

ANDRÉ RICARDO E SILVA

**EFICÁCIA DE COMPOSTOS ANTI-HELMÍNTICOS SOBRE
NEMATÓIDES PARASITOS GASTRINTESTINAIS (STRONGYLOIDEA)
DE CAPRINOS.**

**Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa, como
parte das exigências do Programa de
Pós-Graduação em Medicina
Veterinária, para obtenção do título
de *Magister Scientiae*.**

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2008**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

S586e
2008

Silva, André Ricardo e, 1969-

Eficácia de compostos anti-helmínticos sobre nematóides parasitos gastrointestinais (*Strongyloidea*) de caprinos / André Ricardo e Silva. – Viçosa, MG, 2008. xiii, 74f. : il. ; 29cm.

Orientador: Jackson Victor de Araújo.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 59-74.

1. Nematoda - Anti-helmínticas - Efeito. 2. Diagnóstico parasitológico veterinário. 3. Caprino - Parasito. 4. Parasitologia veterinária. 5. Helmintologia veterinária.
I. Universidade Federal de Viçosa. II. Título.

CDD 22.ed. 636.089696

ANDRÉ RICARDO E SILVA

**EFICÁCIA DE COMPOSTOS ANTI-HELMÍNTICOS SOBRE NEMATÓIDES
PARASITOS GASTRINTESTINAIS (*Strongyloidea*) DE CAPRINOS**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa, como
parte das exigências do Programa de
Pós-Graduação em Medicina
Veterinária, para obtenção do título de
Magister Scientiae.

APROVADA: 09 de julho de 2008.



Prof. José Dantas Ribeiro Filho
(Co-orientador)



Prof. Aloísio da Silva Pinto



Prof. Marcos Pezzi Guimarães



Prof. Walter dos Santos Lima



Prof. Jackson Victor de Araújo
(Orientador)

À Deus.

À minha filha, Carolina Vicentini de Azevedo Silva.

Aos meus pais, Luiz de Almeida e Silva e Geny da Silva ”*in memoriam*”.

À minha família.

AGRADECIMENTOS

À Deus.

Aos meus pais, pelo exemplo de vida, dignidade, honestidade e humildade, solidariedade e amor ao próximo.

A Vera Lúcia e Silva e Luiza Lúcia e Silva, em nome dos meus irmãos e minha família, por minha formação.

Ao Prof. Jackson Victor de Araújo, pela confiança, oportunidade, e ensinamentos indispensáveis à minha formação.

A comissão de Pós-graduação do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa, Professores Dr. Eduardo Paulino da Costa, Dr. Jackson Victor de Araújo, Dr. Cláudio César Fonseca, Dr. Joaquim Hernan Patarroyo Salcedo.

À Prof^ª Marlene I. Vargas Vilória, em nome do corpo docente do Departamento de Veterinária da UFV.

Aos Professores da Instituição Universidade Federal de Viçosa, que contribuíram com seus ensinamentos ao longo de toda minha formação acadêmica na graduação e na Pós-graduação.

Aos funcionários do Laboratório de Parasitologia do Departamento de Veterinária, José Geraldo (Tuim) e Sr. Ademir, pela valiosa amizade, pontualidade, dedicação, compromisso, paciência, pelos ensinamentos e companheirismo.

À Lucinda, Luiz Márcio e Aécio, pela pronta colaboração no Laboratório de Patologia Clínica.

À Rosinéia (Rosi), secretária da Pós-graduação, pela paciência, tolerância, atenção e gentileza.

Aos colegas da Pós-graduação pelo convívio e aprendizado compartilhado.

Ao colega Fábio Ribeiro Braga, pelo companheirismo.

Aos estagiários e bolsistas do Laboratório de Parasitologia Veterinária pela convivência harmoniosa.

Aos alunos de Graduação em Medicina Veterinária e Zootecnia pela alegria e o prazer do convívio.

Ao Prof. Marcelo Teixeira Rodrigues, por ter nos cedido gentilmente espaço nas instalações do Capril da Universidade Federal de Viçosa, para realização do experimento.

Aos Co-orientadores e membros da banca examinadora, pelas correções e sugestões na elaboração final deste trabalho.

À FAPEMIG pela bolsa concedida.

Enfim, agradeço a todos que direta ou indiretamente me ajudaram e motivaram ir à busca e na conquista deste objetivo.

Meu,
Muito Obrigado.

BIOGRAFIA

ANDRÉ RICARDO E SILVA, filho de Luiz de Almeida e Silva e Geny da Silva, *in memorian*, nasceu em 30 de novembro de 1969, em Viçosa, Minas Gerais.

Em março de 1993, graduou-se em Medicina Veterinária pelo Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Nessa data, ingressou na indústria química e farmacêutica veterinária, Smithkline Beecham. Posteriormente, atuou na Pfizer Saúde Animal e em seguida na Indústria Química e Farmacêutica Schering-Plough S/A, exercendo atividades nas áreas técnica e comercial dessas empresas.

Após este período atuou como autônomo, prestando consultorias a propriedades rurais de gado leiteiro nas regiões de Viçosa-MG e Colatina-ES, sendo que, nessa última, atuou como técnico do Projeto Educampo, em parceria com o SEBRAE daquele estado.

Realizou pesquisa junto à equipe do Prof. Dr. Sebastião Teixeira Gomes, do Departamento de Economia Rural, da UFV, na região central do estado do Tocantins-TO. O objetivo dessa pesquisa foi diagnosticar a situação da bacia leiteira da região central desse estado, para posteriormente possibilitar ações de revitalização e desenvolvimento dessa bacia leiteira.

Após essa pesquisa foi convidado pela Nestlé, Dairy Partners Americas (DPA) para desenvolver e implementar o Projeto Núcleo de Assistência Técnica Autorizada (NATA), na região do Centro-Oeste, mais especificamente, aos produtores fornecedores da indústria da região de Goiânia e Rialma estado de Goiás.

Em outubro de 2006, ingressou no Programa de Mestrado em Medicina Veterinária, no Departamento de Medicina Veterinária-UFV, submetendo-se à defesa de dissertação, em julho de 2008.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO DE LITERATURA	5
3.1. Aspectos associados aos nematóides.....	5
3.1.1. Nematóides gastrintestinais e pulmonares.....	5
3.1.2. Prevalência dos nematóides gastrintestinais de caprinos.....	6
3.1.3. <i>Haemonchus contortus</i>	7
3.1.4. <i>Trichostrongylus colubriformis</i> , <i>Cooperia</i> spp., <i>Strongyloides</i> <i>Papillosus</i> , <i>Oesophagostomum columbianum</i>	8
3.1.5. Resistência parasitária.....	8
3.1.6. Seleção natural versus seleção química.....	10

3.1.6.1. Diagnóstico da resistência dos nematóides às drogas.....	11
3.1.6.2. Pressão de seleção.....	12
3.1.6.3. Refugia.....	12
3.1.6.4. Breve histórico da resistência aos anti-helmínticos pelos nematóides <i>Haemonchus contortus</i> e <i>Trichostrongylus colubriformis</i>	13
3.1.7. Resposta imune.....	16
3.1.8. Epidemiologia.....	19
3.1.8.1. Fatores ambientais	20
3.1.8.2. Fatores do hospedeiro.....	21
3.1.8.2.1. Idade.....	21
3.1.8.2.2. Estado nutricional.....	21
3.1.8.2.3. Animais novos no rebanho.....	22
3.1.8.2.4. Parto, lactação, estado fisiológico.....	22
3.1.8.2.5. Raça.....	23

3.1.8.2.6. Genética.....	24
3.1.8.3. Fatores ligados ao parasito.....	24
3.1.8.3.1. Curso natural.....	24
3.1.8.3.2. Potencial biótico.....	25
3.1.8.3.3. Sobrevivência das L3.....	25
3.1.8.3.4. Capacidade migratória.....	26
3.1.9. Patogenia e lesões.....	26
3.1.10. Patofisiologia.....	27
3.1.11. Sinais clínicos.....	28
3.1.12. Diagnóstico.....	29
3.1.13. Tratamento.....	30
3.2. Drogas anti-helmínticas.....	31
3.2.1. Ivermectina.....	31

3.2.2. Mecanismo de resistência a lactonas macrocíclicas.....	32
3.2.3. Levamisole.....	33
3.2.4. Albendazole.....	34
3.2.5. Closantel.....	35
3.3. Suplementos minerais e anticoagulantes.....	35
3.3.1. Selênio e cobalto com o EDTA.....	35
3.4. Associações anti-helmínticas.....	36
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4.1. Anti-helmínticos utilizados.....	37
4.2. Animais.....	37
4.3. Tratamentos.....	38
4.4. Coleta de dados.....	39
4.5. Análise dos dados.....	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44

6. CONCLUSÃO.....	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 - Médias e desvio padrão, valores mínimos, máximos e percentuais de redução da contagem de ovos por grama de fezes dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação de closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação de closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44g , como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, em relação à coleta anterior (ca) e em relação ao grupo controle (ct), do dia 0 ao 28º, em Viçosa-MG. 46

Tabela 2 - Variação percentual dos gêneros de helmintos da superfamília Strongyloidea nas culturas de fezes dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0,3,5,7,14,21 e 28, em Viçosa - MG. 47

Tabela 3 - Prevalência (P), Intensidade média (IM) e amplitude total (AT) de infecção por helmintos gastrintestinais recuperados após a necropsia no 28º dia, em Viçosa, MG. em cabras dos três grupos (n = 18), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle. 50

Tabela 4 - Escores médios do Famacha e desvio padrão dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5 g), albendazole (3,8 g) e ivermectina B1a (0,2 g) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8 g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 g), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44g , como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0, 14 e 28, em Viçosa-MG. 51

Tabela 5 - Médias e desvio padrão da contagem global de leucócitos dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0, 14 e 28, em Viçosa-MG.

54

Tabela 6 – Médias do hematócrito dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0, 14 e 28, em Viçosa-MG.

56

Tabela 7 - Tabela de correlação da contagem de OPG dos grupos tratados (1 e 2) e controle (3), transformada em $\log(x+1)$, nos dias 0,14 e 28 com os análises de hematócrito (HT), teste Famacha, Contagem global de leucócitos (CGL) e proteínas plasmáticas totais (PPT).

56

Tabela 8 - Percentual de eficácia para os compostos anti-helmínticos testados sobre os helmintos recuperados dos animais dos grupos 1 e 2, tratados com a associação, 1- closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral.

57

RESUMO

SILVA, André Ricardo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2008.
Eficácia de compostos anti-helmínticos sobre nematóides parasitos gastrintestinais (Strongyloidea) de caprinos. Orientador: Jackson Victor de Araújo. Co-orientadores: José Dantas Ribeiro Filho e Artur Kanadani Campos.

Com o objetivo de avaliar a ação de compostos anti-helmínticos sobre nematóides parasitos gastrintestinais de caprinos, 27 cabras adultas Parda-Alpina e Saanen foram separadas em três grupos. Os animais do grupo-1 foram tratados com closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal (p.c) e por via oral (v.o.), os animais do grupo-2 foram tratados com closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1g) e cobalto (0,44g) na dose de 1mL/10Kg de p.c. e por v.o. e os animais do grupo-3 (controle) receberam água destilada. Durante todo o experimento os animais receberam ração balanceada e água à vontade. Realizaram-se as contagens de ovos por grama de fezes (OPG) e coproculturas de todos os animais nos intervalos de 0, 3, 5, 7, 14, 21 e 28 dias e determinação do hematócrito, contagem global e diferencial de leucócitos, proteína total e o teste Famacha nos intervalos de 0, 14 e 28 dias. Seis animais de cada grupo foram sacrificados e necropsiados no 28º dia. As duas associações foram eficazes, apresentando diferenças no OPG e menor infecção por nematóides em relação aos animais do grupo controle ($p < 0,05$), sendo que a associação utilizada nos animais do grupo-2 foi a mais eficiente.

ABSTRACT

SILVA, André Ricardo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2008.
Efficacy of antihelmintics compounds on parasitic gastrointestinal nematodes (Strongyloidea) of goats. Adviser: Jackson Victor de Araújo. Co-Advisers: José Dantas Ribeiro Filho and Artur Kanadani Campos

The present study was performed in order to evaluate the action of anthelmintics compounds on gastrointestinal parasite nematodes of 27 Alpine and Saanen adult goats. The animals were divided into three groups. The goats of the Group-1 were treated with closantel (7.5g), albendazol (3.8g) and ivermectin B1a (0.2%) at a dose of 1mL/10Kg body weight (b.w) and orally, the animals of the Group-2 were treated with closantel (10g), albendazol (3,8%), levamisol (6.4g), ivermectin B1a (0.2%), selenium (0.1 g) and cobalt (0.44g) at a dose of 1mL/10Kg of b.w and orally and the animals in the Group-3 (control) received distilled water. During the whole experimental period, the goats received balanced ration and water “*ad libitum*”. The counts of eggs per gram of faeces (EPG) and coprocultures of all animals were realized at intervals of days 0, 3, 5, 7, 14, 21 and 28 and were determined the haematocrit, counting global and differential white blood cells, total protein and the test Famacha at intervals of days 0, 14 and 28. Six animals from each group were sacrificed and slaughters on day 28. The two associations were effectives, showing differences in EPG and lower nematodes infections than the control group animals ($p < 0.05$), whereas the combination used in the Group-2 animals was the most efficient.

1. INTRODUÇÃO

A caprinovinocultura é uma atividade largamente explorada nos países tropicais, visando à produção sustentada de carne, leite e peles. O interesse pela exploração de caprinos e ovinos vem aumentando nos países desenvolvidos, onde o uso de tecnologias, com o objetivo de aumentar a produção, já é significativo (VIEIRA, 2003).

A participação do Brasil no mercado mundial de produtos de origem caprina é pequena e as importações superam as exportações, gerando déficits na balança comercial. O aumento da produtividade quando conseguida, com o uso de tecnologias apropriadas e de baixo custo, favorece o incremento da lucratividade, levando ao aumento da renda, a maior produção de alimentos, a diversificação da renda da propriedade e a geração de empregos no campo (SIMPLÍCIO & SIMPLÍCIO, 2006).

Entretanto, a caprino-ovinocultura é limitada, dentre outros fatores, principalmente pelo desenvolvimento das helmintoses gastrintestinais. Segundo Papadopoulos et al. (2001), o parasitismo gastrintestinal é de grande importância em pequenos ruminantes, pois resulta em queda de produção e produtividade (redução da utilização de nutrientes, baixa produção leiteira e retardo no crescimento). O conhecimento real de tal prejuízo ainda é desconhecido, porém, dentro da característica de distribuição-dispersa, é possível que a maioria dos animais de um mesmo rebanho apresente baixo grau de infecção e somente um número inferior a 20% dos animais deve conter níveis indesejáveis de infecção (MOLENTO, 2004).

Os caprinos são considerados, dentre os ruminantes domésticos, como os animais mais susceptíveis aos nematóides gastrintestinais, e dessa forma, estes são considerados o maior problema sanitário e econômico da caprinocultura (ARAÚJO et al., 2004).

