicas e o fluxo gênico atua como fixador destes genes ao conjunto gênico da nova geração. Na segunda, os alelos que codificam resistência estão presentes na população por um longo período como um alelo raro, esta é uma das explicações para a grande prevalência da resistência aos benzimidazóis. A última seria a de mutações espontâneas (MELO, 2001).

Estudos de populações de *Haemonchus contortus* resistente e sensível aos benzimidazóis indicaram a existência de diferenças específicas de DNA genômico destas

populações (ROOS et al., 1990). Kwa et al. (1994) demonstraram que a resistência aos benzimidazóis envolve uma mutação no aminoácido 200 e no 167 (SILVESTRE; CABARET, 2002) (Fenilalanina/Tirosina) do gene isotipo 1  $\beta$ -tubulina, que parece ser o maior implicado no mecanismo da resistência anti-helmíntica aos benzimidazóis (SAMSON H.; BLACKHALL, 2005).

### 2.3.2 Lactonas Macrocíclicas

#### 2.3.2.1 Mecanismo de ação

A partir da década de 80 criou-se a ivermectina que atua tanto em ectoparasitos como endoparasitos, este por sua vez, é pertencente de um novo grupo, denominado lactona macrocíclica (avermectinas). Os fármacos pertencentes a este grupo são ativos contra adultos, estádios imaturos e larvas hipobióticas o qual causam paralisia deletéria ao abrir os canais de cloro com portão glutamato somando-se ainda a supressão dos processos reprodutivos dos parasitos. No entanto, sugere-se que a interrupção da ingestão de alimentos e morte do nematódeos é a real ação nematocida desse composto (MELO, 2001).

As lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas) são derivados químicos de microrganismos do solo. A avermectina inclui a ivermectina, já a milbemicina inclui a moxidectina. Seu mecanismo de atuação se dá pela conjugação do receptor de canal de cloreto com porta de glutamato nas células nervosas dos nematódeos, fazendo com que o canal se abra permitindo a entrada de íons de cloreto que levam a paralisia flácida (AIELLO ; MAYS, 2001).

#### 2.3.2.2 Mecanismo de resistência

Um dos modos de ação da ivermectina é a inibição da bomba faríngea (KOHLENER, 2001) e que existem associações entre alelos que codificam o canal cloro com portão glutamato com a resistência às lactonas macrocíclicas em *H. contortus* (BLACKHALL et al.,

1998). Pode-se verificar que, entre estes, existem diferenças entre cepas resistentes e sensíveis a ivermectina, indicando que a resistência pode estar associada a mudança fisiológica no sítio de ligação desta droga no músculo faríngeo (SANGSTER ; GILL, 1999).

Diversas pesquisas moleculares demonstraram que uma proteína transmembranária que atua no transporte de composto, incluindo drogas através das membranas celulares, estaria diretamente ligada ao mecanismo de desenvolvimento da resistência, seria a glicoproteína-P. Possivelmente a glicoproteína-P e os canais de cloro foram os locais selecionados após tratamentos sequenciais os quais são responsáveis pela produção de cepas resistentes a ivermectina (MOLENTO, 2004).

## 2.4 RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA

A Resistência Anti-helmíntica (R.A.) é um fenômeno pelo qual alguns organismos de uma população são capazes de sobreviver após constante utilização de um composto químico (MOLENTO, 2004). A resistência dos nematódeos gastrintestinais de caprinos aos anti-helmínticos foi descrito inicialmente no Texas - Estados Unidos (THEODORIDES et al., 1970), posteriormente, na Nova Zelândia (KETTLE et al., 1983) e França (KERBOUEF; HUBERT, 1985). No Brasil a primeira suspeita de nematódeos gastrintestinais de caprinos resistentes aos anti-helmínticos foi descrito por Vieira (1986) no estado do Ceará. Estudos posteriormente indicaram R.A. de caprinos em Pernambuco (CHARLES et al., 1989 ; SANTOS et al., 1993) e na Bahia (BARRETO; SILVA, 1999). No Ceará, outros relatos de R.A. em caprinos utilizando oxfendazol e levamisol (VIEIRA; CAVALCANTE, 1999) demonstram que esse problema está se disseminando.

### 2.4.1 Histórico da resistência aos benzimidazóis em caprinos

Em decorrência do processo evolutivo presente nas populações parasitárias, existe uma vasta diversidade genética, na qual organismos mais aptos sobrevivem a determinados desafios, a qual denomina-se seleção natural. Ao iniciar a utilização de um composto químico, se estará iniciando também um processo de seleção dentro de uma determinada população

(MOLENTO, 2004). No Nordeste suspeitou-se de nematóides resistentes em caprinos no Ceará (VIEIRA, 1986 ; VIEIRA; CAVALCANTE, 1999; MELO, 2001, MELO et al., 2003). Em estudos posteriores foi diagnosticada também em Pernambuco, Bahia e Alagoas (CHARLES et al., 1989; BARRETO; SILVA, 1999; BARRETO et al., 2002; BISPO et al., 2002).

#### **2.4.2 Histórico da resistência as lactonas macrocíclicas**

O primeiro relato de nematóides resistentes a ivermectina foi no estado do Rio Grande do Sul (ECHEVARRIA; TRINDADE, 1989). No nordeste brasileiro, existem relatos de baixa eficácia da ivermectina, sendo detectado no estado da Bahia (BARRETO; SILVA, 1999), no estado o Ceará (MELO et al., 1998 ; MELO et al., 2003). A resistência está presente também no estado de Alagoas (AHID et al., 2007).

#### **2.4.3 Estabelecimento da resistência anti-helmíntica**

A R.A. de parasitos em caprinos está amplamente difundida (MOLENTO, 2004). Esta por sua vez apresenta três fases: estabelecimento, desenvolvimento e dispersão, na qual o estabelecimento é influenciado pelo tamanho, diversidade da população e taxa de mutação do gene envolvido (SUTHERST; COMINS, 1979); Desenvolvimento, devido ao uso freqüente e continuado de uma mesma base farmacológica destinada ao controle dos parasitos (WALLER, 1994; PRICHARD, 1990) e dispersão dos genes na população, que é realizada através da migração e fluxo gênico (HUMBERT et al., 2001).

De acordo com Melo et al. (1998) a R.A. é agravada pela freqüência de tratamentos anti-helmínticos e pela rotação rápida de princípio ativo. A utilização de medicamentos de longa persistência e aquisição de animais contaminados devem ser considerada como causas predisponentes ao aparecimento da R.A. (MOLENTO, 2004). O processo de seleção dos indivíduos resistentes em uma população de parasitas ocorre de maneira gradativa e, caso não diagnosticada precocemente, somente será detectada quando forem observados alguns sinais

clínicos nos animais. Quando são envolvidas duas drogas de grupos distintos este fenômeno é chamado de resistência cruzada (MOLENTO, 2004).

## **2.4.4 Diagnóstico da resistência anti-helmíntica**

### *2.4.4.1 Testes in vivo*

Os testes *in vivo* são largamente utilizados para monitorar a resistência em nematóides. Porém em sua maioria se caracterizam pela baixa qualidade devido à variação interanimal (CRAVEN et al., 1999). Neste tipo de teste há a necessidade de se estudar três aspectos fundamentais da farmacologia da droga: o papel da farmacodinâmica no hospedeiro, a interação do parasito e o hospedeiro e a farmacologia bioquímica da droga, ou seu modo de ação (LACEY, 1988).

#### *2.4.4.1.1 Teste controlado*

A eficácia do anti-helmíntico é determinada pela comparação da população de parasitos no grupo tratado com a do grupo não tratado. Este teste é o método mais confiável para avaliar a atividade anti-helmíntica. Animais parasitados são aleatoriamente separados em medicados e não medicados. Após a dosificação dos animais do grupo medicado é dado um intervalo entre o tratamento e o sacrifício dos animais. Estes por sua vez, são necropsiados e a carga parasitária é identificada e contada. Os adultos são diferenciados dos estágios larvais (WOOD et al., 1995).

#### *2.4.4.1.2 Teste de redução na contagem de ovos nas fezes*

Animais parasitados são distribuídos aleatoriamente em dois grupos, um grupo que sofrerá a ação de anti-helmíntico (tratado) e outro não (controle), utilizando-se no mínimo dez

animais para cada grupo testado. As contagens de ovos de nematódeos nas fezes seriam avaliados tanto antes como depois (10 a 14) do tratamento o qual compara-se o percentual de redução na eliminação de ovos nas fezes nos dois grupos (COLES et al., 1992). O diagnóstico será positivo para ‘resistência’ quando uma determinada droga que apresentava redução acima de 99% da carga parasitária apresentar redução menor do que 95% contra determinado organismo após certo período de tempo (MOLENTO, 2004).

Apesar de ser largamente utilizado para monitorar resistência em nematódeos caracteriza-se por baixa qualidade, pois nem sempre existe uma boa correlação entre a oviposição e o número de parasitos adultos no hospedeiro, com exceção do nematóide *Haemonchus contortus* devido a sua alta prolificidade (TAYLOR et al., 2002).

#### 2.4.4.2 Testes *in vitro*

A maioria dos testes *in vitro* é de fácil execução e aplicação, além de poder ser realizado em larga escala (O’GRADY; KOTZE, 2004). Dentre os testes *in vitro*, o mais utilizado é eclosão de ovos (CRAVEN et al., 1999).

##### 2.4.4.2.1 Teste de eclosão de ovos

É baseado na atividade ovicida do fármaco servindo de modelo para o desenvolvimento de outros testes *in vitro*. O tiabendazol é o composto padrão classicamente utilizado por ser mais solúvel que os demais compostos benzimidazóis. Realiza-se a incubação dos ovos em soluções contendo o anti-helmíntico em diferentes concentrações finais que variam de 0 a 2µg/mL. Ao final de 48 horas, realiza-se a leitura do teste, classificando os achados em ovos ou larvas. Quando a DE50 (dose efetiva para inibir 50% da eclosão de ovos) for superior ou igual a 0,1µg/mL considera-se a presença de resistência na população de nematóides testada. Este teste é indicado pela World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) para detectar resistência aos benzimidazóis (COLES et al., 1992).

#### 2.4.4.2.2 Teste genético

A utilização de técnicas moleculares para o diagnóstico de nematódeos resistentes aos anti-helmínticos está restrita aos benzimidazóis (TAYLOR et al., 2002). Estas técnicas oferecem vantagens no diagnóstico pelo fato de serem altamente específicas, sensíveis, utilizam pequena quantidade de DNA (SANGSTER et al., 2002).

A resistência aos benzimidazóis é diagnosticada utilizando-se a amplificação do fragmento do isotipo 1 da  $\beta$ -tubulina. Emprega-se para isto a Reação em Cadeia pela Polimerase Alelo Específica (AS-PCR) para detectar esta mutação em nematódeos adultos de *Haemonchus contortus* (KWA et al., 1994). Esta ferramenta molecular pode estimar cada genótipo (RR: homozigoto resistente ; RS: heterozigoto; e SS: homozigoto sensível). Desta forma o nível de resistência aos benzimidazóis numa população de nematóides pode ser definida pela proporção de homozigotos mutantes (rr) (HUMBERT et al., 2001). A presença do aminoácido fenilalanina ou tirosina no posição 200 do gene da  $\beta$ -tubulina, caracteriza a cepa sensível e resistente aos benzimidazóis, respectivamente (ELARD et al., 1999).

#### 2.4.5 Controle da resistência

Atualmente a principal forma de controle parasitário de caprinos baseia-se no uso constante de compostos antiparasitários pertencentes a diversos grupos químicos, na maioria das vezes, administrados sem levar em consideração os fatores epidemiológicos da região, os quais interferem diretamente na população parasitária ambiental e, conseqüentemente, na reinfecção do rebanho. A maioria dos produtores não adota o esquema de vermifugação estratégico, nem realiza anualmente, de forma racional, a alternância dos grupos químicos utilizados; com isso, os endoparasitos rapidamente desenvolvem resistência às drogas disponíveis no mercado (MOLENTO, 2004). A possibilidade de integrar outras formas de controle tem o objetivo de reduzir o número de larvas infectantes na pastagem e o número de tratamentos antiparasitários e ainda diminuir o grau de infecção parasitária nos animais (MOLENTO, 2005).

Além de diversas medidas para o controle da resistência, o fenômeno refugia ou estoque de larvas influencia diretamente na diluição e atenuação da mesma, pois é a

quantidade da população de nematódeos em estágio de vida livre que permanecem na pastagem sem sofrer a ação do anti-helmíntico, permanecendo com caráter susceptível. Sabendo que o aparecimento da R.A. está intimamente ligado ao sucesso da progênie que sobreviveu ao tratamento, ao acasalarem com as larvas em refugio podem contribuir para diluição dos genes que codificam resistência nas próximas gerações. Esta é fundamental para a manutenção da eficácia das drogas retardando o processo de seleção (MOLENTO, 2004).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Detectar a ocorrência de resistência aos anti-helmínticos em nematódeos gastrintestinais de caprinos no município de Mossoró-RN.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- a) Detectar a ocorrência de resistência anti-helmíntica a albendazole em caprinos;
- b) Detectar a ocorrência de resistência anti-helmíntica a ivermectina em caprinos;
- c) Determinar o perfil de fazendas com presença de resistência ao albendazole e ivermectina;
- d) Determinar o perfil epidemiológico de nematódeos gastrintestinais na região.
- e) Detectar qual o nematódeo mais prevalente

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 LOCAL DE ESTUDO

Durante o período de janeiro a novembro de 2008 o experimento foi conduzido em explorações tradicionais do sistema produtivo de caprinos no município de Mossoró-RN, onde estão concentrados os maiores efetivos do Rio Grande do Norte (Fig. 1).



Figura 2 - Mapa do Estado do Rio Grande do Norte dividido por Mesorregiões (PORTALBRASIL, 2006)

### 4.2 PROPRIEDADES

A escolha das propriedades foi feita por método de amostragem aleatória e as análises laboratoriais foram enviadas e processadas no Laboratório de Parasitologia Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró-RN (Fig. 2).



Figura 2. A, B- Laboratório de Parasitologia Animal da UFERSA

Foram visitadas no total 30 propriedades rurais (Fig. 3), cadastradas junto aos programas assistencialistas do Instituto de Assistência Técnica e Extensão Rural do RN (EMATER-RN) e junto às Associações organizadas de criadores de caprinos no estado do Rio Grande do Norte, com o objetivo de coletar fezes e obtenção de informações sobre os métodos antiparasitários usados através do uso de questionários (Apêndice A).