Dados do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal do ano de 2003 apontam que as despesas com produtos para ovinos e caprinos representam 8% do mercado veterinário brasileiro e que os antiparasitários representam 36,5% do faturamento dessas Indústrias, refletindo bem a importância dos parasitos e a necessidade do controle destes no contexto da saúde animal (GENARI & AMARANTE, 2006). Segundo Molento et al. (2004), o mercado mundial de produtos veterinários é de 15 bilhões de dólares anuais, sendo que 27% (4,05 bilhões) é representado por parasiticidas.

O controle das nematodioses tem sido realizado com a aplicação de anti-helmínticos, no entanto, o aparecimento de resistência aos princípios ativos despertou o interesse no desenvolvimento de drogas com largo espectro de ação (WOOLASTON & BAKER, 1996). A resistência dos nematóides parasitos gastrintestinais de pequenos ruminantes está amplamente difundida, e nos últimos 20 anos, vem sendo publicados inúmeros estudos e revisões de literatura (BORDIN, 2004). Do ponto de vista técnico, se considera probabilidade de resistência quando a eficácia de uma droga falha em alcançar 95% (TERRIL et al., 2001). Dentre os compostos disponíveis, existem quatro grupos químicos distintos que são os mais utilizados: os benzimidazóis, as pirimidinas, os imidazotiazóis e o grupo das lactonas macrocíclicas. A grande diferença entre os grupos químicos está no seu mecanismo de ação diferenciado e nas formas de eliminação parasitária (BORDIN, 2004). A

eficácia das drogas diminui consideravelmente devido ao caráter seletivo, favorecendo a permanência de organismos resistentes e a eliminação de indivíduos susceptíveis. A população resistente não é alterada com o tratamento anti-helmíntico, ocorrendo, então, uma mudança da característica genética da população. O aparecimento da resistência parasitária é praticamente inevitável e esta característica é transferida para as próximas gerações. No entanto, a sua manifestação é condicionada à presença de indivíduos que apresentem o gene que confere para a resistência. O intervalo para que este fenômeno se inicie, dependerá da espécie do parasito, da pressão de seleção exercida pela droga e da frequência do tratamento nos animais (CONDER & CAMPBELL, 1995; MOLENTO, 2004).

Em virtude do processo de resistência aos diferentes grupos químicos, da capacidade espoliativa dos helmintos, principalmente do gênero *Haemonchus* em pequenos ruminantes, faz-se necessário a busca de alternativas de controle, assim como a avaliação da eficácia de anti-helmínticos em formulações que possam ser recomendadas comercialmente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

- Avaliar a eficácia de compostos anti-helmínticos sobre nematóides parasitos gastrintestinais de caprinos.

2.2. Objetivo específico: Avaliar a eficácia dos 2 seguintes compostos, previamente elaborado por indústria farmacêutica:

- Composto 1- que possui em sua constituição closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) sobre parasitos de caprinos.
- Composto 2- que possui em sua constituição closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisol (6.4g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44g, como cobalto EDTA).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Aspectos associados aos nematóides

3.1.1. Nematóides gastrintestinais e pulmonares

Segundo levantamentos epidemiológicos realizados em várias regiões brasileiras (TORRES, 1945; FREITAS & COSTA, 1967; MOURA & MOURA, 1974; COSTA et al., 1985; GUIMARÃES & LIMA, 1987; CHARLES, 1989, CARDOSO, 1992; CHARLES, 1995; VIEIRA et al., 1997; SILVA, 1997; AROSEMENA et al., 1999) os nematóides que parasitam caprinos são:

- No abomaso: *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus axei*, *Ostertagia circumcincta*, *Ostertagia trifurcata*, *Ostertagia ostertagi*, *Ostertagia lyrata*.
- No intestino delgado: *Trichostrongylus colubriformis*, *Strongyloides papillosus*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia curticei*, *Cooperia punctata*, *Nematodirus spathinger* e *Bunostomum trigonocephalum*.
- No intestino grosso: *Oesophagostomum columbianum*, *Oesophagostomum velunosum*, *Oesophagostomum asperum*, *Chabertia ovina*, *Trichuris ovis*, *Trichuris globulosa* e *Skrjabinema* sp.
- Nos brônquios: *Dictyocaulus filaria*.
- No parênquima pulmonar: *Muellerius minutissimus*
- Nos bronquíolos: *Protostrongylus rufescens*

3.1.2. Prevalência dos nematóides gastrintestinais de caprinos

No Brasil, os nematóides de maior importância para os pequenos ruminantes com maior prevalência e maior intensidade de infecção são: *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Strongyloides* spp., *Cooperia curticei* e *Oesophagostomum columbianum* na região sudeste (AMARANTE et al., 2004; BUZZULINI et al., 2007) e nordeste (CHARLES, 1989). Para Costa et al. (2000), os nematóides de maior importância econômica para a exploração caprina no Brasil são *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Strongyloides* spp. e *Oesophagostomum* sp.

Levantamentos realizados mostram que mais de 80% da carga parasitária de caprinos é composta por *Haemonchus contortus* (COSTA et al., 2000; AROSEMENA et al., 1999), ocorrendo particularmente em áreas tropicais e subtropicais (BATH & VAN WYK, 2001). Na região semi-árida do nordeste brasileiro, a maior prevalência de nematóides encontrada foi de *Haemonchus contortus* (97,6 %), sendo considerado, como o mais patogênico, pela hematofagia e alta capacidade reprodutiva (VIEIRA, et al. 1997). Em trabalho realizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, o *Haemonchus* foi o mais prevalente, apresentando 99,58% dos animais do grupo controle e 100% dos animais do grupo tratado (MATTOS et al., 2004).

3.1.3. *Haemonchus contortus*

O gênero *Haemonchus* possui várias espécies e subespécies, sendo que *H. contortus* parasitam geralmente pequenos ruminantes, sendo predominante em termos de intensidade de infecção, dentre as demais espécies de helmintos gastrintestinais de pequenos ruminantes, com alta taxa de estabelecimento no hospedeiro e grande liberação de ovos pelas fêmeas (FREITAS, 1982). Segundo Anderson et al. (1991a), o *H. contortus* adulto mede entre 12 e 17 mm, sendo um dos mais prolíficos dos nematóides, chegando a produzir 10 mil ovos/fêmea/dia. A patologia causada por *H. contortus* é essencialmente de uma anemia hemorrágica aguda, devido ao hábito hematófago do verme (FETTERER & RHOADS, 1998), levando a um intenso comprometimento do animal e a grandes perdas econômicas (AMARANTE et al., 1996).

Na fase aguda, observa-se perda de peso, desidratação, diarreia e anemia moderada inicialmente e pêlo arrepiado e sem brilho. Em casos de severa infecção por *Haemonchus*, os sinais clínicos apresentados pelos animais são a progressiva perda de peso e anemia severa, caracterizada pela diminuição dos valores do volume globular. Os animais podem apresentar-se posteriormente edemaciados, devido à diminuição da proteína sérica. Assim sendo, o animal pode apresentar o edema submandibular e ascite. Na infecção crônica, os animais perdem o apetite, mostram-se debilitados, fracos e apáticos, apresentando diminuição progressiva no volume globular e um pequeno ganho de peso, quando comparado com animais livres de parasitos. Na hemoncose hiperaguda, o animal pode morrer subitamente como consequência de gastrite hemorrágica grave. Observa-se ainda hipoproteinemia e

hipoalbuminemia. Diarréia não é um sinal comum em uma infecção por *H. contortus* (SOULSBY, 1987).

Os últimos estádios larvais e os adultos de *H. contortus* sugam sangue da mucosa abomasal. Considerando que cada nematóide adulto consome 0,05 mL de sangue/dia, uma ovelha com infecção moderada de 2000 parasitos pode perder de 5 a 7% do volume de sangue/dia. Essas perdas facilmente acarretam anemia, hipoproteinemia e pequeno ganho de peso associado à infecção (ANDERSON, 1991b).

3.1.4. *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia* spp., *Strongyloides papillosus*, *Oesophagostomum columbianum*

Trichostrongylus colubriformis, *Cooperia* spp. e *S. papillosus*, parasitos do intestino delgado, penetram na mucosa no epitélio das vilosidades e causam erosão epitelial.

Oesophagostomum columbianum localiza-se no intestino delgado e grosso cuja elevada patogenicidade de suas larvas histotróficas é outra espécie que merece destaque, causando a formação de nódulos (MÁRQUES-LARA, 2003).

3.1.5. Resistência parasitária

A resistência parasitária é um fenômeno pelo qual, alguns organismos de uma população, são capazes de sobreviver após constante utilização de um composto químico. Para que um anti-helmíntico seja considerado eficaz, segundo índices

propostos de eficácia, deve haver redução de 90-100% do número de OPG e da contagem dos parasitos após a necropsia dos animais (Coles & Rousch, 1992, Vercruyssen et al., 2001, Taylor et al., 2002). Abaixo dessa redução, o anti-helmíntico pode ser considerado como resistente, ou seja, não eficaz. Como não existem drogas capazes de eliminar 100% dos parasitos em 100% das ocasiões, mesmo um pequeno número de indivíduos sobreviventes será capaz de transmitir a resistência geneticamente. Em 1987, Waller descreveu que, nos 10 a 20 anos anteriores, o aumento da resistência anti-helmíntica pelos nematóides de ovinos aos benzimidazoles e levamisoles estava aumentando por todo o mundo. Hoje, este fenômeno ocorre frente a todos os compostos químicos com graves consequências econômicas no mundo todo. Sabe-se que, para muitas drogas, o processo de resistência está ligado ao mecanismo de ação das drogas e, conseqüentemente, ao processo de seleção. Quando duas drogas de grupos distintos estão envolvidas, é chamada de resistência cruzada. Quando um organismo é resistente a mais de duas bases farmacológicas, a resistência é dita múltipla ou resistência anti-helmíntica múltipla (RAM). Existem inúmeros relatos de resistência parasitária em todo o Brasil e a ocorrência de cepas com RAM tem causado grande preocupação. Em países como África do Sul, Austrália e Nova Zelândia, vários criadores tradicionais desativaram seus criatórios devido à escassez de alternativas para o controle das infecções parasitárias e a baixa produtividade dos rebanhos (MOLENTO, 2004). A situação também é crítica na América do Sul. Segundo Molento (2007), a resistência é, reconhecidamente, um dos problemas mais sérios da cadeia produtiva, com a substituição do alelo SS, homocigoto susceptível, por alelo(s) RR, homocigoto resistente.

Conder & Campbell (1995), definiram a resistência anti-helmíntica como um fenômeno pelo qual um princípio ativo não consegue manter a mesma eficácia contra os parasitos, se utilizado das mesmas condições, após determinado período. Uma pequena população de nematóides em refúgio, aliada à utilização de tratamentos nos períodos mais secos, possibilita, que a resistência anti-helmíntica desenvolva-se rapidamente (SANGSTER, 2001). Trabalhos realizados anteriormente indicam que, as prováveis causas do desenvolvimento da resistência anti-helmíntica, são a frequência de tratamentos anti-helmínticos e a rotação rápida de princípio ativo (MELO et al., 1998). A situação é alarmante em países como Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil, onde se encontram os maiores níveis de resistência anti-helmíntica do mundo (MÁRQUEZ-LARA, 2003).

3.1.6. Seleção natural versus seleção química

Existe uma enorme diversidade genética presente nas populações parasitárias, decorrentes dos processos evolutivos, onde os organismos mais aptos a sobreviver, transmitiriam a herança genética a seus descendentes (seleção natural). O que naturalmente levaria milhares de anos para que alguma característica mais marcante se alterasse, com o surgimento dos compostos químicos, todo este processo foi acelerado, ocorrendo após poucas gerações, seleção química, devido principalmente à exposição constante dos organismos a altas doses medicamentosas. Tal processo de aparecimento de resistência aos compostos químicos é inevitável (MOLENTO, 2004).

3.1.6.1. Diagnóstico da resistência dos nematóides às drogas

A técnica mais amplamente utilizada para avaliar o percentual de eficácia dos produtos comerciais é um teste de contagem de ovos ou contagem de larvas por grama de fezes pré e pós-tratamento (WOOD et al., 1995).

Teste da eclodibilidade de ovos, testes de motilidade e desenvolvimento de larvas, assim como o uso de animais de laboratório, foram utilizados e estimulados devido ao baixo custo do procedimento.

Novos métodos como PCR vem sendo utilizados para diagnóstico de *Teladorsagia circumcincta* resistente aos benzimidazoles (ELARD et al., 1999).

Com a evolução da engenharia genética e molecular, o objetivo passa a ser a determinação de genes candidatos para o desenvolvimento de marcadores moleculares da resistência parasitária (MÊS, 2004; GILLEAR & BEECH, 2007).

O monitoramento da eficácia das drogas é uma rotina pouco utilizada, ou inexistente. As estimativas de prevalência realizadas com as atuais técnicas laboratoriais de rotina são na melhor das hipóteses subestimadas (MOLENTO, 2004).

A aferição da resistência a infecção por nematóides que pode ser quantificada pelos métodos anteriormente descritos é uma combinação complexa da habilidade do hospedeiro em limitar a ingestão larval e seu estabelecimento, de expelir parasitas adultos e controlar a fecundidade do parasita.

Na Nova Zelândia, tem sido realizados programas de monitoramento da resistência anti-helmíntica com grande êxito (LAWRENCE et al., 2006).

Faz-se necessário o desenvolvimento de técnicas e instrumentos diagnósticos mais sensíveis com o uso da tecnologia da biologia molecular e ensaios imunológicos para que se possam diagnosticar simultaneamente vários helmintos (MCKEAND, 1998; ELARD et al., 1999).

3.1.6.2. Pressão de seleção

A maior pressão de seleção para a resistência anti-helmíntica é um fator que deve ser levado em consideração em um esquema de controle integrado de nematóides parasitos gastrintestinais de caprinos (VIEIRA & CAVALCANTE, 1999; MOLENTO et al., 2004).

3.1.6.3. Refugia

O grupo de larvas que permanece na pastagem sem sofrer a ação das drogas recebe o nome de refugia ou estoque de larvas. As larvas em refugia permanecem com seu caráter susceptível, pois ficam livres de qualquer medida de seleção para a resistência. As larvas em refugia podem contribuir para diluição dos genes que codificam para a resistência nas próximas gerações (VAN WYK, 2001).

3.1.6.4. Breve histórico da resistência aos anti-helmínticos pelos nematóides *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis*.

Deficiência na ação pelo tratamento anti-helmíntico sobre as parasitoses é o primeiro sinal do aparecimento da resistência anti-helmíntica (RA) (SANGSTER, 2001). O primeiro relato de RA em ovinos, no Brasil, foi no Rio Grande do Sul (SANTOS & GONÇALVES, 1967). No nordeste brasileiro, suspeitou-se de RA em nematóides de caprinos no Ceará (VIEIRA et al., 1989b). Estudos posteriores indicaram RA em Pernambuco e Bahia (CHARLES, 1989; BARRETO & SILVA, 1999). No Ceará, outros relatos de RA em caprinos (Melo et al., 1998; Vieira & Cavalcante, 1999) e em ovinos (Melo et al., 1998; Bevilaqua & Melo, 1999), demonstram que esse problema está se disseminando. No Estado de São Paulo, Amarante et al. (1992) avaliaram a eficácia do oxfendazole, levamisole e ivermectina em ovinos de 10 propriedades e, em somente 3 delas, foram registrados produtos com eficácia superior a 94%. A real situação da prevalência da RA, em fazendas comerciais de criação de ovinos e caprinos, no Brasil, é desconhecida. Estimar essa prevalência é muito difícil, pois raramente, é medida com confiança (MELO et al., 2003). Para que um levantamento de prevalência em fazendas seja confiável, o número de fazendas a ser amostrada é proibitivamente elevado (SANGSTER, 2001).

A descoberta de um grupo de anti-helmíntico quimicamente distinto, as avermectinas (Burg et al., 1979) propiciou uma alternativa química de controle. Entretanto, subsequente à introdução das avermectinas, nematóides de ovinos resistentes foram identificados “*in vitro*”, em *Haemonchus contortus* (Egerton et al., 1988), onde um alto nível de resistência foi detectado depois de sete gerações

expostas a um décimo da dose padrão recomendada e em *T. colubriformis* (Giordano et al., 1988), depois de quatro gerações sujeitadas a várias doses padrões de ivermectina.

Em condições de campo, a resistência a ivermectina apareceu em *H. contortus* em ovinos e caprinos na África do Sul (CARMICHAEL et al., 1987), no Brasil (ECHEVARRIA & TRINDADE, 1989), nos EUA (CRAIG & MILLER, 1990), e Kenya (MWAMACHI et al., 1995). Resistência a ivermectina também apareceu na Austrália em *H. contortus* e *T. colubriformis* (LE JAMBRE, 1993). Levantamentos sobre a prevalência de resistência anti-helmíntica, realizados no Rio Grande do Sul por Echevarria et al. (1996), indicam que o problema é sério, pois cerca de 90% dos rebanhos são resistentes aos benzimidazoles, 84% aos levamisoles, 20% ao closantel e 13% a ivermectina.

Por causa da ocorrência da resistência aos anti-helmínticos de amplo espectro, benzimidazoles e levamisoles em *H. contortus*, o fármaco closantel foi utilizado maciçamente para controlar este parasito em ovinos e caprinos em todo o mundo. Inoportunamente, resistência ao closantel, também ocorreu na África do Sul (VAN WYK & MALAN, 1988), Austrália (ROLFE et al., 1990) e no Kenya (MWAMACHI et al., 1995). Em 1997, Waruiru preconizava o uso de closantel em controle estratégico alternado com drogas de amplo espectro de ação anti-helmíntica.

Há relatos da ineficácia de diversos princípios ativos no controle das parasitoses, que incluem até os representantes da família das lactonas macrocíclicas, um dos grupos químicos mais modernos (THOMAZ-SOCCOL et al., 1996; MOLENTO, 2004). Nem a mais potente das lactonas macrocíclicas, a moxidectina, conseguiu permanecer eficaz, pois Veale (2002) e Love et al. (2003) identificaram

cepas de parasitos resistentes à moxidectina em diferentes regiões da Austrália. A mesma situação foi relatada por Molento (2004) e Thomaz-Soccol et al. (2004) no Brasil. Por essa razão, o uso da combinação de princípios ativos com mecanismos de ação diferentes pode ser uma medida para melhorar a eficácia de cada droga isoladamente, até mesmo na prevenção da resistência parasitária (FAO, 2003).

Miller & Craig (1996), avaliando a combinação de anti-helmínticos fembendazole e levamisole contra *H. contortus* em caprinos da raça Angorá resistentes a ivermectina, demonstraram que houve efeito sinérgico da associação de fembendazole e levamisole, reduzindo a contagem de OPG para 62% que, no entanto, não demonstrou ser clinicamente eficaz. Por outro lado, nesse mesmo trabalho foi observado que, a combinação de albendazole e ivermectina apresentou eficácia de 97%, e não diferiu da eficácia do albendazole (91%) utilizado 4 vezes a dosagem recomendada. Trabalhos indicam que, quando anti-helmínticos encontram resistência, atuando isoladamente, combinações de drogas anti-helmínticas podem ser mais eficazes (WALLER. et al., 1990; ANDERSON et al., 1991a,b). Porém, efeitos sinérgicos entre associações de drogas anti-helmínticas podem ser aparentes (ANDERSON et al., 1991b; MILLER & CRAIG, 1996). Mello et al. (2003), no semi-árido nordestino, demonstraram a prevalência de nematóides gastrintestinais resistentes ao oxfendazole, levamisole e ivermectina em caprinos com eficácia de 87,5%, 75% e 37,5% respectivamente. Em outro trabalho, Buzullini et al. (2007) demonstraram a eficácia da associação de diferentes classes de anti-helmínticos, registrando eficácia na associação entre três classes de drogas, albendazole 2,0%, cloridrato de levamisole 2,55% e ivermectina 0,08%, comparativamente a

moxidectina 1% em ovinos naturalmente infectados, demonstrando que ambas as formulações foram eficazes contra nematóides parasitos gastrintestinais de ovinos.

3.1.7. Resposta Imune

O processo pelo qual o organismo tem capacidade de reconhecer e destruir material estranho é conhecido como resposta imune. A imunidade nos ruminantes para nematóides GI pode causar eliminação dos vermes adultos, atrasarem o desenvolvimento ou estabelecimento da larva infectante, ou expulsão da mesma antes delas poderem se estabelecer. Pode-se dar de duas formas: pela produção de anticorpos e imunidade celular, associadas, respectivamente, à estimulação das duas populações de linfócitos reconhecedores, que são os linfócitos B e T. A rejeição de tecidos estranhos é uma das formas de resposta imune contra células estranhas, que identifica e remove células anormais. A habilidade para distinguir entre constituintes normais do organismo e material estranho é essencial, pois o indivíduo precisa manter-se livre da invasão de microorganismos e parasitos. A ausência de sistema imune eficiente às infecções pode levar à morte. O estado de imunidade geralmente coincide com o aparecimento, no soro sanguíneo, de globulinas modificadas, às quais são denominadas de anticorpos. Estas globulinas apresentam a propriedade de reagir especificamente com antígenos, neutralizando-os (URQUHART et al., 1998; HOSTE, 2001; AMARANTE et al., 2004; AMARANTE et al., 2005).

A resposta imunológica dos ruminantes domésticos aos nematóides GI é uma complexa interação de eventos humorais e celulares dirigida a diferentes fases do ciclo de vida do parasito e dos diferentes antígenos do parasito, que apesar de muito

estudadas, revelam que os mecanismos de imunidade adquirida aos nematóides GI com proteção efetiva, ainda não estão totalmente compreendidos, hipóteses são extrapoladas de animais de laboratório, onde são estudados os princípios do funcionamento do tubo digestivo associados às respostas imunes às infecções (VERCRUYSSSE & CLAEREBOU, 1997). Sabe-se que a resposta imunológica varia com uma série de fatores, os quais variam dentre as diferentes espécies animais hospedeiras, com a espécie do parasito, e a exposição do hospedeiro ao parasito, o qual é afetado pela condição climática, manejo e medidas de controle, além de fatores ligados ao hospedeiro como, genética, idade, sexo, status hormonal e nutricional (COLDITZ et al., 1996; HOSTE, 2001; AMARANTE et al., 2004; AMARANTE et al., 2005).

Respostas proliferativas de células foram um indicativo de imunidade celular da mucosa, estudada principalmente em ovelhas. Proteção adquirida contra *Haemonchus e Ostertagia* foram atribuídas a linfócitos de órgãos linfáticos (SMITH et al., 1984; SMITH et al., 1986; VERCRUYSSSE et al., 1994). Mastócitos da mucosa contribuem para as mudanças na qualidade do ambiente e são responsáveis pela rejeição final dos vermes adultos gastrintestinais estabelecidos (DINEEN et al., 1977). Alterações nas populações de linfócitos T locais também ocorrem, McClure et al. (1994) propuseram o envolvimento destas células no papel das citocinas.

Outros fatores, além dos acima descritos, regulam a resposta imune e a imunopatologia, como interleucinas (IL-4 e IL-13) que medeiam CD-4 T cell dependente, que efetiva a proteção do hospedeiro. Eosinofilia, mastocitose e elevação de marcadores no soro IgE e IgG1, também são observados (GAUSE et al., 2003). Susceptibilidade a infecção crônica é mediada por T helper 1 (Th-1), resposta

caracterizada por intermédio da secreção de interferon gama (IFN- γ) (GRENCIS, 2001). A “hipótese da higiene” baseada na queda da imunidade ou ativação da resposta Th-2, ligada à manifestação alérgica com produção de muco, eosinófilos, interleucinas e outros, beneficiariam o hospedeiro, bloqueando a progressão de reações atópicas (YAZDANBAKHSI et al., 2001; 2002). Está claro que a resposta Th-2 é essencial para a expulsão dos helmintos gastrintestinais. Cada espécie de parasita desenvolve nos hospedeiros mecanismos diferenciados de resposta, que podem atuar isoladamente ou em conjunto para eliminação dos parasitos do hospedeiro (LAWRENCE, 2003).

A resposta imune e inflamatória na mucosa gastrintestinal pode ser vista como um mecanismo para criar um estágio de equilíbrio entre o hospedeiro e o parasito, onde mínimos danos são infligidos sobre o hospedeiro e pequenas populações de vermes são toleradas. Esta situação é encontrada em ruminantes adultos, os quais carregam pequenas cargas parasitárias. O acolhimento da resistência à reinfecção, que é o último passo para imunidade adquirida do hospedeiro, pode ser mensurada por contagem de ovos nas fezes ou indiretamente, por determinação de pepsinogênio e concentração de anticorpos no soro. Estes parâmetros, quando medidos no fim da primeira temporada de pastagem ou no início do período de pastejo seguinte, podem refletir o nível de exposição à infecção na primeira época de pastejo e pode, portanto, ser utilizado indiretamente para prever se os animais têm ou não imunidade adquiridas. *Post mortem*, a resistência adquirida pode ser avaliada com maior precisão pela contagem total de vermes, características da composição das populações de vermes (VERCRUYSSSE & CLAEREBOUT, 1997).

3.1.8. Epidemiologia

Em condições naturais, antes da domesticação, o equilíbrio parasito/hospedeiro permitia a tolerância dos animais a essa enfermidade. Com a domesticação, e conseqüente aumento no número de animais por área, houve desequilíbrio em favor dos parasitos, fazendo com que o principal problema sanitário dos rebanhos ovinos e caprinos seja a verminose (SANTIAGO, 1980; VIEIRA et al., 1997; AMARANTE, 2001).

Há um conjunto de fatores que, de forma inter-relacionada, leva ao aparecimento de doenças em um rebanho. No caso de infecção por nematóides, a presença de um número de parasitos, não justifica obrigatoriamente o aparecimento da doença, que ocorre quando os fatores favoráveis ao seu desenvolvimento e ao parasitismo atingem níveis prejudiciais (COSTA et al., 2007). Nesse contexto, a epidemiologia estuda os fatores que determinam a intensidade da infecção adquirida e identifica os fatores que afetam a população de nematóides, quantificando os subsídios utilizados no controle e na prevenção dos parasitos. O controle das nematodioses faz-se necessário, caso contrário, a criação tornar-se-ia inviável economicamente, devido à baixa produtividade, à alta mortalidade dos animais e as despesas com mão-de-obra e antiparasitários (AMARANTE, 2001).

Os principais fatores que interferem na epidemiologia dos nematóides gastrintestinais são:

3.1.8.1. Fatores ambientais

No sistema de produção de pequenos ruminantes, a racionalização e a intensificação da utilização de pastagens são de extrema importância. Contudo, segundo Macedo et al. (2000), a terminação de cordeiros em confinamento foi mais rentável, pois em pastagens a verminose limitou o ganho de peso.

Em experimento conduzido em Nova Odessa, São Paulo (22°42'S, 47°18'W), com *Panicum maximum* cv. Aruana, *Panicum maximum* cv. Áries e *Brachiaria* híbrida cv. Mulato, pastejados por ovinos sob lotação rotacionada avaliou-se a contaminação dos capins com larvas de helmintos gastrintestinais (L3). O critério para a entrada dos animais nos piquetes foi à interceptação luminosa de 95% pelo dossel forrageiro e, o de saída, quando o resíduo atingisse de 10 a 20 cm de altura, foi necessário 30% a mais do equivalente em ovinos adultos no cultivar Mulato do que no Aruana e no Áries para consumir a mesma massa de forragem, o que mostra a baixa aceitabilidade e o menor consumo da *Brachiaria*. O menor consumo desse cultivar e sua elevada infestação resultaram em baixo estado nutricional/imunitário dos animais, o que causou 18 óbitos no período, devido à alta infecção por nematóides gastrintestinais, principalmente entre os animais jovens (KATIKI et al., 2007).

3.1.8.2. Fatores do hospedeiro

A idade, o estado nutricional, animais novos no rebanho, parto, lactação, estado fisiológico, raça, genética são alguns dos fatores que contribuem para aumentar a população de parasitos no organismo do animal (SANTA ROSA, 1996).

3.1.8.2.1. Idade

Independente da espécie animal, animais jovens são mais suscetíveis a infecções por nematóides gastrintestinais que os animais adultos (SANTA ROSA, 1996).

3.1.8.2.2. Estado nutricional

O estado nutricional interfere no grau de defesa imunológica do organismo. Animais submetidos à alimentação deficiente tornam-se mais suscetíveis ao parasitismo, por estarem com a resposta imunológica reduzida, favorecendo, assim, o estabelecimento das larvas infectantes. O estado nutricional afeta o desenvolvimento do sistema imunológico de animais jovens (SHAW et al., 1995; KAMBARA & MCFARLANE, 1996).

A suplementação alimentar é descrita por vários autores como eficiente no controle de parasitos gastrintestinais. Nível alto de proteína na dieta pode melhorar a resistência de ovinos ao *H. contortus* (ABBOTT et al., 1986; BARBOSA et al., 2003; BRICARELLO et al., 2005). Segundo Montellano et al. (2007) a

suplementação alimentar foi eficaz no controle de parasitos gastrintestinais *H. contortus* e *Trichostrongylus colubriformis* de filhotes de cabras, podendo ser a suplementação alimentar candidata a aumentar a resiliência do hospedeiro ao parasito.

3.1.8.2.3. Animais novos no rebanho

Helmintos podem provocar doenças em animais novos e recém chegados no rebanho, quando uma população de animais, previamente não é exposta a uma espécie de parasito em particular, por mudança do ambiente, ou indivíduos imunossuprimidos ou comprometidos nutricionalmente (HOSTE, 2001; AMARANTE et al., 2004).

3.1.8.2.4. Parto, lactação, estado fisiológico

Fêmeas durante a época do parto e da lactação são uma das causas de maior contaminação ambiental devido a um aumento do número de ovos por gramas de fezes (OPG). A importância epidemiológica do aumento do OPG associado ao parto é evidente, visto que esse fenômeno ocorre exatamente quando a suscetibilidade do rebanho está exacerbada (matrizes em lactação e animais jovens). Isso é explicado, pela imunossupressão fisiológica, que está relacionada com os níveis hormonais presentes durante a prenhez e a lactação. Provavelmente, a retomada do desenvolvimento de larvas hipobióticas, seja a principal responsável pelos aumentos no OPG (VIEIRA et al., 1997).