Figura 3. A, B- Propriedades rurais de caprinos no município de Mossoró-RN

#### 4.3 PRINCÍPIOS ATIVOS

Para o experimento foram utilizados dois grupos de medicamentos pertencentes aos benzimidazóis (albendazole) e lactonas (ivermectina). Após firmada parceria com a empresa produtora de medicamentos para uso veterinário, a BIOFARM-Tecnologia em veterinária, forneceu os vermífugos comercialmente conhecidos como Biozen e Biomectina, que fazem parte dos princípios ativos citados anteriormente.

#### 4.4 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

A seleção e inclusão dos animais no experimento obedeceram aos seguintes critérios: diagnóstico positivo para helmintos gastrintestinais através da contagem do número de ovos por grama de fezes (OPG); animais que não tinham sido tratados com qualquer tipo de droga anti-helmíntica por um período mínimo de 30 dias.

Em cada propriedade, foram selecionados 45 animais da espécie caprina, de ambos os sexos, jovens apresentando primeira e segunda muda dentária, marcados por meio de brincos e/ou colares, em seguida distribuídos aleatoriamente por rebanho de caprinos em três grupos de 15 animais cada: O Grupo I recebeu tratamento com albendazole a 10%; O Grupo II, ivermectina e Grupo III, o controle não recebeu o tratamento convencional.



Figura 4. A, B- Caprino jovem marcado com colar

#### 4.5 POSOLOGIA NOS TRATAMENTOS

As doses utilizadas seguiram as recomendadas pelos fabricantes. O Grupo I foi tratado com anti-helmíntico à base de albendazole, administrado oralmente, na dose 10mg/Kg; o Grupo II foi tratado com anti-helmíntico à base de ivermectina, administrado por via subcutânea, na dose 0,2mg/Kg.

#### 4.6 AMOSTRAS FECAIS

De cada animal hospedeiro (caprino), naturalmente infectado por nematódeos gastrintestinais, foram coletadas amostras fecais diretamente da ampola retal, identificadas em sacos plásticos e mantidas sob refrigeração até o processamento da determinação do número de ovos por grama de fezes e obtenção das larvas. As coletas foram feitas no dia do tratamento e 10 dias pós tratamento.



Figura 5. A- Coleta de fezes em caprino diretamente da ampola retal; B- Acondicionamento da amostra coletada em sacos plásticos

#### 4.7 AQUISIÇÃO DAS CORDENADAS GEOGRAFICAS DAS PROPRIEDADES

Cada propriedade visitada foi marcada geograficamente por uso de GPS e a estas, eleita uma numeração as quais foram correspondentes as coordenadas geográficas adquiridas (Fig. 6).



Figura 6. A- GPS, Garmin, modelo Etrex H; B- Aquisição das coordenadas geográficas por uso de GPS

#### 4.8 EXAMES PARASITOLÓGICOS

Das amostras coletadas, foram retiradas dois gramas de fezes para a análise quantitativa, realizada pela contagem de ovos por grama de fezes (OPG), técnica de Gordon & Whitlock (1939). Para recuperação de larvas infectantes, foi utilizada a técnica de coprocultura quantitativa descrita por Ueno (1995), e as larvas foram identificadas de acordo com as características descritas por Keith (1953). De cada grupo experimental foram coletadas e analisadas 100 larvas de terceiro estágio (L3) obtidas das culturas de cada grupo estabelecido em cada propriedade.

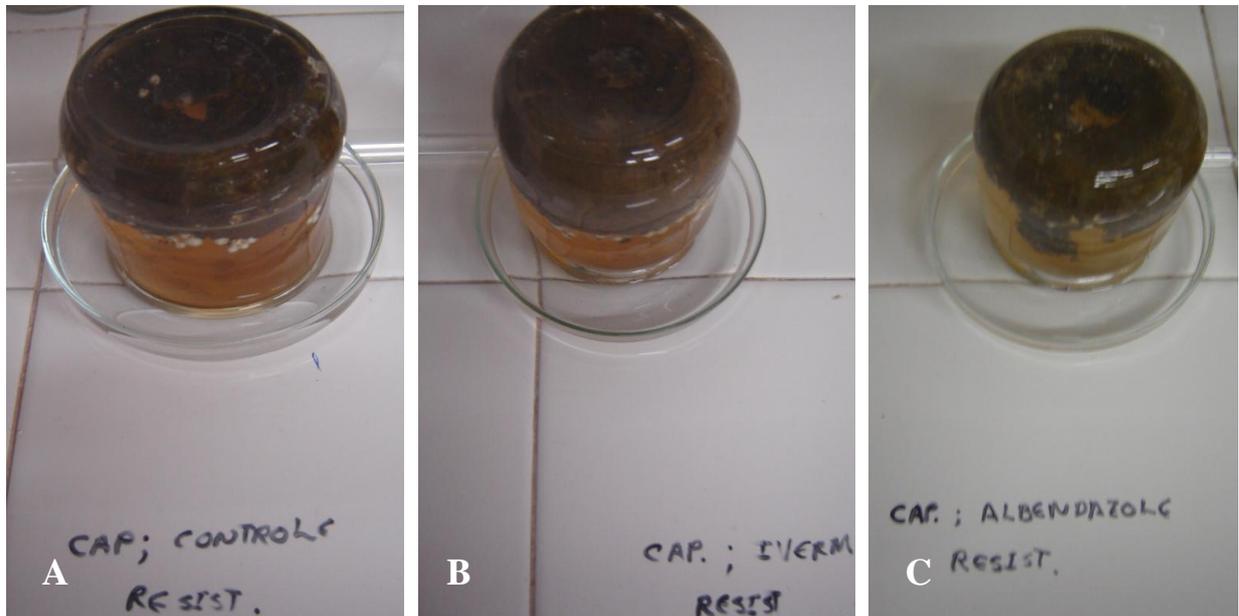


Figura 7. A, B,C- Extração de larvas da coprocultura do tratamento controle, ivermectina e albendazole

#### 4.9 TESTE DE REDUÇÃO DA CONTAGEM DE OVOS POR GRAMA DE FEZES

Para o teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes (RCOF) tomou-se como dados, os resultados obtidos do exame de OPG, a qual fez-se as médias aritméticas do número de ovos nas fezes, para cada grupo tratado (OPGt), comparadas com as médias contadas no grupo controle (OPGc) determinada pela fórmula descrita por Coles et al., (1992):

$$\text{RCOF} = [ 1 - ( \text{OPGt} / \text{OPGc} ) ] \times 100$$

Em que:

RCOF= Teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes

OPGt= Média do número de ovos por grama de fezes do grupo de animais tratados.

OPGc = Média do número de ovos por grama de fezes do grupo controle

O resultado é positivo para resistência se a percentagem de redução da contagem de ovos for inferior a 95% e se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% for menor do

que 90%. De acordo com Prichard et al. (1980) e Edwards et al. (1986), considera-se resistência quando o porcentual de redução do OPG, 10 dias após o tratamento, for inferior a 90%.