3.1.8.2.5. Raça

A susceptibilidade dos animais às infecções por nematóides gastrintestinais está relacionada com a constituição genética dos indivíduos, existindo variações entre raças e entre indivíduos de uma mesma raça (COSTA et al., 2000). Estudos realizados no Ceará por Costa & Pant (1983), com animais das raças Anglo-Nubiana, Canindé, Bhuj, Marota e Moxotó, infectados naturalmente com *Haemonchus* sp. e acompanhados através da determinação de parâmetros parasitológicos e hematológicos, sugerem que os animais da raça Bhuj são mais susceptíveis aos parasitos gastrintestinais, enquanto que os das raças Anglo-Nubiana e Canindé, parecem possuir mecanismos de defesa mais eficientes frente às infecções por nematóides gastrintestinais.

Dados preliminares de pesquisas conduzidas por Amarante (2001), indicaram a raça Santa Inês como mais resistente às infecções naturais por nematóide do que Suffolk e Ile de France em ovinos, corroborados por Costa et al. (2007), que verificaram menor contagem de ovos por grama de fezes na raça Santa Inês na estação chuvosa em relação à Suffolk e Ile de France, sendo atribuída à raça maior resistência e também ao tipo de capim Aruana com maior teor de proteína que o Tanzânia possibilitando melhor resposta imunológica, conseqüentemente, menor contagem de ovos.

3.1.8.2.6. Genética

O uso da genética para combater doenças infecciosas é um conceito antigo, a seleção natural tem sido utilizada por milênios, para todas as espécies de animais domésticos e todos os tipos de infecção. Animais mais susceptíveis dentro de uma mesma raça estão relacionados com a constituição genética dos indivíduos, existindo variações entre raças e entre indivíduos de uma mesma raça (COSTA et al., 2000).

3.1.8.3. Fatores ligados ao parasito

3.1.8.3.1. Curso natural

A avaliação da sazonalidade das larvas ou o conhecimento da ocorrência das espécies de parasitos durante o ano no meio ambiente e nos animais servem (são importantes) para se determinar qual a droga a ser utilizada como anti-helmíntico em determinada região num determinado tempo. A contagem de ovos por gramas de fezes constitui um parâmetro que permite avaliar os níveis de infecção dos animais e o de infestação das pastagens por larvas de nematóides gastrintestinais (AMARANTE et al., 1996). Trabalho realizado por Dias et al. (2007) em bovinos, de fevereiro a setembro, em Viçosa, Zona da Mata Mineira, Brasil, foi encontrado nas pastagens maior prevalência de larvas do gênero *Cooperia*, em detrimento da maior prevalência do gênero *Haemonchus* no OPG. Esses resultados não representaram, que entre as contagens não havia uma dependência, apenas representaram que dentro do período estudado a correlação foi nula. Furlong et al. (1985) observaram em seu

experimento, também em bovinos realizado na Zona da Mata Mineira, que havia uma relação entre as contagens de larvas nas pastagens e ovos por gramas de fezes, mas ressaltaram que o OPG não possui relação real com a carga de nematóides presentes nos animais. Sabe-se que a disponibilidade de larvas nas pastagens pode ser determinada pela contaminação dessas pelos animais e a reinfestação dos animais necessita da presença de larvas nas pastagens, tendo diversos fatores relacionados ao hospedeiro, parasito e ambiente (LIMA, 1989).

3.1.8.3.2. Potencial biótico

Aquelas espécies de parasitos que possuem fêmeas com alta produção de ovos, como o *H. contortus*, possuem uma maior possibilidade de contaminar as pastagens e, conseqüentemente, os hospedeiros, que espécies com baixo potencial biótico. Talvez por essa razão, *H. contortus* seja a espécie envolvida com maior frequência nos casos de resistência anti-helmíntica em ovinos e caprinos (GENARI & AMARANTE, 2006).

3.1.8.3.3. Sobrevivência das L3

Fatores relacionados à diminuição na disponibilidade de L3 podem ocasionar baixo estabelecimento da infecção. As perdas dentro do animal são geralmente devidas à falhas no desencapsulamento e conseqüente saída da bainha das L3 e mortalidade das larvas de 4º e 5º estágio (SOULSBY, 1987).

3.1.8.3.4. Capacidade migratória

Como parte da adaptação para completar o ciclo de vida do parasito, helmintos tiveram a necessidade de adquirir mecanismos para evasão da resposta imune do hospedeiro. Assim o desenvolvimento da capacidade migratória no aparelho gastrintestinal, pelas adjacências teciduais, como estratégia de fuga, foi mais um instrumento de sobrevivência utilizado pelo parasito (HOSTE, 2001).

3.1.9. Patogenia e lesões

Helmintos parasitos gastrintestinais infectam o hospedeiro por via oral, vivem na superfície da mucosa do trato gastrintestinal ou atravessam a barreira mucosa, percorrendo caminhos de acordo com o local de predileção. Alguns atravessam estas barreiras, onde temporariamente, gastam um período de tempo na mucosa, antes de retornar para a superfície da mesma ou acessar outros tecidos e locais no hospedeiro. A evolução de cada parasito para evadir os mecanismos de defesa do hospedeiro, especialmente os helmintos para penetrarem nas superfícies das mucosas e tecidos do hospedeiro, propiciaram uma variedade de artifícios mecânicos e químicos, incluindo modificações da superfície como “hooks”, lancetas, espinhos e enzimas proteolíticas (MULCAHY et al., 2004). Tipicamente, helmintos induzem fortemente respostas polarizadas Th2, o que permite muitas vezes que completem o seu ciclo de vida por “imunomodular” ou “imunossuprimir” as respostas do hospedeiro.

A mucosa do abomaso apresenta-se espessa, edemaciada, hiperêmica ou anêmica, de aspecto brilhante e, no local de fixação do *H. contortus*, observa-se

pequenas úlceras. Histologicamente, nos casos de hemoncose, o abomaso apresenta edema de mucosa, submucosa e serosa, descamação de células epiteliais, ulceração e infiltração de leucócitos, com predominância de eosinófilos (SANTA ROSA, 1996).

Nas infecções por *Oesophagostomum columbianum*, a penetração das larvas na mucosa do intestino delgado e grosso durante o ciclo evolutivo produz reação local, caracterizada histologicamente por pequenos grânulos parasitários, constituídos por tecido necrosado, infiltrado por leucócitos e macrófagos. Essa reação transforma-se em nódulos encapsulados, formados por fibroblastos, no interior dos quais se encontram as larvas. A serosa apresenta formações nodulares de coloração amarela, esverdeada ou acinzentada, de consistência pastosa nas lesões provocadas por infecções mais recentes e calcificadas nas mais antigas (FREITAS, 1982).

3.1.10. Patofisiologia

A infecção helmíntica pode provocar, no ruminante doméstico, depressão do apetite, comprometimento da função gastrointestinal, alterações no metabolismo de proteína, energia e mineral, mudança no balanço hídrico, alterações da condição corporal (qualidade da carcaça), alterações na digestão alimentar, inapetência, aumento dos níveis de gastrina, colecistoquinina, (aumento da motilidade intestinal, resposta Th2 para eliminação do parasito do intestino) segundo Mulcahy et al. (2004), fator de resistência (muitos resistentes a drogas anti-helmínticas), secreção de pepsinogênio (aumento da permeabilidade de mucosas gastrintestinais), resistência do hospedeiro (FOX, 1997).

A depressão de se alimentar voluntariamente (perda do apetite) é um importante fator da infecção por nematóides gastrintestinais, reconhecida mundialmente como o mais importante na patogênese da doença (HOLMES, 1985, 1993; PARKINS & HOLMES, 1989). Trabalhos associando o mecanismo de depressão do apetite com infecção intestinal examinaram expressão de gene de dois neuropeptídeos hipotalâmicos, neuropeptídeo y (NPY) e corticotropin releasing factor (CRF) em ratos infectados com *Nippostrongylos brasiliensis*. Estes dois peptídeos apresentaram ser a chave para o padrão fisiológico na regulação da homeostase da energia que modula o apetite. O (NPY) estimularia o apetite durante o período de balanço energético negativo como o induzido por anorexia e pela restrição alimentar. O CRF atuaria regulando o sistema NPY-energia pela sua inibição.

3.1.11. Sinais clínicos

Os efeitos prejudiciais dos nematóides parasitos gastrintestinais sobre o organismo dos animais estão diretamente relacionados com a idade do hospedeiro, com o nível imunitário desenvolvido, com o nível de infecção, com as espécies de nematóides envolvidas, com o nível nutricional e com as condições ambientais e climáticas da região (FREITAS, 1982). As infecções por nematóides parasitos gastrintestinais caracterizam-se por intensa anemia das mucosas dos orifícios naturais e das vísceras, degeneração gordurosa (atrofia gelatinosa), hidrotórax, hidropericárdio, ascite, caquexia e gastrenterite catarral.

Apesar das infecções serem mistas, o *H. contortus* é o nematóide que apresenta maior prevalência e maior intensidade de infecção nas regiões estudadas no Brasil.

3.1.12. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na anamnese minuciosa do rebanho, avaliando o hospedeiro, condições ambientais, manejo do rebanho (nascimento, desmama, superlotação, introdução de animais novos), histórico do uso de anti-helmínticos, que aliados aos sinais clínicos pode-se suspeitar de parasitose gastrintestinal. O diagnóstico definitivo poderá ser realizado utilizando-se exames parasitológicos de fezes (OPG), coprocultura e necropsia.

O OPG verifica a presença ou ausência de ovos nas fezes, sem fornecer informações quanto aos gêneros ou espécies presentes. Uma contagem alta de OPG poderá ser indicativa de um número alto de nematóides, porém uma contagem baixa ou nula não significa que existam poucos ou que não haja vermes no trato gastrintestinal (UENO & GONÇALVES, 1998).

A coprocultura indica o, gênero dos nematóides presentes na infecção; utilizando a técnica de Roberts & O'Sullivan (1950), um período de incubação das fezes, em torno de sete dias, se faz necessário, daí as larvas são recuperadas e identificadas. Os gêneros *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Bunostomum* e *Oesophagostomum* (Strongyloidea) não são identificados pelos ovos, mas sim pelas larvas infectantes obtidas na cultura de fezes.

À necropsia, podem-se identificar as espécies de parasitos, seguindo a técnica da WAAVP utilizada neste experimento.

3.1.13. Tratamento

No nordeste brasileiro, são indicados quatro tratamentos anti-helmínticos anuais, controle estratégico, visando à descontaminação das pastagens, sendo três durante o período seco (início, meio e final). Esses tratamentos devem ser realizados com um anti-helmíntico de alta eficácia, com o objetivo de diminuir a contaminação da pastagem, durante o período chuvoso (EMBRAPA, 1994). Recomenda-se realizar uma vermifugação no meio do período chuvoso.

Em outros ecossistemas do país, o esquema de vermifugação deve ser adaptado de acordo com as condições climáticas da região, concentrando o tratamento anti-helmíntico no período seco (VIEIRA et al., 1997).

Medicações anti-helmínticas adicionais (táticas) são recomendadas em determinadas circunstâncias, como por exemplo, em rebanhos que utilizam estação de monta, uma medicação deve ser feita antes do início da cobertura ou inseminação artificial e outra 30 dias antes do início do período de parição. Esta última deverá ser efetuada com produtos que atuem sobre nematódeos adultos e formas imaturas (larvas hipobióticas). Por outro lado, deve ser evitada a vermifugação de matrizes no primeiro terço da gestação. Medicações táticas são também preconizadas sempre que as condições ambientais do momento favorecer o aparecimento de surtos de verminose, como por exemplo, na ocorrência de chuvas torrenciais em pleno período seco.

3.2. Drogas anti-helmínticas

3.2.1. Ivermectina

É um endectocida do grupo das avermectinas, pertencem ao grupo das lactonas macrocíclicas (avermectinas/milbemicinas) que são responsáveis por causar uma hiperpolarização das células neuromusculares e paralisia faringiana em nematodas, abrindo irreversivelmente os canais de cloro. O glutamato é responsável pela abertura destes canais e pode ser a principal diferença entre o modo de ação da ivermectina (avermectina) e a moxidectina (milbemicina), devido ao fato de que a ivermectina se liga mais nos canais de cloro em cepas resistentes (MOLENTO et al., 1999).

Na década de 80, a ivermectina e a abamectina foram introduzidas no mercado de pesticidas, apresentando elevada potência antiparasitária contra artrópodes e nematóides, usando baixas concentrações (SANCHÉZ & LANUSSE, 1993). Entre outros, Armour et al (1980) também observaram que a ivermectina foi efetiva contra todos os nematóides gastrintestinais de importância econômica em bovinos e ovinos, incluindo estágios adultos e larvas inibidas de *Ostertagia ostertagi*, sendo aplicada na dosagem de 200µg/Kg de peso corpóreo, por via subcutânea.

Sabe-se que as ivermectinas possuem oito análogos, frutos primários do processo fermentativo do fungo *Streptomyces avermitilis* e a necessidade que haja um perfeito equilíbrio entre eles, pois existem diferenças de eficiência e toxicidade, assim qualquer desproporção compromete a eficiência da molécula no produto final (BORDIN, 2004).

3.2.2. Mecanismo de resistência a lactonas macrocíclicas

Pesquisas realizadas por Sangster & Gill (1999) indicaram que, in vivo, a resistência a endectocidas se deve a uma redução na sensibilidade dos efeitos das avermectinas sobre o desenvolvimento e motilidade larvária, o que implica a inibição da atividade na bomba faringiana e na musculatura somática. A resistência do *H. contortus* a ivermectina foi associada a modificações das subunidades do receptor GluCl e/ou a expressão aumentada de uma glicoproteína de membrana Glicoproteína-P (GpP) que, possivelmente, impeçam que o princípio ativo atinja as concentrações ativas da molécula antiparasitária no receptor de glutamato do parasito resistente (MOTTIER & LANUSSE, 2001). Já se pode afirmar que ocorre o envolvimento dos canais de cloro através de um estímulo inicial e que ocorre uma intercomunicação entre os canais de cloro presentes na laringe e o sistema nervoso do parasito, bloqueando a entrada da droga no organismo. Os canais de cloro devem estar ligados ao mecanismo de ação das lactonas macrocíclicas, enquanto a GpP regula a concentração destes anti-helmínticos no local de ligação na membrana celular do parasito como bomba transportadora de droga .

3.2.3. Levamisole

O levamisole é um fármaco do grupo dos imidotiazóis, atua sobre os receptores nicotínicos de acetilcolina sobre a membrana da musculatura somática dos nematóides, não atuando em trematodas e cestodas. Sendo agonista, promove a abertura dos canais catiônicos destes receptores, formados por cinco subunidades de proteínas, causando despolarização das células musculares e subsequente contração, causando ao longo de todo o nível do parasito uma paralisia espástica do verme, impedindo a sua manutenção no hospedeiro (ROBERTSON et al., 2000; MOLENTO, 2004).

Suspeita-se que resistência do levamisole envolva a perda da sensibilidade na subunidade do receptor colinérgico do parasito aos anti-helmínticos.

Com espectro de atividade sobre estágios adultos da maioria dos nematóides gastrintestinais de ruminantes, esse anti-helmíntico apresenta baixa eficácia na eliminação de formas imaturas, segundo Vieira et al. (1989a,b), pois se observou que, após quatorze dias do tratamento, os animais já apresentavam OPG positivo, indicando a maturação da população jovem.