#### 4.10 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram analisados pelo programa estatístico RESO (1989) (Fig. 8) o qual obedece às instruções WAAVP (COLES et al., 1992).

```
'RESO' - FAECAL EGG COUNT REDUCTION TEST (FECRT) ANALYSIS PROGRAM
        ( Version 2.01   Revised 12-11-93 )

Authors : Leo Wursthorn and Paul Martin
          CSIRO, Animal Health Research Laboratory
          Private Bag No 1
          PARKVILLE, 3052 ,      Ph (03) 342-9700
                                   Fax (03) 347-4042

Copyright (C) 1990 CSIRO, Division of Animal Health.
Sponsor : Syntex SPECNEL

NOTES: This program calculates the percentage efficiency of faecal
eggcount reduction tests (FECRT).

The procedures are published in :
'Anthelmintic Resistance' Report of the Working Party for
the Animal Health Committee of the SCA. 1989.
< Available from : CSIRO Bookshop,
314 Albert St,
East Melbourne VIC 3002.   Cost $10.00 >

Press 'Enter' to continue !
```

Figura 8. Tela inicial do programa estatístico RESO (1989)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao se comparar o desempenho dos medicamentos ivermectina e albendazole no controle das espécies de endoparasitas específico para caprinos utilizados nas propriedades, de acordo com os critérios estabelecidos pelo programa RESO, a ivermectina apresentou menor resistência ao se comparar com o albendazole. Das 30 propriedades estudadas, ao se analisar o percentual individual de *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus* sp, obteve-se como resultados:

Em relação ao *H. contortus*, o percentual de população de helmintos resistentes frente ao albendazole atingiu 90% das propriedades estudadas, enquanto que, a ivermectina apenas em 36,6% (Tab. 1), resultados estes que se assemelham aos encontrados por Melo et al. (2003).

Tabela 1- Prevalência (%) de *H. contortus* em caprinos, resistentes ao albendazole e ivermectina em propriedade do município de Mossoró-RN, segundo classificações RESO.

<i>H. contortus</i>	Classificação RESO	
	Sensível (%)	Resistente (%)
Anti-helmínticos		
Ivermectina	19 (63,4)	11 (36,6)
Albendazole	03 (10,0)	27 (90,0)

O *H. contortus* foi também o helminto mais prevalente, sendo encontrado em todos os grupos tratados. Resultados similares foram encontrados por Vieira & Cavalcante (1999) e Barreto et al. (2002) no Nordeste brasileiro, Mattos et al. (2000) no Rio Grande do Sul. Mattos et al. (2003) ao analisar a sensibilidade dos nematódeos gastrintestinais de caprinos a ivermectina na região da Grande Porto Alegre, verificou que o *H. contortus* foi o helminto mais prevalente, representando um percentual de 96% da população encontrada no grupo controle.

Em relação ao *Trichostrongylus* sp, a prevalência foi 70% nas propriedades estudadas. O percentual de população de helmintos resistentes atingiu para o tratamento ivermectina, a percentagem de resistência em 33,3% das propriedades. No tratamento albendazole, 42,8% (Tab. 2).

Tabela 2- Prevalência (%) de *Trichostrongylus* sp em caprinos, resistentes ao albendazole e ivermectina em propriedade do município de Mossoró-RN, segundo classificações RESO.

<i>Trichostrongylus</i> sp	Classificação RESO		
	Sensível (%)	Resistente(%)	*Não presentes
Anti-helmínticos			
Ivermectina	14 (66,7)	07 (33,3)	09
Albendazole	12(57,2)	09 (42,8)	09

\*Propriedades que não foram encontrados *Trichostrongylus* sp

O percentual de helmintos resistentes para os dois princípios ativos é alto e torna-se alarmante ao analisar o percentual de nematódeos que possuem resistência ao albendazole, que atinge um percentual de 90% das propriedades (Tab. 3). Resultados semelhantes referem à resistência de nematódeos de caprinos, frente aos benzimidazóis, foram obtidos por Theodorides et al. (1970), Andersen ; Chistofferson (1973) e McGregor et al. (1980). Melo et. al. (2003), ao conduzir um experimento utilizando 25 criações de ovinos e caprinos localizadas no estado do Ceará, das criações de caprinos visitadas 87,5% apresentaram nematódeos resistentes aos benzimidazóis e 37,5% a ivermectina.

Tabela 3- Rebanhos caprinos do município de Mossoró-RN com presença de resistência anti-helmíntica ao albendazole e a ivermectina.

Anti-helmínticos	Propriedades	
	Sensível(%)	Resistente(%)
Ivermectina	17 (56,7)	13 (43,3)
Albendazole	3 (10,0)	27 (90,0)

Em ordem de resistência observou-se que o a espécie *H. contortus* foi a que obteve maior índice de resistência, seguida pelos gêneros *Trichostrongylus* sp e *Oesophagostomun* sp (Tab. 4), resultados estes que estão de acordo com os encontrado por Melo et al. (2003). Os resultados do presente trabalho não divergem dos encontrados por Mattos et al. (2003) a qual encontrou *Haemonchus* sp, *Trichostrongylus* sp, *Ostertagia* sp, uma vez que no Nordeste não tem *Ostertagia* sp no Município de Mossoró-RN.

Tabela 4 - Prevalência de nematódeos de caprinos resistentes a ivermectina e ao albendazole.

Nematódeo	Droga anti-helmíntica	
	Ivermectina	Albendazole
	Nº de Propriedades (%)	Nº de Propriedades (%)
<i>Haemonchus contortus</i>	11 (36,6)	27 (90,0)
<i>Trichostrongylus</i> sp	07 (33,3)	09 (42,8)
<i>Oesophagostomun</i> sp	01 (6,6)	03 (20,0)

A redução na contagem de ovos nas fezes (RCOF) após o tratamento com ivermectina e albendazole, variou entre 43% a 100% e 29% a 100%, respectivamente (Tab. 5). O percentual de redução diverge do encontrado por Melo et al. (2003) sendo que, ao avaliar o percentual de RCOF obtiveram como resultado uma variação de 60 a 100% e 2 a 96% para ivermectina e benzimidazol, respectivamente. Resultados similares foram encontrados por Mattos et al. (2003), ao testar a ivermectina na região sul do Brasil. Já Barreto & Silva (1999), ao avaliarem no estado da Bahia o RCOF para albendazole após 10 dias de tratamento, obtiveram a percentagem de 79,31%. Em Porto Alegre, Mattos et al. (2004), verificaram a eficácia da ivermectina em 42,10 % aos 14 dias pós-tratamento. Vieira & Cavalcante (1999) ao realizar em um experimento utilizando drogas anti-helmínticas derivadas dos benzimidazóis e imizóis, por meio do RCOF, verificou que de 34 rebanhos caprinos no estado do Ceará, os nematódeos gastrintestinais estavam resistentes em 17,6% ao oxfendazole (derivado do benzimidazol), 20,6% ao levamisole e 35,3% apresentaram resistência múltipla a ambos os grupos químicos avaliados.

Tabela 5 - Redução na contagem de ovos nas fezes (RCOF) de caprinos tratados com ivermectina e albendazole após 10 dias pós-vermifugação.

Propriedade	Controle		Ivermectina		Albendazole	
	OPG médio*	OPG médio*	RCOF (%)	OPG médio*	RCOF (%)	
1	910	120	87	180	80	
2	1740	150	91	360	79	
3	650	50	92	70	89	
4	520	0	100	30	94	
5	920	20	98	250	73	
6	830	130	84	310	63	
7	1660	630	62	700	58	
8	2210	40	98	630	91	
9	850	110	87	190	78	
10	1210	520	57	300	75	
11	2150	110	95	940	56	
12	2330	230	90	940	60	
13	1542	25	98	417	73	
14	2100	30	99	1110	47	
15	700	100	86	220	69	
16	717	408	43	292	59	
17	785	123	84	292	63	
18	709	309	56	345	51	
19	564	45	92	400	29	
20	520	0	100	30	94	
21	900	0	100	464	48	
22	610	0	100	230	62	
23	330	0	100	40	88	
24	690	0	100	10	99	
25	720	0	100	190	74	
26	550	0	100	60	89	
27	733	13	98	73	90	
28	1080	20	98	400	63	
29	575	8	99	25	96	
30	2980	10	100	0	100	

\* Média aritmética do número de ovos por grama de fezes dos animais de cada grupo.

Os resultados obtidos com a cultura de larvas demonstraram que 100% das infecções helmínticas de caprinos eram por helmintos da superfamília *Trichostrongyloidea* e *Rhabdiasoidea*. Os nematódeos encontrados foram *Haemonchus. contortus*, *Strongyloides* sp, *Trichostrongylus* sp e *Oesophagostomun* sp (Tab. 6), que estão de acordo com resultados encontrados por Ahid et al. 2008 ao avaliar os parasitos gastrintestinais de caprinos da região

oeste do Rio Grande do Norte. A identificação das larvas infectantes mostrou que os nematódeos sobreviventes às medicações testadas foram principalmente *Haemonchus contortus*, seguido pelo *Strongyloides* sp. Resultados que concordam com os encontrados por Ahid et al. (2007) em pesquisas feita em caprinos da zona da mata em Alagoas.

Tabela 6 - Composição da cultura de larvas, após 10 dias da administração dos tratamentos, em caprinos nas propriedades estudadas.

Propriedades	Tratamentos											
	Controle (%)				Ivermectina (%)				Albendazole(%)			
	H.	T.	O.	S.	H.	T.	O.	S.	H.	T.	O.	S.
1	28	0	4	68	10	0	0	90	35	0	1	64
2	43	0	25	32	9	1	0	90	36	1	0	63
3	44	22	0	34	55	45	0	0	37	11	0	52
4	12	2	0	86	2	0	0	98	20	0	0	80
5	60	1	5	34	30	0	0	70	45	0	0	55
6	92	2	6	0	31	68	0	1	91	7	1	1
7	13	4	15	68	78	0	0	22	41	2	5	52
8	10	3	0	87	92	8	0	0	24	5	0	71
9	50	2	2	46	78	1	0	21	58	0	0	42
10	59	9	2	30	80	12	2	6	60	0	0	40
11	57	2	0	41	51	1	0	38	59	0	0	41
12	58	1	0	41	74	1	0	25	59	0	0	41
13	66	2	6	26	45	2	0	53	35	0	0	65
14	38	1	6	55	17	0	0	83	41	1	2	52
15	79	5	0	16	90	2	0	90	97	3	0	0
16	16	0	0	84	24	1	0	75	16	4	0	80
17	55	0	0	45	100	0	0	0	35	1	0	64
18	24	2	0	74	14	0	0	86	36	6	0	58
19	55	7	1	37	56	4	0	40	72	5	8	20
20	28	0	0	72	2	0	0	98	6	0	0	94
21	30	0	16	54	20	3	5	72	15	1	4	80
22	30	0	8	62	38	0	0	62	23	0	0	77
23	91	0	0	9	1	0	0	99	100	0	0	0
24	81	2	5	12	20	1	0	79	56	0	0	44
25	89	11	0	0	99	1	0	0	97	3	0	0
26	65	10	5	20	71	14	1	4	98	2	0	0
27	86	14	0	10	30	0	0	70	37	0	0	63
28	93	7	0	0	100	0	0	0	96	4	0	0
29	59	1	2	38	62	6	0	32	90	0	0	10
30	97	0	3	0	94	4	1	1	68	1	1	30

H. = *H. contortus* ; T. = *Trichostrongylus* sp; O. = *Oesophagostomum* sp; S.= *Strongyloides* sp

No presente trabalho as coordenadas geográficas de cada propriedade no município de Mossoró-RN (Tab. 7) demonstraram que dentre 30 propriedades marcadas por GPS (Fig. 9), houve nematódeos resistentes, que para o albendazole, a resistência ao medicamento encontra-se largamente distribuída por todo município, concentrando-se principalmente nas regiões oeste da cidade de Mossoró-RN (Fig. 10).

Tabela 7 – Coordenadas geografica via satélite das 30 propriedades visitadas.

Propriedades	Coordenadas	Propriedades	Coordenadas
1	S5.39998 W37.22451	16	S5.02743 W37.31698
2	S5.36225 W37.26400	17	S5.43615 W37.19981
3	S5.08793 W37.27585	18	S5.22715 W37.38785
4	S5.21180 W37.44444	19	S4.93007 W37.31671
5	S5.20653 W37.44746	20	S5.08889 W37.34192
6	S5.21079 W37.44513	21	S5.11494 W37.15999
7	S5.20655 W37.44748	22	S5.11547 W37.22690
8	S5.20725 W37.44717	23	S5.35315 W37.20858
9	S5.20922 W37.44695	24	S5.42394 W37.78753
10	S5.12480 W37.29022	25	S5.11960 W37.35032
11	S5.31344 W37.16932	26	S5.30678 W37.42174
12	S5.31518 W37.18233	27	S5.01919 W37.16245
13	S5.21105 W37.44497	28	S5.10854 W37.53341
14	S5.25670 W37.24236	29	S5.30430 W37.41069
15	S5.09899 W37.51077	30	S5.48784 W37.76234



Figura 9 - Vista aérea do município de Mossoró-RN na altitude de 73,6 Km. Pontos verdes sinalizando as 30 propriedades visitadas



Figura 10- Vista aérea do município de Mossoró-RN na altitude de 73,6 Km. Pontos brancos sinalizando as 27 propriedades resistentes ao albendazole

A resistência a ivermectina está distribuída no município de Mossoró-RN, mas em menor proporção ao se comparar com o albendazole. A distribuição geográfica das 13 propriedades resistentes a ivermectina evidenciou-se uma concentração principalmente nas regiões oeste e sudeste da cidade de Mossoró-RN (Fig. 11).



Figura 11- Vista aérea do município de Mossoró-RN na altitude de 73,6 Km. Pontos vermelhos sinalizando as 13 propriedades resistentes a ivermectina

Em todas as propriedades que continham nematódeos resistentes a ivermectina, 100% destas estavam resistentes ao albendazole simultaneamente.

A análise dos 30 questionários revelou que os anti-helmínticos mais usados pertenciam aos grupos dos benzimidazóis e avermectinas, e em menor escala os imidazóis. Em 19 propriedades (63,3%) os anti-helmínticos utilizados pertenciam apenas ao grupo dos benzimidazóis, 10 (33,3%) a ivermectina e um (3,3%) ao imidazóis. Não foi evidenciado uso simultâneo de dois ou mais princípios ativos em uma mesma propriedade. Tais dados discordam de Vieira & Cavalcante (1999), ao realizar um estudo em rebanhos caprinos no estado do Ceará verificaram que em 10 propriedades (29,4%) os anti-helmínticos utilizados

pertenciam apenas ao grupo dos imidazóis (20,6%) ou apenas ao dos benzimidazóis (8,8%) e que algumas propriedades utilizavam simultaneamente grupos de princípios ativos diferentes.