A resistência ao levamisole pode ser devido à fosforilação do receptor, com alterações nas propriedades dos mesmos e/ou alteração da bioquímica do fármaco (ROBERTSON et al., 2000; AYRES & ALMEIDA, 2002).

3.2.4. Albendazole

Albendazole é um benzimidazole com atividade anti-helmíntica e ainda é utilizado no tratamento de intensas parasitoses em praticamente todas as espécies de mamíferos domésticos, incluindo o homem. É rapidamente metabolizável sofrendo duas oxidações no organismo do hospedeiro, formando primeiramente albendazole sulfóxido (ABZSO) e, em seguida, albendazole sulfona (ABZSO₂). O ABZSO é responsável pela atividade anti-helmíntica e o ABZSO₂ é farmacologicamente inativo (AYRES & ALMEIDA, 2002).

Este fármaco age se ligando à tubulina dos helmintos, não agindo contra o hospedeiro, inibindo a polimerização dos microtúbulos, despolarizando-os, gerando a perda de função em várias partes da célula, dependentes desta estrutura incluindo, a função dos neuro-transmissores e outros mensageiros intracelulares, eliminação de produtos de degradação, absorção de nutrientes pela célula, divisão celular, organização intracelular e outras interações vitais do tipo proteína-proteína que levam a morte celular.

Os nematodas, assim como outros helmintos, fungos e alguns protozoários têm locais de ligação com alta afinidade pelo benzimidazole hidrofóbico. Estes locais de alta afinidade foram localizados na porção N-terminal das tubulinas. Descobriu-se também que há uma fenilalanina na posição 200, que confere com o gene de cepas susceptíveis no *H. contortus*, a uma tirosina na mesma posição de cepas resistentes. No entanto, se sabe que existem outros pontos de mutação importante que causam a resistência (MOLENTO, 2004; AYRES & ALMEIDA, 2002).

3.2.5. Closantel

Pertence ao grupo das salicilanilidas, juntamente com rafoxanida, oxiclosamida, niclosamida, clioxamida e substitutos nitrofenólicos, nitroxinil, microfolan, bitionol, hexaclorofeno, disofenol, que interferem na fosforilação oxidativa, causando a destruição dos parasitos por inanição, quando são esgotadas suas reservas energéticas ou a sua expulsão, decorrente de paralisia. É um agente antiparasitário de amplo espectro de ação usado contra várias espécies e estágios de desenvolvimento de trematodas, nematodas e artrópodes, em diferentes espécies hospedeiras animais (AYRES & ALMEIDA, 2002).

3.3. Suplementos minerais e anticoagulante

3.3.1. Selênio e cobalto com o EDTA

Selênio 0,1mg/Kg é o nível recomendado para suplementação em ovinos e cobalto 0,44mg/kg também como suplementação mineral, precursor da vitamina B12 (cianocobalamina) que pode atuar estimulando a formação de glóbulos vermelhos do sangue.

O EDTA é usado como anticoagulante para emulsificação da solução do composto anti-helmíntico.

3.4. Associações anti-helmínticas

As associações de medicamentos têm por finalidade aumentar (sinergismo) ou complementar sua atividade contra os helmintos, ampliando o espectro de ação. Associações de antinematódeos e fasciolídeos, como por exemplo, ivermectina associada ao clorsulon, têm sido utilizadas, mostrando maiores vantagens do que preparações de uso restrito para nematódeos ou trematódeos. Associações de compostos efetivos contra ascarídeos, ancilostomatídeos e cestódeos estão disponíveis para pequenos animais, como o praziquantel associado ao pirantel ou febantel (AYRES & ALMEIDA, 2002).

As combinações, também, entre antinematódeos potencializam os efeitos destes medicamentos. Quando o oxfendazole foi associado ao parbendazole, observou-se maior atividade sobre populações de nematódeos resistentes aos benzimidazóis, devido à redução da biotransformação hepática e da secreção biliar do medicamento, aumentando assim sua transferência para o trato gastrointestinal (AYRES & ALMEIDA, 2002).

As associações de princípios ativos com mecanismos de ação diferentes pode ser uma medida para melhorar a eficácia de cada droga isoladamente (FAO, 2003). Porém, a associação anti-helmíntica só tem real valor quando a indicação dos medicamentos coincide com a dosificação estratégica para o controle dos parasitos (AYRES & ALMEIDA, 2002).

Entretanto, não se deve estimular o uso de anti-helmínticos associados em rebanhos comerciais justamente para não acelerar a resistência.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Anti-helmínticos utilizados

- 1) Composto 1- Constituído por (albendazole 3,8g, closantel 7,5g, ivermectina B1a 0,2%).
- 2) Composto2- constituído por (ivermectina 0,2%, albendazole 3,8g, levamisole 6,4g, closantel 10,0g, selênio 0,1g e cobalto 0,44g)

4.2. Animais

Foi realizado exame de OPG de 32 cabras, uma semana antes de iniciar as coletas de material para o experimento, as quais foram pesadas e identificadas com brinco numerado para divisão dos grupos de animais.

Foram utilizadas 27 cabras adultas das raças Pardo-Alpinas e Saanen, pesando em torno de 38 Kg, com idade entre 30 a 48 meses e naturalmente infectadas por helmintos parasitos gastrintestinais, pertencentes ao capril da Universidade Federal de Viçosa, no município de Viçosa do estado de Minas Gerais, Brasil, localizada a uma latitude 20°45'14" sul e a uma longitude 42°52'55" oeste e com altitude de 648 metros. O experimento foi realizado de junho a julho de 2006.

Três grupos foram constituídos, com nove animais por grupo, três da raça Parda- Alpina e seis da raça Saanen, divididos de acordo com o peso corporal e prévia análise da contagem de ovos por grama de fezes (OPG), segundo técnica modificada de Gordon & Whitlock (1939) e descrita por Lima (1989): 2 g de fezes foram adicionadas a 29 mL de solução saturada de NaCl em um copo Griffin, onde foram homogeneizadas, passadas para um segundo copo Griffin, através de uma peneira com malhas de plástico de 1 mm². Ao primeiro copo Griffin, adicionou-se

14,5 mL de água de torneira e 14,5 mL de solução saturada de NaCl, que foram passadas, novamente, para o segundo copo Griffin, através de peneira. Esta solução foi homogeneizada e, com uma pipeta, se preencheu a câmara de McMaster. Depois de, aproximadamente, 3 minutos de repouso, realizou-se a leitura em microscópio óptico, utilizando objetiva de 10x. Tomando-se médias de OPG semelhantes entre os grupos (822,2 a 1044,4) no dia do tratamento ou dia zero (Tabela 1). Os animais de todos os grupos foram mantidos, a partir dos tratamentos, em piso ripado de madeira, onde receberam diariamente 6 kg de silagem de milho (Matéria seca - 88,74%, Proteína bruta - 47,44%, Nutrientes digestíveis totais - 81,04%, Cálcio - 0,33% e Fósforo - 0,58%) e 1 kg de ração concentrada balanceada para caprinos leiteiros com 26% de proteína total.

4.3. Tratamentos

Grupo-1, Os animais do grupo 1 foram tratados com o composto 1, constituído de closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) com uma dose de 1mL /10 kg de peso corporal (dia 0), via oral.

Grupo-2, Os animais do grupo 2 foram tratados com o composto 2, constituído de closantel (10g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4g), ivermectina B1a (0,2%), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) com uma dose de 1mL /10 kg de peso corporal (dia 0), via oral.

Grupo-3, Todos os animais do grupo 3 foram tratados com 50mL de água destilada por via oral independente do peso (controle).

4.4. Coleta de Dados

Após a administração dos tratamentos com os compostos anti-helmínticos aos animais de todos os grupos, foram colhidas amostras de fezes diretamente do reto nos dias 0, 3, 5, 7, 14, 21 e 28 e determinadas às contagens de OPG. Foram realizadas, concomitantemente às contagens de OPG, as coproculturas, conforme descrição de Guimarães (1971): 20g de fezes dos animais foram misturadas com carvão vegetal fragmentado e umedecida e levada à estufa a 26°C, durante oito dias, para obtenção de larvas infectantes de nematóides parasitos gastrintestinais. As larvas infectantes obtidas das coproculturas foram identificadas de acordo com os critérios estabelecidos por Ueno & Gonçalves (1998).

Nas fezes, em paralelo ao OPG, foi realizado o método de Baermann direto, para a pesquisa de vermes pulmonares. O aparelho de Baermann (funil, conexão de borracha, tubo de centrífuga, clips) foi preenchido com água de torneira a 45°C até a superfície, evitando a formação de bolhas de ar. Foi colocada sobre o funil uma peneira forrada com gaze. Foi depositado sobre a gaze cerca de 3g de fezes. Após uma hora, foi colhido o conteúdo do tubo de centrífuga. O tubo foi centrifugado a 1.000 r.p.m. (rotações por minuto) por 5 minutos. Colocou-se o sedimento em uma lâmina e cobriu-se com lamínula e foi observado em objetiva de 10x no microscópio óptico.

Todos os animais foram examinados pelo método Famacha nos dias 0, 14 e 28 dias após a vermifugação. A conjuntiva ocular dos animais foi observada, comparando as diversas tonalidades e os respectivos escores foram quantificados de um a cinco, de acordo com o cartão guia do método Famacha de Bath & Van Wyck (2001). Nesses mesmos intervalos de dias, foram realizadas coletas de sangue da veia

jugular, punção com agulhas e tubos estéreis secos (vacuítaner) com anticoagulante EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético, sal dissódico) 0,1mL (uma gota), de todos os animais para exames individuais de hematócrito; contagem global e diferencial de leucócitos e proteínas plasmáticas totais.

O hematócrito foi realizado segundo o método do Micro-Hematócrito (Ferreira Neto et al., 1978): encheu-se dois terços de um tubo capilar de 7 cm de comprimento por 1 mm de diâmetro, com sangue contendo anticoagulante. Fechou-se a extremidade livre do tubo com uma chama no Bico de Bunsen, colocou-se o tubo em um centrifugador próprio. Centrifugou-se a 10.000 r.p.m., durante 5 minutos. Fez-se a leitura em um gráfico especial (no cartão do hematócrito).

A contagem global e diferencial de leucócitos foi realizada conforme as técnicas descritas por Ferreira Neto et al. (1978), a seguir: Leucometria global ou (Contagem global de leucócitos): aspirou-se com uma pipeta 400µl ou 0,4 mL de ácido acético (diluidor) a 4% e despejou-se em um frasquinho seco e estéril, aspirou-se 20µl ou 0,02 mL de (sangue total) e despejou-se no mesmo frasquinho e homogeneizou-se, colocou-se na câmara de Newbawer, aguardou por 3 minutos e fez-se a contagem nos 4 quadrados grandes angulares, utilizando-se a objetiva de 10* do microscópio óptico, somou-se as contagens dos 4 quadrados, multiplicou-se por 50. O resultado foi o número de leucócitos por mm³ ou µl de sangue. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada com o Kit Panótico rápido: pegou-se uma lâmina limpa e seca, pingou-se uma gota de sangue, fez-se o esfregaço, esperou secar por mais ou menos 2 minutos, corou-se com 3 corantes, primeiro fixador por 10 segundos, segundo corante ácido (eosina) também por 10 segundos e terceiro corante básico (hematoxilina) por 15 segundos, e fez-se a contagem diferencial de leucócitos.

As proteínas plasmáticas totais foram aferidas, pingando-se 20 µl de plasma no refratômetro ocular (K.Fuji 8511[®]) e procedendo-se a leitura em gramas por decilitro.

Seis animais de cada grupo foram sacrificados e necropsiados no 28º dia, seguindo as normas de ética do (COBEA) Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (1991), segundo a técnica preconizada pela WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology) e descrita por Wood et al. (1995): abriu-se o abomaso pela curvatura maior dentro de um balde calibrado em litros e limpou-se o órgão com água. Raspou-se a mucosa cuidadosamente por meio de uma lâmina, também, dentro desse balde. Completou o volume até uma calibração de 2 litros. Agitou-se vigorosamente, coletando-se 10% do volume total. Conservou-se este volume adicionando três volumes de formol 10% a quente (80°C).

Desembaraçou-se o intestino delgado de suas aderências e o abriu com tesoura ou enterótomo, dentro de um balde calibrado em litros. Limpou-o bem com água e raspou-se a mucosa com as costas de uma tesoura dentro desse balde. O volume foi completado até uma calibração de 2 litros e homogeneizou vigorosamente, coletando 10% do volume total. Conservou este volume adicionando três volumes de formol 10% a quente (80°C).

No intestino grosso foi realizado o mesmo procedimento conforme descrito para o intestino delgado.

Abriu-se a traquéia e brônquios até o fim com tesoura. Lavou com solução fisiológica em uma bandeja para coletar os possíveis helmintos das vias aéreas com agulhas parasitológicas ou um pequeno pincel. O pulmão foi seccionado em pedaços de aproximadamente 1cm³ para coletar as formas imaturas e foi empregado o método de Baermann.

No fígado, os seus canais e a vesícula foram abertos e comprimidos para a coleta de helmintos. Após, cortar o fígado em faixas de 1 cm de espessura, os pedaços foram comprimidos para a coleta de formas imaturas.

As cavidades peritoneais foram observadas para possíveis coletas de helmintos que fossem encontrados.

Os estádios imaturos foram recuperados da seguinte forma: colocou-se o abomaso, o intestino delgado e o intestino grosso, separadamente, em cubas de plástico, contendo solução de ácido clorídrico a 3%, à temperatura de 39°C. Esses órgãos permaneceram nos recipientes em temperatura ambiente, durante 3 horas. Em seguida, realizou-se a raspagem desses órgãos. O conteúdo foi passado em um tamis de bronze com malhas de 0,3 mm. O conteúdo retido no tamis foi fixado com solução de formol 10% a quente (80°C). Posteriormente, separou-se 10% do volume, fixado para identificação e contagem dos parasitos. Todos os helmintos encontrados no trato gastrintestinal foram quantificados e identificados quanto ao gênero e à espécie de acordo com Ueno & Gonçalves (1998). O número total de helmintos encontrados nos intestinos e abomaso dos animais necropsiados, foi estimado contando o número de helmintos de cada espécie e multiplicando-os por 10.

4.5. Análise dos Dados

Os dados das contagens de OPG, coproculturas, Famacha, contagem global e diferencial de leucócitos, hematócrito e os helmintos recuperados à necropsia, dos animais dos três grupos, foram analisados utilizando o teste de análise de variância

(ANOVA), seguido pelo teste de comparações múltiplas a um nível de significância de 5% (AYRES et al., 2003).

A redução na contagem de ovos nas fezes (RCOF) foi determinada usando a seguinte fórmula:

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

Onde OPGt é a média do número de ovos por grama de fezes do grupo de animais tratados e OPGc é a média do número de ovos por grama de fezes dos animais do grupo controle.