O perfil epidemiológico das propriedades resistentes no município de Mossoró-RN revelaram que, de acordo com os questionários, os criadores de caprinos adotavam um sistema de manejo animal ineficiente, como também evidenciavam um despreparo e desconhecimento do uso e dosagem correta dos anti-helmínticos utilizando em diversas ocasiões subdosagem e superdosagem dos medicamentos. Os proprietários vermifugavam todo o rebanho sem respeitar um intervalo considerável de dias entre uma administração e outra. Evidenciou-se rápida rotação de grupos de princípios ativos em curtos intervalos de tempo.

## 6 CONCLUSÕES

O nematóide mais prevalente em todos os tratamentos foi o *Haemonchus contortus*.

Os nematódeos *H. contortus* e *Trichostrongylus* sp ofereceram diante da ivermectina um percentual de resistência menor que o albendazole.

A redução na contagem de ovos nas fezes (RCOF) após 10 dias do tratamento com ivermectina e albendazole, variou entre 43% a 100%, 29% a 100% respectivamente

Por ordem de resistência o *H. contortus* foi o que obteve maior índice, seguido pelos gêneros *Trichostrongylus* sp e *Oesophagostomun* sp.

Propriedades que continham helmintos resistentes a ivermectina e albendazole adotavam manejo ineficiente, rápida rotação de principio ativo e sub/super dosagem.

Geograficamente a resistência aos anti-helmínticos ivermectina e albendazole está difundida no município de Mossoró-RN, localizando-se principalmente nas regiões oeste e sudeste.

## REFERÊNCIAS

- ACOSC- Caprinovinocultura é um bom negócio para o pequeno produtor. Disponível em :< <http://www.acosc.org.br/>>. Acesso em 02 de nov. 2006.
- AHID ,S.M.M.; et al. Eficácia anti-helmíntica em rebanho caprino no Estado de Alagoas, Brasil. **Acta Veterinaria Brasília**, v.1, n.2, p.56-59, 2007.
- AHID, S.M.M.; et al. Parasitos gastrintestinais em caprinos e ovinos da região Oeste do Rio Grande do Norte, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 1, p. 212-218, jan. 2008.
- AIELLO, S. E.; MAYS, A. **Manual merck de veterinária**. 8. ed. São Paulo: Roca, p.1500-1501, 2001.
- ALBERTI, H.; et al. Algumas considerações sobre a resistência dos parasitos aos antiparasitários e métodos de avaliação. **A Hora Veterinária**, v.21, n.123, p.36-40, 2001
- AMARANTE, A.F.T. Controle de verminose. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**. Brasília: DF, n. 34, p. 19-30, 2005.
- ANDERSEN, F.L.; CHRISTOFERSON P.V. Efficacy of haloxon and thiabendazole against gastrointestinal nematodes in sheep and goats in the Edwards Plateau area of Texas. **Journal Veterinay**. v.34, n.11, p.1395-1398, 1973.
- ANUALPEC - **Anuário da Pecuária Brasileira**. São Paulo: FNP Consultoria & Comércio. 2006. 369p.
- AROSEMENA, N.A.E.; et al. Seasonal variations of gastrointestinal nematodes in sheep and goats from semi-arid áreas in Brazil. *Revue Medicine Vétérinaire*, v. 150, p.873-876, 1999.
- BARRETO, M.A.; SILVA, J.S. **Avaliação da resistência de nematódeos gastrintestinais em rebanhos caprinos do Estado da Bahia** – (Resultados Preliminares). In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 1999, Salvador, BA. Salvador: Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 1999, 160p.
- BARRETO, M.A.; et al. Resistência anti-helmintica em rebanhos caprinos no estado da Bahia. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA (CONBRAVET), 29, 2002, **Anais...**, Gramado: SBMV/SOVERGS, 2002

BEVILAQUA, C.M.L.; MELO, A.C.F.L. Eficácia de antihelmínticos a base de oxfendazol e ivermectin em ovinos no Estado do Ceará. In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 1999, Salvador, BA. **Anais...** Salvador: Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 1999. p.156.

BISPO M. S., et al. 2002. Avaliação do tratamento antihelmíntico com oxfendazole e ivermectina em rebanho caprino do Instituto Xingó-município de Piranhas-Alagoas, 2002. **Anais**. Rio de Janeiro: Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 2002.

BLACKHALL, W.J.; et al. *Haemonchus contortus*: selection at a glutamate-gated chloride channel gene in ivermectina- and moxidectin- selected strains. **Experimental Parasitology**, v.90, n. 1, p.42-48, 1998.

BOOMKER, J.; et al. Helminth and arthropod parasites of indigenous goats in the northern Transvaal. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research.**, v. 61, p. 13–20, 1994.

BOWMAN, D.D. **Georgis Parasitology for Veterinarians**, 6 ed. Philadelphia – EUA: W. B. Saunders Company, 1995. 430p.

BRITO, M.F.; PIMENTEL NETO, M.; MONTES, B.M.P. Aspectos Clínicos em caprinos infestados experimentalmente por *Oesophagostomum columbianum*. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 18, p. 33-43, 1996.

CHARLES, T.P.; POMPEU, J.; MIRANDA, D.B. Efficacy of three broad-spectrum anthelmintics against gastrointestinal nematode infections of goats. **Veterinary Parasitology**, v.34, p.71-75, 1989.

CONDER, G.A.; CAMPBELL, W.C. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance with special reference to drug resistance. **Advances in Parasitology**, v. 35, p.1-83, 1995.

COLES, G.C. et al. World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, v. 44, p. 35–44, 1992.

COSTA JÚNIOR, G, S, .; et al. Efeito de vermifugação estratégica, com princípio ativo à base de ivermectina na incidência de parasitos gastrintestinais no rebanho caprino da UFPI. **Revista de Ciência Animal Brasileira**, v. 6, n. 4, p. 279-286, 2005.

CRAVEN, et al. Comparison of in vitro tests and faecal egg count reduction test in detecting anthelmintic resistance in horse strongyles. **Veterinary Parasitology**, n.85, n.1, p.49-59, 1999.

CUNHA-FILHO, L.F.C.; YAMAMURA, M.H.; PEREIRA, A.B.L. Resistência a anti-helmínticos em ovinos da região de Londrina. In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 1999, Salvador, BA. **Anais...** Salvador : Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, p.153, 1999.

ECHEVARRIA, F.A.M.; TRINDADE, G.N.P. Anthelmintic resistance by *Haemonchus contortus* to ivermectina in Brazil. **Veterinary Record**, v.124, p.147-148, 1989.

EDWARDS J.R. et al. Survey of anthelmintics resistance in Western Australia sheep flocks, prevalence. **Australian Veterinary Journal**. v.63, n.5, p.135-138, 1986.

ELARD et al. PCR diagnosis of benzimidazole susceptibility or resistance in natural populations of the small ruminant parasite, *Teladorsagia circumcincta*. **Veterinary Parasitology**, v.80, p. 231-237, 1999.

FAO. Resistencia a los Antiparasitarios: Estado Actual con Énfasis en América Latina.. In: ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA AGRICULTURA Y LA ALIMENTACIÓN, 2003, Roma, **Seminário...**, FAO: Dirección de Producción y Salud Animal, Roma, Italia. 2003.

FAKAE, B.B.; CHIEJINA, S.N. .The prevalence of concurrent trypanosome and gastrointestinal nematode infections in West African Dwarf sheep and goats in Nsukka area of eastern Nigeria. **Veterinary Parasitology**, v. 49, p. 313–318, 1995.

FARIAS, M.T. et al. A survey on resistance to anthelmintic in sheep stud farms of southern Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.72. p.209-214, 1997.

FORTES, E. **Parasitologia veterinária**.4 ed. Icone, 2004. 696p

FRISTCHE, T.; KAUFMANN J.; PFISTER K. Parasite spectrum and seasonal epidemiology of gastrointestinal nematodes of small ruminants in The Gambia. **Veterinary Parasitology**, n. 49, p. 271–283, 1993.

GATONGI, P.M. et al. Susceptibility to IVM in a field strain of *Haemonchus contortus* subjected to four treatments in a closed sheep-goat flock in Kenya. **Veterinary Parasitology**, v.110, p. 235-240, 2003.

GEORGE, J.R. **Parasitologia Veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1998. 379p.

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

GUTTERIDGE, W. E. **Chemoterapy**. In: COX, F. .E. G. (Ed) *Modern Parasitology : a textbook of parasitology*. Oxford, p. 219-242, 1993.

HUMBERT, J. F.; et al. A. Molecular approaches to studying benzimidazole resistance in trichostrongylid nematode parasites of small ruminants. **Veterinary Parasitology**, v. 101, p. 405-414, 2001.

IBGE. Produção da Pecuária Municipal. 2003. Disponível em :< <http://www.ibge.gov.br> >. Acesso em 03/12/2003.

JACQUIET, P. et al. Dry areas: an example of seasonal evolution of helminth infection of sheep and goats in southern Mauritania. **Veterinary Parasitology**, v. 56, p. 137–148, 1995.

KEITH, R.K. The differential of the infective larval of some common nematode parasites of cattle. **Australian Journal Zoology**, v. 2, p. 223-230, 1953.

KERBOUEF, D.; HUBERT, J. Benzimidazole resistance of field strains of nematodes from goats in France. **Veterinay Records**. v.116, n. 5, 1985, 133p.

KETTLE, P.R.; et al. A survey of nematode control of measure used by milking goats farmers and of anthelmintic resistance on their farms. **Journal Zoollogy Veterinay**, v.31, n.8, p.139-143, 1983.

KOHLER, P. The biochemical basis of anthelmintc action and resistance. **International Journal for Parasitology**, v.31, p.87-98, 1991.

KWA, et al. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in  $\beta$ -tubuline isotype 1. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 63, p. 299-303, 1994.

LACEY, E.. The role of the cytoskeletal protein, tubulina, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. **International Journal for Parasitology**, v.20, p.105-111, 1988.

LANUSSE, C. E. Farmacologia dos compostos anti-helmínticos. In: **Controle dos nematódeos gastrintestinais**. Terezinha Padilha, p.1-44, 1996.

LE JAMBRE, L.F.; WHITLOCK, J.H. Seasonal fluctuation in linguiform morphs of *Haemonchus contortus cayugensis*. **The Journal of Parasitology**, v.54, n.4, p.827-830, 1968.

LICHTENFELS, J.R.; et al. New morphological characters for identifying individual specimens of *Haemonchus* spp. ( Nematoda: Trichostrongyloidea) and a key to species in ruminants of North America. **Journal Parasitology**, n. 80, v 1,p.107-119, 1994.

MARTIN, R. J. Modes of action of anthelmintic drugs. **The Veterinary Journal**, v. 154, p.11-34, 1997.

MATTOS, M.J.T.; et al. *Haemonchus* resistente à lactona macrocíclica em caprinos naturalmente parasitados. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 3, p. 879-883, jun. 2004.

MATTOS, M.J.T.; CASTRO, E.S. Utilização de anti-helmínticos no controle de verminose caprina no Estado do Rio Grande do Sul. **A Hora Veterinária**, 22 ed., n. 130, p.52-54, 2002.

MATTOS ,M. J. T.; et al. Sensibilidade dos nematódeos gastrintestinais de caprinos ao ivermectin na região da Grande Porto Alegre – RS. **Acta Scientiae Veterinariae**. v.31, n.3, p.155 - 160, 2003.

MATTOS , M. J. T.; SCHMIDT, V; BASTOS, C. D., Atividade ovicida de dois fármacos em caprinos naturalmente parasitados por nematódeos gastrintestinais, RS, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 5, p.893-895, 2000.

MCGREGOR, B.A.; ADOLPH A.J.; CAMPBELL, N.J. Occurrence of anthelmintic resistance in goats in Victoria. **Australian Animal**, p. 13-159, 1980.

MELO, A.C.F.L. **Caracterização ecológica de cepa do parasito *Haemonchus contortus* resistente e sensível a anti-helmínticos benzimidazóis**. 95f, 2005. Tese (Doutorado em ciências veterinárias) - Departamento de ciências animais, Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza-CE.

MELO, A.C.F.L. **Resistência a anti-helmínticos em nematódeos gastrintestinais de ovinos e caprinos na região do baixo e médio Jaguaribe**. 54f. 2001. Dissertação (Mestrado em ciências veterinárias) – Departamento de Ciências Animais, Universidade Estadual do Ceará.

MELO, A.C.F.L. et al. Resistência a anti-helmínticos em nematódeos gastrintestinais de ovinos e caprinos, no município de Pentecoste, Estado do Ceará. **Ciência Animal**, v.8, p.7-11, 1998.

MELO, A.C.F.L. et al. Nematódeos resistentes a anti-helmínticos em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. **Ciência Rural**, v. 33, p. 339-344., 2003.

MOLENTO, M. B. Resistência de helmintos em ovinos e caprinos. **Revista Brasileira de Parasitologia. Veterinária**, v. 13, p.82-85, 2004.

ONYIAH, L.C.; ARSLAN, O. Simulationg the development period of a parasite of sheep on pasture under varying temperature conditions. **Journal of Thermal Biology**, v.30, p. 534-543, 2000.

O'GRADY, J. ; KOTZEM A.C. *Haemonchus contortus*: in vitro drug screening assays with the adult life stage. **Experimental Parasitology**, v. 106, n. 3-4, p. 164-172, 2004.

PAIVA, F.; et al. Resistência a ivermectina constatada em *Haemonchus placei* e *Cooperia punctata* em bovinos. **Hora veterinária**. Disponível em:<<http://www.veterinary-associates.com/>>. Acesso em: 25 fev. 2007

PORTALBRASIL. Mapa do estado brasileiro Rio Grande do Norte. Disponível em: <[http://www.portalbrasil.net/estados\\_rn.htm](http://www.portalbrasil.net/estados_rn.htm)>. Acesso em: 02 maio 2006.

PRICHARD, R.K. Biochemistry of anthelmintic resistance. Round Table Conf. In VII th International **Congress of Parasitology**, Paris, p. 141-146, 1990.

RAMOS, C.I. et al. Resistência de helmintos gastrintestinais de ovinos (*Ovis aries*) a alguns anti-helmínticos, no Estado de Santa Catarina. In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 1999, Salvador, BA. **Anais...** Salvador: Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, p.159, 1999.

RESO. Faecal egg count reduction test (FECRT) **Analysis** Program Version 2.01. Csiro, 1989.