Após a necropsia, o percentual de eficácia para os compostos anti-helmínticos testados sobre as espécies de helmintos recuperados foi determinado pela seguinte fórmula (WOOD et al., 1995).

$$\% \text{ de eficácia} = \frac{(\text{Média da espécie de parasito do grupo controle} - \text{Média da espécie de parasito do grupo tratado})}{\text{Média da espécie de parasito do grupo controle}} \times 100$$

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos anti-helmínticos implementaram redução na contagem de ovos por grama de fezes dos animais dos grupos 1 e 2 em relação ao OPG ($p < 0,05$) em relação aos animais do grupo 3 (controle) em todos os dias subsequentes ao tratamento (dia 0) e não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre as contagens de ovos por grama de fezes (OPG) nos animais dos grupos 1 e 2 (Tabela 1). Nos animais dos grupos 1 e 2 foi observada redução no OPG (RCOF) no dia 3 de 97,85% e 96,0%, respectivamente, em relação às contagens de OPG dos animais do grupo 3. Foi observada diferença ($p < 0,05$) na média do OPG dos animais dos grupos 1 e 2 no dia zero em relação aos demais dias estudados dentro dos mesmos grupos. Os animais do grupo 2 apresentaram maior percentual de redução do OPG em comparação aos animais dos grupos 1, acima de 95% de eficácia do terceiro ao 21º dias subsequentes ao tratamento. Bricarello et al. (2005), comparando a resposta de ovinos por infecção primária por *H. contortus* observaram que apenas a contagem de OPG mostrou diferença ($p < 0,05$) entre os animais estudados.

No dia zero, os nematóides parasitos gastrintestinais encontrados foram: *Haemonchus* sp. (99,48%), *Cooperia* sp. (0,18%), *Oesophagostomum* sp. (0,34%) nos animais do grupo 1 e 100% de *Haemonchus* sp. nos animais dos grupos 2 e 3. No 28º dia, os nematóides parasitos gastrintestinais encontrados foram: *Haemonchus* sp. (91,05%) e *Trichostrongylus* sp. (8,95%) nos animais do grupo 2, e 100% de *Haemonchus* sp. nos animais dos grupos 1 e 3 (Tabela 2). Da mesma forma, Mattos et al. (2004) encontraram em caprinos 100% e 99,58% de *Haemonchus* sp. nos animais do grupo tratado e controle respectivamente no estado do Rio Grande do Sul.

Nas coproculturas, o helminto mais prevalente foi *Haemonchus* sp. em relação aos demais nematóides parasitos gastrintestinais que apresentaram percentual baixo.

Tabela 1 – Médias e desvio padrão, valores mínimos, máximos e percentuais de redução da contagem de ovos por grama de fezes dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação de closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação de closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44g , como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, em relação à coleta anterior (ca) e em relação ao grupo controle (ct), do dia 0 ao 28º, em Viçosa-MG.

Grupo	Dia 0	Dia 3	Dia 5	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28
01	1033,3Aa ± 1391,4 100-4200	22,2Bb ± 66,66 0-200	11,1Bb ± 33,33 0-100	22,2Bb ± 66,66 0-200	11,1Bb ± 33,33 0-100	88,9Bb ± 202,76 0-600	177,7Bb ± 272,84 0-600
Ca	-	97,85%	50%	0	50%	0	0
Ct	-	96%	98,48%	97,4%	97,6%	84,9%	70,4%
02	1044,4Aa ± 140,13 100-4100	22,2Bb ± 66,7 0-200	0Bb ± 0 0-0	11,1Bb ± 33,33 0-100	0Bb ± 0 0-0	22,2Bb ± 66,7 0-200	55,5Bb ± 13,04 0-300
Ca	-	97,8%	100%	0	100%	0	0
Ct	-	96%	100%	98,7%	100%	96,22%	90,7%
03	822,2Aa ± 1000,98 100-3300	555,5Aa ± 545,69 0-1500	733,3Aa ± 1302,88 0-4100	855,5Aa ± 959,31 0-2800	466,6Aa ± 602,8 0-1700	588,8Aa ± 456,45 100-1800	600Aa ± 774,60 200-2600
Ca	-	32,4%	0	0	45,4%	0	0
Ct	-	-	-	-	-	-	-

Médias seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas e maiúsculas nas colunas não diferem estatisticamente (P>0, 05).

Tabela 2 - Variação percentual dos gêneros de helmintos da superfamília Strongyloidea nas culturas de fezes dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0,3,5,7,14,21 e 28, em Viçosa - MG.

Dias	Grupos	Gêneros de helmintos			
		C	H	O	T
0	G1	0,18	99,48	0,34	0
	G2	0	100	0	0
	G3	0	100	0	0
3	G1	0	100	0	0
	G2	0	100	0	0
	G3	0	100	0	0
5	G1	0	100	0	0
	G2	0	0	0	0
	G3	0	100	0	0
7	G1	0	100	0	0
	G2	0	100	0	0
	G3	0	100	0	0
14	G1	0	100	0	0
	G2	0	100	0	0
	G3	0	100	0	0
21	G1	0	100	0	0
	G2	0	100	0	0
	G3	0	100	0	0
28	G1	0	100	0	0
	G2	0	91,05	0	8,95
	G3	0	100	0	0

G1- Grupo 1; G2- Grupo 2; G3- Grupo 3; C - *Cooperia* sp.; H - *Haemonchus* sp.; O - *Oesophagostomum* sp.; T - *Trichostrongylus* sp..

A prevalência, intensidade média e a amplitude total de infecção por helmintos parasitos gastrintestinais nos animais dos três grupos estão representadas na tabela 3, correspondendo aos achados de helmintos parasitos gastrintestinais recuperados após a necropsia no 28º dia. Para os animais do grupo 1, foram encontrados 91,8% de *Haemonchus contortus* e 5,5% de *Moniezia* sp., e 2,7% de *O. columbianum*. Os animais do grupo 2 apresentaram 100% de *H. contortus* e os animais do grupo 3 apresentaram 79,7% de *H. contortus*, 13,0% de *Trichostrongylus axei*, 4,4% de *Cooperia* sp. e 2,7% de *O. columbianum*. Por outro lado, os animais do grupo 2 apresentaram menor intensidade média e amplitude total de infecção por nematóides parasitos gastrintestinais em relação aos animais dos grupos 1 e 3. Os animais do grupo 1, por sua vez, apresentaram menor intensidade média de infecção por nematóides parasitos gastrintestinais em relação aos animais do grupo 3. Esses resultados foram semelhantes ao trabalho de Guimarães & Lima (1987), que encontraram em Minas Gerais, maior prevalência de *H. contortus* parasitando caprinos.

Em relação ao Famacha, nos dias 0 e 28º, as médias dos escores foram as mesmas para os animais dos grupos 1, 2 e 3. Apenas no 14º dia os animais do grupo 2 apresentaram média ($p < 0,05$) maior no escore do Famacha em relação aos animais dos grupos 1 e 3 (Tabela 4). O método Famacha apresentou correlação em relação ao hematócrito ($r = 0,007$ para os animais do grupo 1, $r = -0,83$ para os animais do grupo 2 e $r = -0,19$ para os animais do grupo controle) nos dia 0, 14 e 28, demonstrando que a maior correlação negativa nos animais do grupo 2 provavelmente se deveu a melhor resposta ao tratamento anti-helmíntico. Entretanto, segundo Molento et al. (2004), alguns animais possuem a capacidade de suportar altas cargas parasitárias,

sendo denominados de resilientes. Todavia, esses autores encontraram correlação positiva entre o método Famacha com o valor do hematócrito e negativa com OPG, o mesmo ocorrendo para os animais do grupo 1 no presente trabalho. Nos dias 0, 14 e 28 a correlação entre o Famacha e o OPG foi ($r = 0,64$ para os animais do grupo 1, $r = -0,32$ para os animais do grupo 2 e $r = 0,83$ para os animais do grupo controle), demonstrando que a correlação negativa para os animais do grupo 2 não foi semelhante aos resultados obtidos por Molento et al. (2004).

Tabela 3 – Prevalência (P), Intensidade média (IM) e amplitude total (AT) de infecção por helmintos gastrintestinais recuperados após a necropsia no 28º dia, em Viçosa, MG. em cabras dos três grupos (n = 18), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle.

Helmintos de caprinos	G1			G2			G3		
	P(%)	IM	AT	P(%)	IM	AT	P(%)	IM	AT
<i>Haemonchus contortus</i>	91,8	56,67 ^a	0-270	100	1,67 a	0-10	79,7	91,67 ^a	20-180
<i>Trichostrongylus axei</i>	0	0 c	0-0	0	0 c	0-0	13,0	15 b	0-90
<i>Moniezia</i> SP.	5,5	3,33 b	0-10	0	0 c	0-0	0	0 c	0-0
<i>Cooperia</i> SP.	0	0 c	0-0	0	0 c	0-0	4,4	5 b	0-30
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	2,7	1,67 b	0-10	0	0 c	0-0	2,9	3,33 b	0-10

Médias seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas (a, b e c) não diferem estatisticamente (P>0, 05). G1-Grupo 1, G2- Grupo 2, G3- Grupo 3.

Tabela 4 – Escores médios do Famacha e desvio padrão dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5 g), albendazole (3,8 g) e ivermectina B1a (0,2 g) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8 g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 g), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44g , como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0, 14 e 28, em Viçosa-MG.

Dia 0			Dia 14			Dia 28		
G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
3 a ± 0,5	3 a ± 0,5	3 a ± 0,5	2 b ± 0	3 a ± 0,5	2 b ± 0	2 b ± 0	2 b ± 0	2 b ± 0

Médias seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas (a, b e c) não diferem estatisticamente (P>0, 05). G1- Grupo 1; G2- Grupo 2; G3- Grupo 3.

Em relação à contagem global de leucócitos e hematócrito, de acordo com Ferreira Neto et al. (1978), os valores sanguíneos de referência para caprinos estão entre 6.000 a 16.000 (CGL) e 24-48 com média de 35 para (HT). Foi observado no presente trabalho uma melhora na média da CGL de 8.150 nos animais do grupo 2, no 14º dia, em relação ao dia 0, que foi de 4.360. No 28º dia, houve diferença ($p < 0,05$) entre os animais dos grupos 1 e 2 em relação aos animais do grupo controle (Tabela 5). Fazendo uma correlação entre CGL e OPG nos dias 0,14 e 28, os valores encontrados foram ($r = 0,43$ para os animais do grupo 1, $r = -0,97$ para os animais do grupo 2 e $r = 0,96$ para os animais do grupo controle). Esses resultados demonstraram que os animais do grupo 2 responderam melhor ao tratamento em relação aos demais animais dos outros grupos estudados, em correlação a esses parâmetros. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por Bricarello et al. (2004) que comparou as raças de ovinos Crioula e Corridale a campo, registrando uma maior CGL em detrimento a uma menor contagem de OPG na raça Crioula, que mostrou maior resistência.

No hematócrito, não foi observada diferença ($p > 0,05$) entre os animais dos três grupos (Tabela 6). A correlação do HT com o OPG nos dias 0,14 e 28 foi de ($r = 0,77$ para os animais do grupo 1, $r = -0,27$ para os animais do grupo 2 e $r = 0,39$ para os animais do grupo controle). Esses resultados demonstraram que diminuindo a contagem de OPG, o HT aumentou apenas para os animais do grupo 2, que responderam de forma satisfatória ao tratamento em relação aos demais grupos. Por outro lado, no trabalho de Molento et al. (2004), este fato não ocorreu, uma vez que, naqueles animais com contagem de OPG acima de 1500, não foi observado grau de anemia e que, provavelmente, os animais estavam resilientes.

Já em relação às proteínas plasmáticas totais (PPT), a correlação com o OPG encontrada foi ($r = -0,69$ para os animais do grupo 1, $r = -0,95$ para os animais do grupo 2 e $r = -0,06$ para os animais do grupo controle), demonstrando que todos os animais dos grupos 1, 2 e 3 tiveram correlação negativa com relação ao OPG. Entretanto os animais do grupo 2 responderam melhor ao tratamento em relação aos demais grupos (Tabela 7). Por outro lado, Rocha et al. (2002), comparando o periparto das raças Santa Inês e Ile de France de ovinos, registraram diferença ($p < 0,05$) nos valores de PPT da raça Santa Inês, que se mostrou mais resistente.

Tabela 5 – Médias e desvio padrão da contagem global de leucócitos dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0, 14 e 28, em Viçosa-MG.

Dia 0			Dia 14			Dia 28		
G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
7540 a	4360 a	6635 a	7045 a	8150 a	5231 a	11850 b	5990 b	5670 a
± 3215,11	± 1609,43	± 3482,37	± 3467,08	± 3912,19	± 2960,25	± 5534,66	± 1942,6	± 2340,40

Médias seguidas por letras iguais minúsculas nas linhas (a e b) não diferem estatisticamente (P>0, 05). G1- Grupo 1; G2- Grupo 2; G3- Grupo 3

Na necropsia, o percentual de eficácia para os helmintos recuperados dos animais tratados dos grupos 1 e 2 foram (38,18 e 98,18 para *H. contortus*; 100 e 100 para *T. axei*; 0 e 100 para *Moniezia* sp.; 100 e 100 para *Cooperia* sp.; 49,85 e 100 para *O. columbianum*, respectivamente), (Tabela 8). Esses resultados demonstraram que a associação utilizada nos animais do grupo 2 foi altamente eficaz para todas as espécies de helmintos encontrados.

No presente trabalho, os compostos 1 e 2 testados apresentaram uma rápida ação contra os helmintos, sendo que os animais do grupo 2, tratados com closantel (10g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) apresentaram uma maior eficácia em relação a associação de anti-helmínticos utilizada nos animais do grupo 1 tratados com closantel (7,5 g), albendazole (3,8 g) e ivermectina B1a (0,2 %). Além disso, os animais do grupo 2 apresentaram menor infecção helmíntica após a necropsia em relação aos animais dos demais grupos (Tabelas 1 e 8).

Os compostos 1 e 2 não apresentaram nenhuma reação nos animais, assim como, nenhuma sintomatologia clínica aparente. Todavia, a maior concentração dos princípios ativos da associação utilizada nos animais do grupo 2 deve ter influenciado na melhor eficácia anti-helmíntica em relação aos animais dos demais grupos.

Tabela 6 – Médias e desvio padrão do hematócrito dos animais dos três grupos (n = 27), 1- cabras tratadas com a associação closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- cabras tratadas com a associação closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral e 3- cabras tratadas com água destilada por via oral, controle, nos dias 0, 14 e 28, em Viçosa-MG.

Dia 0			Dia 14			Dia 28		
G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
24,44 a	22,67 a	25,89 a	22,55 a	25,67 a	26,11 a	28,89 a	27,78 a	26,78 a
± 6,44	± 4,42	± 5,90	± 3,75	± 8,42	± 3,89	± 7,7	± 2,28	± 4,74

Médias seguidas de mesma letra (a) nas linhas não diferem estatisticamente (P>0, 05). G1- Grupo 1; G2- Grupo 2; G3- Grupo 3

Tabela 7 – Tabela de correlação da contagem de OPG dos grupos tratados (1 e 2) e controle (3), transformada em log (x+1), nos dias 0,14 e 28 com os análises de hematócrito (HT), teste Famacha, Contagem global de leucócitos (CGL) e proteínas plasmáticas totais (PPT).

Grupos	OPG/HT	OPG/Famacha	OPG/ CGL	OPG/ PPT
G1	0,77	0,64	0,43	-0,69
G2	-0,27	-0,32	-0,97	-0,95
G3	0,39	0,83	0,96	-0,06

G1- Grupo 1; G2- Grupo 2; G3- Grupo 3

Tabela 8 - Percentual de eficácia para os compostos anti-helmínticos testados sobre os helmintos recuperados dos animais dos grupos 1 e 2, tratados com a associação, 1- closantel (7,5g), albendazole (3,8g) e ivermectina B1a (0,2 %) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral, 2- closantel (10 g), albendazole (3,8g), levamisole (6,4 g), ivermectina B1a (0,2 %), selênio (0,1 g, como selenato de sódio) e cobalto (0,44 g, como cobalto EDTA) na dose de 1mL/10Kg de peso corporal e por via oral.

Helmintos	G1	G2
<i>Haemonchus contortus</i>	38,18	98,18
<i>Trichostrongylus axei</i>	100	100
<i>Moniezia sp.</i>	0	100
<i>Cooperia sp.</i>	100	100
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	49,85	100

G1- Grupo 1; G2- Grupo 2.

6. CONCLUSÕES

1 – Os compostos anti-helmínticos testados apresentaram uma rápida ação contra os helmintos.

2 - Os animais tratados com o composto 2 apresentaram menor infecção helmíntica em relação aos animais tratados com o composto 1 e controle.

3 - O Composto 2 foi altamente eficaz em todas as espécies de helmintos encontradas, com potencial para ser comercializado.

4 – A administração dos compostos 1 e 2 não ocasiona efeitos adversos nos animais.

5- Não se deve estimular o uso de anti-helmínticos associados em rebanhos comerciais justamente para não acelerar a resistência múltipla.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, E. M.; PARKINS, J. J.; HOLMES, P. H. The effect of dietary protein on the pathophysiology of acute ovine haemonchosis. **Veterinary Parasitology**, v.20, p.291–306, 1986.

AMARANTE, A. F. T.; BARBOSA, M. A.; OLIVEIRA, M. A. G.; CARMELLO, M. J.; PADOVANI, C. R. Efeito da administração de oxfendazole, ivermectina e levamisole sobre os exames coproparasitológicos de ovinos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.29, p.31-38, 1992.

AMARANTE, A. F. T.; BRICARELLO, P. A.; ROCHA, HUNTLEY, J.F. MAZZOLIN, L.P.; GOMES, J.C. Relationship of abomasal histology and parasite-specific immunoglobulin A with the resistance to *Haemonchus contortus* infection in three breeds of sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 128, p.99-107, 2005.

AMARANTE, A. F. T.; BRICARELLO, P. A.; ROCHA, R. A.; GENNARI, S. M. Resistance of Santa Inês, Suffolk and Ile de France lambs to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v.120, p.91-106, 2004.

AMARANTE, A. F. T. Controle de endoparasitoses dos ovinos. In: MATTOS, W. R. S. et al. A produção animal na visão dos brasileiros. Piracicaba: Fealq, p.461-473, 2001.

AMARANTE, A. F. T.; PADOVANI, C. R.; BARBOSA, M. A. Contaminação de pastagens por larvas de nematóides gastrintestinais parasitos de bovinos e ovinos em Botucatu- SP. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.5, n.2, p.25-73, 1996.

ANDERSON, N.; MARTIN, P. J.; JARRETT, R. G. The efficacy of mixtures of albendazol sulphoxide and levamisol against sheep nematodes resistant to benzimidazol and levamisol. **Australian Veterinary Journal**, v, 68, p. 127-132, 1991a.

ANDERSON, N.; MARTIN, P. J.; JARRETT, R. G. The field evaluation of a mixture of albendazol sulphoxide and levamisol against *Ostertagia* and *Trichostrongylus* spp. in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.68, p.133-136, 1991b.

ARAÚJO, J. V.; GUIMARÃES, M. P.; CAMPOS, A. K.; SÁ, N. C.; SARTI, P.; ASSIS, C. I. Control of bovine gastrointestinal nematode parasites using pellets of the nematode-trapping fungus *Monacrosporium thaumasium*. **Ciência Rural**, v.34, p.457-463, 2004.

ARMOUR, J.; BAIREN, K.; PRESTON, J. Anthelmintic efficacy of ivermectin against naturally occurring acquired bovine gastrointestinal nematodes. **The Veterinary Record**, v.107, p.226-227, 1980.

AROSEMENA, N. A. E.; BEVILÁQUA, C. M. L.; MELO, A. C. F. L.; GIRÃO, M. D. Seasonal variations of gastrointestinal nematode in sheep and goats from semi-arid areas in Brazil. **Revue Médecine Veterinaire**, v.150, p.873-876, 1999.

AYRES, M.; AYRES, J. R. M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. S. **Aplicações estatísticas nas áreas de ciências biológicas**, Brasília, 2003.

AYRES, M. C. C.; ALMEIDA, M. A. O. **Agentes antinematódeos**. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária. Ed. Guanabara Koogan, 752p, 2002.

BARBOSA, C. M. P.; UENO, M. S.; CUNHA, E. A.; ANTOS, L. E.; ESTRADA, L. H. C.; QUIRINO, C. R.; COELHO, S. J. F. Consumo voluntário e ganho de peso de borregas das raças Santa Inês, Suffolk e Île de France, em pastejo rotacionado sobre *Panicum maximum* Jacq. cvs. Aruana ou Tanzânia. **Boletim da Indústria Animal**, v.60, p.55-62, 2003.

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, Salvador, BA. **Anais...** Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 1999. p.160.

BATH, G. F.; VAN WYK, J. A. Using the Famacha system on commercial sheep farms in South Africa. In: **INTERNATIONAL SHEEP VETERINARY CONGRESS**, 1., 1992, Cidade do Cabo, África do Sul. **Anais...** Cidade do Cabo: University of Pretoria, v.1, 346p. p.3., 2001.

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

BORDIN, L. Algumas considerações sobre a resistência de nematodas gastrintestinais de ruminantes aos anti-helmínticos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.13, p. 80-81, 2004.

BRICARELLO, P. A.; AMARANTE, A. F. T.; ROCHA, R. A.; CABRAL FILHO, S. L.; HUNTLEY, J. F.; HOUDIJK, J. G. M.; ABDALLA, A. L.; GENNARI, S. M. Influence of dietary protein supply on resistance to experimental infections with *Haemonchus contortus* in Ile de France and Santa Ines lambs. **Veterinary Parasitology**, v.134, p.99-109, 2005.

BRICARELLO, P. A.; GENNARI, S. M.; OLIVEIRA-SEQUEIRA, T. C. G.; VAZ, C. M. S. L.; GONÇALVES, I. G.; ECHEVARRIA, F. A. M. Worm burden and immunological response in Corriedale and Crioula Lanada sheep following natural infection with *Haemonchus contortus*. **Small Ruminants Research**, v.51, p.75-83, 2004.

BURG, R. W.; MILLER, B. M.; BAKER, E. E.; BIRBAUM, J.; CURFIE, S. A.; HARTMAN, R.; KONG, Y. L.; MONAGHAN, R. L.; OLSON, G.; PUTTER, I.; TUNAC, J. B.; WALLICK, H.; STAPLEY, E. O.; OIWA, R.; OMURA, S. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. **Antimicrob. Agents Chemother**, v.15, p.361-367, 1979.

BUZZULINI, C.; SOBRINHO, S. A. G.; COSTA, A. J.; SANTOS, T. R.; BORGES, FERNANDO, A.; SOARES, V. E. Eficácia anti-helmíntica comparativa da associação

albendazole, levamisole e ivermectina à moxidectina em ovinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.42, p.891-895, 2007.

CARDOSO, J. L. S. Fauna parasitária de caprinos (*Capra hircus*) na grande Porto Alegre, R.S. Faculdade de Veterinária, UFRS, Dissertação de Mestrado, 61p. 1992.

CARMICHAEL, I.; VISSER, R.; SCHNEIDER, D.; STOLL, M. *Haemonchus contortus* resistance to ivermectin. **Journal Science African Veterinary Associate**, v.58, p.93. 1987.

CHARLES, T. P., Disponibilidade de larvas infectantes de nematódeos gastrintestinais parasitas de ovinos deslanados no semi-árido pernambucano. **Ciência Rural**, v.25, p.437-442, 1995.

CHARLES, T. P. Seasonal prevalence of gastrointestinal nematodes of goats in Pernambuco state, Brasil. **Veterinary Parasitology**, v.30, p.335-343, 1989.

COLDITZ, I. G.; WATSON, D. L.; GRAY, G. D.; EADY, S. J., Some relationship between age, immune responsiveness and resistance to parasites in ruminants. **International Journal of Parasitology**, v.26, p.869-877, 1996.

COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (COBEA). **Princípios éticos na experimentação animal**. São Paulo: 1991.

COLES, G. C.; ROUSCH, R. T. Slowing the spread of anthelmintic resistant nematodes of sheep and goats in the United Kingdom. **Veterinary Record**, v.130, p.505-510, 1992.

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.

COSTA, C. A. F.; PANT, K. P. Contagens de eritrócitos e leucócitos em caprinos de diferentes raças, antes e depois de medicações anti-helmínticas. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v.8, n.10, p.1127-1132, 1983.

COSTA, C. A. F., VIEIRA, L. S., BERNE, M. E. A. Seasonal helminth parasitism in goats of Inhamuns, Ceará, Brasil. In: Conference of the world association for the advancement of Veterinary Parasitology, XI, Rio de Janeiro, Anais...p.22, 1985.

COSTA, C. A. F.; VIEIRA, L. S.; BERNE, M. E. A.; SILVA, M. U. D.; GUIDONI, A.L.; FIGUEIREDO, E. A. P. Variability of resistance in goats infected with *haemonchus contortus* in Brasil. Relevo. **Veterinary Parasitology**, v.88, n.1-2, p.153-158, 2000.

COSTA, R. L. D.; BUENO, M. S.; VERÍSSIMO, C. J.; CUNHA, E. A.; SANTOS, L. E.; OLIVEIRA, S. M.; SPÓSITO FILHO, E.; OTSUK, I. P. Performance and nematode infection of ewe lambs on intensive rotational grazing with two different cultivars of *Panicum maximum*, **Tropical Animal Health Production**, v.39, p.255–263, 2007.

CRAIG, T. M.; MILLER, D. K. Resistance by *Haemonchus contortus* to ivermectin in Angora goats. **The Veterinary Record**, v.126, p.580, 1990.

DIAS, A. S.; ARAÚJO J. V.; CAMPOS A. K.; BRAGA F. R.; FONSECA T. A. Relação entre larvas recuperadas da pastagem e contagem de ovos por gramas de fezes (OPG) de nematóides gastrintestinais de bovinos na micro região de Viçosa, Minas Gerais. **Revista Brasileira Parasitologia Veterinária**, v.16, n.1, p.33-36, 2007.

DINEEN, J. K., GREGG, P., WINDON, R. G., DONALD, A. D., KELLY, J. D., The role of immunologically specific and non-specific components of resistance in cross-protection to intestinal nematodes. **Internacional Journal for Parasitology**, v.7, p.211-215, 1977.

ECHEVARRIA, F. A. M.; BORBA, M. F. S.; PINHEIRO, A. C.; WALLER, P. J.; HANSEN, J. W. The prevalence of anthelmintic resistance of sheep in Southern Latin America: Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.62, p.199-206, 1996.

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

EGERTON, J. R.; SUHAYDA, D.; EARY, C. H., Laboratory selection of *Haemonchus contortus* for resistant to ivermectin. **Journal for Parasitology**, v.74, p.614-617, 1988.

ELARD, L.; CABARET, J.; HUMBERT, J. F. PCR diagnostic of benzimidazoles-susceptibility or resistance in natural populations of the small ruminant parasite, *Teladorsagia circumcincta*. **Journal of Veterinary Parasitology**, v.80, p.231-237, 1999.

EMBRAPA. Recomendações tecnológicas para a produção de caprinos e ovinos no Estado do Ceará. Sobral: **EMBRAPA/CNPC**, 1994. 58p. (Circular técnica, 9).

FAO. Resistencia a los antiparasitarios: Estado actual com énfasis em América Latina. Roma: **Dirección de Producción y Salud Animal**, p.52, 2003.

FETTERER, R. H.; RHOADS, M. L. A hemolytic factor from *Haemonchus contortus* alters erythrocyte morphology. **Veterinary Parasitology**, v.80, p.37-45, 1998.

FERREIRA NETO, J. M.; VIANNA, E. S.; MAGALHÃES, L. M. **Patologia clínica Veterinária**. Belo Horizonte, Brasil, 279p, 1978.

FOX M. T. Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. **Veterinary Parasitology**, v.72, p.285-308, 1997.

FREITAS, M. G.; COSTA, H. M. A. Pesquisas sobre helmintos e artrópodes parasitas de animais domésticos no Baixo Amazonas. IN: Simpósio sobre a Biota Amazônica, Atas...v.6, p.103-112, 1967.

FREITAS, M. G. Helmitologia Veterinária. 4^ª. Ed., Gráfica Rabelo, Belo Horizonte, p.35, 1982.

FURLONG, J.; ABREU, H. J. L.; VERNEQUE, R. S. Parasitoses dos bovinos na Zona da Mata de Minas Gerais. Comportamento estacional de nematóides gastrintestinais. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.29, n.1, p.143-153, 1985.

GAUSE, W. C.; URBAN J. R. J. F., STADECKER M. J., The immune response to parasitic helminthes: insights from murine models. **Trends in immunology**, v.24, n.5, 2003.

GENNARI, S. M.; AMARANTE, A. F. T. Helmitos de ovinos e caprinos. **Biológico**, São Paulo, v.67, n.1/2, p.13-17, jan/dez, 2006.

GILLEARD, J. S.; BEECH, R. N. Population genetics of antihelminthics resistance in parasitic nematodes. **Parasitology**, v.134, p.1133-1147, 2007.

GIORDANO, D. J.; TRITSCHLER, J. P.; COLES, G. C. Selection of ivermectin resistant *Trichostrongylus colubriformis* in lambs. **Veterinary Parasitology**, v. 30, p.139-148, 1988.

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

GUIMARÃES, M. P.; LIMA, W. S. Helmitos Parasitos de caprinos do Estado de Minas Gerais. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.39, p. 573-578, 1987.

GUIMARÃES, M. P. Variação estacional de larvas infectantes de nematóides parasitos de bovinos em pastagens de cerrado de Sete Lagoas, Minas Gerais. Belo Horizonte, **Instituto de Ciências Biológicas da UFMG**, 1971. 45p. (tese de mestrado).

GRENCIS, R. K. Cytokine regulation of resistance and susceptibility to intestinal nematode infection – from host to parasite. **Veterinary Parasitology**, v.100, p. 45-50, 2001.

HOLMES, P. H., Pathogenesis of *Trichostrongylus*. **Veterinary Parasitology**, v.18, p.89-101, 1985.

HOLMES, P. H., Interactions between parasites and animal nutrition: the veterinary consequences. *Proceedings of the Nutrition Society*, v.52, p.113-120, 1993.

HOSTE, H., Adaptive physiological processes in the host during gastrointestinal parasitism. **Internacional Journal for Parasitology**, v.31, p.231-244, 2001.