ROBERTS, F. H. S.; O' SULLIVAN, J. P. Methods of egg counts and laval cultures for strongyles infesting the gastrointestinal tract of cattle. **Australian Agriculture Research**, v.1, p. 99-102, 1950.

ROOS, K.H.; et al. Molecular analysis of selection for benzimidazole resistance in sheep parasite *Haemonchus contortus*. **Molecular Biochemical Parasitology**, v.43, p.77-88, 1990.

SAMSON-H, G.V.; BLACKHALL, W. Will rechnology provide solutions for drug resistance in veterinary helminthes. **Veterinary Parasitology**, v. 132, n.3-4, p. 223-239, 2005.

SANGSTER, N. C. Managing parasiticide resistance. **Veterinary Parasitology**. v.98, p.89-109, 2001.

SANGSTER, N.; et al. Resistance to antiparasitic drugs: the role of molecular diagnosis. **International Journal for Parasitology**, v. 32 p.637-653, 2002.

SANGSTER, N. C. ; GILL, J. Pharmacology of anthelmintic resistance. **Parasitology today**, v.15, p.141-146, 1999.

SANTOS, N.V.M., CHARLES, T.P., MEDEIROS, E.M.A.M. Eficácia do cloridrato de levamisole em infestações por nematódeos gastrintestinais em caprinos. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.45 p.487-495,1993.

SILVESTRE, A.; CABARET, J. Mutation in position 167 of isotype 1b-tubulina gene of Trichostrongylid nematodes: role in benzimidazole resistance. **Molecular and Biochemical Parasitology**, V.120, P. 297-300, 2002.

SIMPLÍCIO, A. A. **Embrapa Caprino- Caprino-ovinocultura: uma alternativa à geração de emprego e renda**. Disponível em < <http://www.cnpc.embrapa.br/artigo-6.htm>>. Acesso em: 03 nov. 2006.

SUTHERST, R. W., COMINS, H. N. The management of acaricide resistance in the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acari Ixodidae), in Australia. **Buylletin Entomology Research**, v. 69, p. 519-537, 1979.

TAYLOR, et al. Anthelmintic resistance detection methods. **Veterinary Parasitology**, v. 103, p. 183-194, 2002.

THEODORIDES V.J.; SCOTT, G.C.; LADERMAN, M. Efficacy of parbendazole against gastrointestinal nematodes in goats. **Journal veterinary**, v. 31, n.5, p. 857-863, 1970.

TERRIL, T.H., et al. Anthelmintic resistance on goat farms in Georgia: efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in two selected goat herds. **Veterinary Parasitology**, v. 97, n. 4, p. 261-268, 2001.

UENO, H. **Cultivo quantitativo de larvas de nematódeos gastrintestinais de ruminantes com tentativa para pré-diagnóstico**. Tokyo: Japão International Cooperation Agency., p.138. 1995.

URQUHART, G.M.; et al. **Parasitologia Veterinária**, 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, 273p.

VARADY, M. et al. Multiple anthelmintic resistance of nematodes in imported goats. **Veterinary Research**, v. 132, p. 387- 388, 1993.

VIEIRA, L.S. **Atividade ovicida *in vitro* e *in vivo* dos benzimidazóis; oxfendazole, fenbendazole, albendazole e thiabendazole em nematódeos gastrintestinais de caprinos**. 1986. 115f. Tese, (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Departamento de Ciências Animais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

VIEIRA, L.S.; CAVALCANTE, A. C. R., Resistência anti-helmíntica em rebanhos caprinos no Estado do Ceará. **Pesquisa. Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.19, n.3-4, p. 99-103, 1999.

VIEIRA, L.S.; et al. **Epidemiologia e controle das principais parasitoses de caprinos nas regiões semi-áridas do Nordeste**. Sobral: EMBRAPA-CNPC. 1998. 50p.

WALLER, P.J. The Development of Anthelmintic Resistance in Ruminant. **Acta Tropica**, v. 56, p. 233-43, 1994.

\_\_\_\_\_. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: General overview. **Veterinary Parasitology**, v.62, p.181-187, 1996.

WOLSTENHOLME, A.J.; et al. Drug resistance in veterinary helminthes. **Trends in Parasitology**, v. 20, n. 10, p.469-476, 2004.

WOOD et al. Association for the Advancement of Veterinary Parasitology ( WAAVP) second edition of guidelines for evaluationg the efficacy of anthelmintcs in ruminants (bovine, ovine, caprine). **Veterinay Parasitology**, v. 58, p.181-213, 1995.

## APÊNDICE

Questionário aplicado nas propriedades rurais sobre tipos e quantidade de animais, forma de controle, utilização, periodicidade e utilização de anti-helmínticos, assistência médica veterinária.

### QUESTIONÁRIO RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA

Questionário nº: \_\_\_\_\_ Microregião: \_\_\_\_\_

Proprietário: \_\_\_\_\_

Nome fazenda: \_\_\_\_\_

Área (Ha): \_\_\_\_\_

animais	Nº	Raça	Piquete
Caprinos			
Ovinos			
Bovinos			
Equinos			
outro:			

Pastejo misto (caprinos com ovinos): Sim ( ) Não ( )

Pastejo misto (bovinos com ovinos e/ou caprinos) Sim ( ) Não ( )

Você acha que caprinos ou ovinos junto com bovinos prejudica os bovinos? Sim ( ) Não ( )

Estação de Monta: Início: \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_

Tratamento anti-helmíntico:

Cabritos/cordeiros: Antes desmame ( ) Após desmame ( ) Desmamados ( )

Nº Dosificação (Numero de doses):

J F M A M J J A S O N D

Faz, rodízio de drogas? Sim ( ) Não ( )

Que época do ano os animais apresentam sintomas de verminose? \_\_\_\_\_

Na sua opinião dentre as doenças que acometem os caprinos e ovinos, qual a importância da verminose? \_\_\_\_\_

Quem recomenda o tratamento anti-helmíntico?

Veterinário e/ou laboratório particular ( ) Revista ( ) Rádio ( ) TV ( ) Representante comercial "vendedor" ( ) Casa veterinária ( ) Outro fazendeiro ( ) Própria Exp. ( )

Anti-helmínticos usados nos últimos cinco anos:

BZ \_\_\_\_\_

LEV \_\_\_\_\_

NEGUVON \_\_\_\_\_

DISOFEN \_\_\_\_\_

RANIDE \_\_\_\_\_

MACROLACTONA (Ivermectin, Moxidectin, Milbemicina) \_\_\_\_\_

Eficácia anti-helmínticos (Quando vermifuga o que acontece com os animais?)

Melhora ( ) Fica na Mesma ( ) Piora ( )

Onde compra os anti-helmínticos? \_\_\_\_\_

Rebanho Caprino:

Cabras	Reprodutores	Cabritos desmamados	Capões	Total

Última medicação: Mês \_\_\_\_\_ Produto usado \_\_\_\_\_

Abortos \_\_\_\_\_ Mortalidade suspeita de verminose \_\_\_\_\_

Quando realiza vermifugação faz:

Todo rebanho ( ) Somente animais com sintomas clínicos ( ) Somente Cabras/ovelhas ( )

Somente Cabritos/cordeiros ( )

Utiliza alguma medicação caseira para controlar verminose?

Sim ( ) Não ( )

Que medicação? \_\_\_\_\_

**ANEXO**