KAMBARA, T.; MCFARLANE, R. G., Changes in T cell subpopulations of sheep due to age and dietary protein intake; association with protective immunity to *Trichostrongylus colubriformis*. **Veterinary Immunology Immunopathology**, v.51, p.127–135, 1996.

KATIKI, L.; VERÍSSIMO, C. J.; SANTOS, L. E.; CUNHA, E. A.; BUENO, M. S.; COLOZZA, M. T.; MATTOS, W. T.; SARMENTO, P.; GERDES, L.; WERNER, J. C.; ALCÂNTARA, P. B. INFESTAÇÃO DE TRÊS CULTIVARES DE CAPINS POR PARASITOS GASTRINTESTINAIS DE OVINOS. Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Zootecnia Diversificada, **Instituto de Zootecnia**, Nova Odessa, SP, Brasil, 2007.

LAWRENCE, C. E. Is there a common mechanism of gastrointestinal nematode expulsion? **Parasite Immunology**, v. 25, p. 271-281, 2003.

LAWRENCE, C. E.; RHODES, A. P.; JACKSON, R.; LEATHWICK, D. M.; HEUER, C.; POMROY, W. E.; WEST, D. M.; WAGHORN, T. S.; MOFFAT, J. R. Farm management practices associated with macrocyclic lactone resistance on sheep farms in New Zealand. **New Zealand Veterinary Journal**, v.54, p.283-288, 2006.

LE JAMBRE, L. F., Genetics of parasitic nematodes. **Journal of Cellular Biochemistry**, v.103, 1993.

LIMA, W. S. **Dinâmica das populações de nematódeos parasitos gastrintestinais em bovinos de corte, alguns aspectos da relação parasito-hospedeiro e do comportamento dos estádios de vida livre na região do vale do Rio Doce, MG, Brasil.** UFMG, Belo Horizonte. 178p. Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Tese de Doutorado, 1989.

LOVE, S. C. J.; NEILSON, F. I. A.; BIDDLE, A. J.; MICKIMON, R. Moxidectin-resistant *Haemonchus contortus* in sheep in Northern New South Wales. **Australian Veterinary Journal**, v.81, p.359-360, 2003.

MACEDO, F. A. F.; SIQUEIRA, E. R.; MARTINS, E. N. Análise econômica da produção de carne de cordeiros sob dois sistemas de terminação: Pastagem e confinamento. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p. 677-680, 2000.

MÁRQUEZ-LARA, D. Resistência a los antihelmínticos: origem, desarrollo y control. **Revista Corpoica**, v.4, p.55-71, 2003.

MATTOS, M. J. T.; OLIVEIRA, C. M. B.; GOUVEA, A. S.; ANDRADE, C. B. Macrocytic lactone-resistant strains of *Haemonchus* in natural **Ciência Rural**, v.34, n.3, 2004.

MCCLURE, S. J., EMERY, D. L., GODDEERIS, B. M. L, MORRISON, W. I. Cell-mediated responses against gastrointestinal nematode parasites of ruminants. In: (Eds.), Cell-Mediated Immunity in Ruminants. **CRC Press Boca Raton, Florida, Chapter**, v.13, p. 213, 1994.

MCKEAN, J. B. Molecular diagnosis of parasitic nematodes. **Parasitology**, v.117, p.87-96, 1998.

MELO, A. C. F. L.; BEVILAQUA, C. M. L.; SELAIVEVILLAROEL, A. B.; GIRAO, M. D. Resistência a anti-helmínticos em nematódeos gastrintestinais de ovinos e caprinos no município de Pentecoste, Estado do Ceará. **Ciência Animal**, v.8, n.1, p.7-11, 1998.

MELO A. C. F. L.; REIS, I. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; VIEIRA, L. S.; ECHEVARRIA, F. A. M.; MELO, L. M. Nematódeos resistentes a anti-helmínticos em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. **Ciência Rural**, v.3, p.339-344, 2003.

MÊS, T. H. Purifying selection and demographic expansion affect sequence diversity of the ligand-binding domain of a glutamate-gated chloride channel gene of *Haemonchus placei*. **Journal of Molecular Evolution**, v. 58, p.466-478, 2004.

MILLER, D. K.; CRAIG, T. M. Use of anthelmintic combinations against multiple resistant *Haemonchus contortus* in Angora goats. **Small Ruminant Research**, v.19, p.281-283, 1996.

MOLENTO, M. B. Mecanismo de resistência aos anti-helmínticos. 1º Workshop sobre alternativas de controle da verminose em pequenos ruminantes. Nova Odessa - SP, 2007.

MOLENTO, M. B. Multidrug resistance in *Haemonchus contortus* associated with suppressive treatment and rapid drug alternation. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.13, p.272, 2004.

MOLENTO, M. B.; TASCA, C.; GALLO, A.; FERREIRA, M.; BONONI, R.; STECCA, E. Famacha guide as an individual clinic parameter for *Haemonchus contortus* infection in small ruminants. **Ciência Rural**, v.34, p.1139-1145, 2004.

MOLENTO, M. B.; WANG, G. T.; PRICHARD, R. K. Decrease ivermectina and moxidectina sensitivity in *Haemonchus contortus* selected with moxidectina over 14 generations. **Veterinary Parasitology**, v.86, p.77-81, 1999.

MONTELLANO, C. M.; VARGAS-MAGAN, J. J.; AGUILAR-CABALLERO, A. J.; SANDOVAL-CASTRO, C. A.; COB-GALERA, L.; MAY-MARTI'NEZ, M.; MIRANDA-SOBERANIS, R.; HOSTE, H.; SARMIENTO, R. C.; TORRES-ACOSTA, J. F. J. Combining the effects of supplementary feeding and copper oxide needles for the control of gastrointestinal nematodes in browsing goats. **Veterinary Parasitology**, v.146, p.66–76, 2007.

MOTTIER, L; LANUSSE, C. Bases moleculares de la resistència fármacos anti-helmínticos. **Revista Médica Veterinária**, v.82, p-74-85, 2001.

MOURA, J. A.; MOURA, N. M. S. Helintos gastro-intestinais de caprinos no município de Uauá, Bahia, Brasil. In: Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária. XIV. São Paulo, Anais. Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária, p. 120, 1974.

MULCAHY, A. G.; O'NEILL, B. S.; DONNELLY, S.; DALTON, J. P. Helminths at mucosal barriers-interaction with the immune system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, p.853- 868, 2004.

MWAMACHI, D. M.; AUDHO, J. O.; THORPE, W.; BAKER, R. C.; Evidence for multiple anthelmintic resistances in sheep and goats reared under the same management in coastal Kenya. **Veterinary Parasitology**, v. 60, p. 303-313, 1995.

PAPADOPOULOS, E.; HIMONAS, C.; COLES, G. C. Drought and flock isolation may enhance the development of anthelmintic resistance in nematodes. **Veterinary Parasitology**, v.97, p.253-259, 2001.

PARKINS, J. J.; HOLMES, P. H.; Effect of gastro-intestinal helminthes parasites on ruminant nutrition. **Nutr. Res. Rev.** v.2, p.227-246, 1989.

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

ROBERTSON, A. P.; BJØRN H. E.; MARTIN, R. J. Pyrantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single-channel properties. **European Journal of Pharmacology**. v.394, p.1-8, 2000.

ROCHA, R.A.; AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A. Resistance of Santa Inês and Ile de France su.. gastrintestinal nematode infections. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, Rio de janeiro, v.14, n.1, p.1., 2002.

ROLFE, P. F.; BORAY, J. C.; FITZGIBBON, C.; PARSONS, G.; KEMSLEY, P.; SANGSTER, N.; Closantel resistance in *Haemonchus contortus* from sheep. **Australian Veterinary Journal**, v. 67, p. 29-31, 1990.

SANCHÉZ, S. E.; LANUSSE, C. E. Farmacologia de Avermectinas. **Revue Medicine Veterinaire**, v.4, n.4, p.176-184, 1993.

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

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

SANTA ROSA, J. Enfermidades em caprinos: diagnóstico, patogenia, terapêutica e controle. Brasília: EMBRAPA – SPI/Sobral: EMBRAPA-CNPC, 220p. 1996.

SANTIAGO, M. A. M. Resistência a anti-helmínticos. In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 2, Fortaleza-CE, Anais...Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, p.251-265, 1980.

SANTOS, V. T.; GONÇALVES, P. C. Verificação de estirpe de *Haemonchus* resistente ao thiabendazole no Rio Grande do Sul (Brasil). **Revista da Faculdade de Agronomia e Veterinária**. v.9, p.201-209, 1967.

SHAW, K. L.; NOLAN, J. V.; LYNCH, J. J.; COVERDALE, O. R.; GILL, H.S.; Effects of weaning, supplementation and gender on acquired immunity to *Haemonchus contortus* in lambs. **International Journal of Parasitology**, v.25, p.381–387, 1995.

SILVA, W. W. Evolução natural de nematóides gastrintestinais em caprinos (*Capra hircus*) no semi-árido paraibano, Tese de mestrado. Universidade Federal do Ceará. 40 p. 1997.

SIMPLÍCIO, A. A.; SIMPLÍCIO, K. M. M. G. Caprinocultura e ovinocultura de corte: Desafios e oportunidades. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, v.12, p.7-18, 2006.

SMITH, W. D.; JACKSON, F.; JACKSON, E.; WILLIAMS, J.; WILLADSEN, S. M.; FEHILLY, C. B. Resistance to *Haemonchus contortus* transferred between genetically histocompatible sheep by immune lymphocytes. **Research Veterinary Science**, v.37, p.199-204, 1984.

SMITH, W.D.; JACKSON, F.; JACKSON, E.; WILLIAMS, J.; WIUADSEN, S. M.; FEHILLY, C. B. Transfer of immunity to *Ostertagia circumcincta* and IgA memory between identical sheep by lymphocytes collected from gastric lymph. **Research Veterinary Science**, v.41, p.300-306, 1986.

SOULSBY, E. J. L. **Parasitologia y enfermedades parasitarias**. Nueva Editorial Interamericana, Mexico: 823p. 1987.

TAYLOR, M. A; HUNT, K. R.; GOODYEAR, K. L. Anthelmintic resistance detection methods. **Veterinary Parasitology**, v.103, p.183-194, 2002.

TERRIL, T. H.; KAPLAN, R. M.; LARSEN, M.; SAMPLES, O. M.; MILLERF, J. E.; GELAYE, S. Anthelmintic resistance on goat farms in Georgia: efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in two selected goat herds. **Veterinary Parasitology**, v.97, p.261-268, 2001.

THOMAZ-SOCCOL, V. T.; SOTOMAIOR, C.; SOUZA, F. P.; CASTRO, E. A.; SILVA, M. C. P.; MILCZEWSKI, V. Occurrence of resistance to anthelmintics in sheep in Paraná State, Brazil. **Veterinary Record**, v.139, p.421-422, 1996.

THOMAZ-SOCCOL, V. T.; SOUZA, F. P.; SOTOMAIOR, C.; CASTRO, E. A.; MILCZEWSKI, V.; MOCELIN, G.; SILVA, M. C. E. Resistance of gastrointestinal nematodes to anthelmintics in sheep (*Ovis aries*). **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.47, p.41-47, 2004.

TORRES, S. Doenças de caprinos e ovinos no Nordeste Brasileiro. Rio de Janeiro, (SAI, 154), 34p. 1945.

UENO, H.; GONÇALVES, P. C. Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes. Tokyo: **Japan Internacional Cooperation Agency**, 1998. 166p.

URQUART, G.M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J.L.; DUNN, A.M.; JENNINGS, F.W. Parasitologia Veterinária, 2ª Edição, Editora Guanabara Koogan S.A., 273p., 1998.

VAN WYK, J. A.; MALAN, F. S. Resistance in field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin, closantel, rafoxanide and the bezimidazoles in South Africa. **The Veterinary Record**, v.123, p. 226-228, 1988.

VAN WYK, J. A. Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. **Onderstepoort Journal Veterinary Research**, v.68, p.55-67, 2001.

VEALE, P.I. Resistance to macrocyclic lactones in nematodes of goats. **Australian Veterinary Journal**, v.80, p.303-304, 2002.

VERCRUYSSSE, J.; CLAEREBOUT, E. Immunity development against *Ostertagia ostertagi* and other gastrointestinal nematodes in cattle. **Veterinary Parasitology**, v.72, p.309-326, 1997.

VERCRUYSSSE, J.; HILDERSON, H.; CLAEREBOU, E. Effect of chemoprophylaxis on immunity to gastrointestinal nematodes in cattle. **Parasitology Today**, v.11, p.129-132, 1994.

VERCRUYSSSE, J.; HOLDSWORTH, P.; LETONJAT, T.; CONDER, G.; HAMAMOTO, K.; REHBEIN, S. International harmonization of anthelmintic efficacy guidelines. **Veterinary Parasitology**, v.96, n.3, p.171-193, 2001.

VIEIRA, L. S. Alternativas de controle da verminose gastrintestinal dos pequenos ruminantes. **Circular Técnica**, v.29, p.1-10, 2003.

VIEIRA, L. S.; GONÇALVES, P.C.; COSTA, C.A.F.; BERNE, M.E.A. Redução e esterilização de ovos de nematódeos gastrintestinais em caprinos medicados com antihelmínticos benzimidazóis. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.24, p.1255-1265, 1989a.

VIEIRA, L. S.; BERNE, M. E. A.; CAVALCANTE, A. C. R.; MACHADO, J. B. B. **Levantamento sobre a eficácia anti-helmíntica no estado do Ceará.** In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA, 6, Bagé-RS, 1999. Anais...Bagé. Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 1989b. 55p.

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

VIEIRA, L. S.; CAVALCANTE, A. C. R.; XIMENES, L. J. F. Epidemiologia e controle das principais parasitoses de caprinos nas regiões semi-áridas do Nordeste do Brasil. Circular Técnica. EMBRAPA/CAPRINOS-MERIAL, 49P. 1997.

WALLER, P. J. Anthelmintic resistance and the future for roundworm control. **Veterinary Parasitology**, v.25, p.177-191, 1987.

WALLER, P. J.; DOBSON, R. J.; HAUGHEY, K. G. The effect of combinations of anthelmintics on parasite populations in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.67, p. 138-140, 1990.

WARUIRU R. M., Efficacy of closantel, albendazole and levamisole on an ivermectin resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep, **Veterinary Parasitology**, v.73, p. 65-71, 1997.

WOOD I. B.; AMARAL N. K.; BAIRDEN, K.; DUNCAN J. L.; KASSAI, T.; MALONE, J. B.; PANKAVICH, J. A.; REINECKE, R. K.; SLOCOMBE, O.; TAYLOR, S. M.; VERCRUYSSSE, J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). **Veterinary Parasitology**, v.58, p. 181-213, 1995.

WOOLASTON, R. R.; BAKER, R. L. Prospects of breeding for parasite resistance. **International Journal for Parasitology**, v. 26, p.845-855, 1996.

YAZDANBAKHSH, M.; VAN DEN BIGGELAAR, A.; MAIZELS, R. M. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. **Trends in Immunology**, v.22, p.372–377, 2001.

YAZDANBAKHSH, M.; KREMSNER, P. G.; VAN REE, R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. **Science**, v.296, p.490–494, 2002.