

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

BARBARA HALINE BUSS BAIK

ESTUDO DA RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA DE BOVINOS
AOS NEMATÓDEOS GASTRINTESTINAIS: UMA META-ANÁLISE.

PONTA GROSSA

2017

BARBARA HALINE BUSS BAIK

ESTUDO DA RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA DE BOVINOS
AOS NEMATÓDEOS GASTRINTESTINAIS: UMA META-ANÁLISE.

Dissertação apresentada para obtenção do título de
Mestre na Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Área de Produção Animal.

Orientadora: Prof. Dra. Raquel Abdallah da Rocha

Co-orientadora: Prof. Dra. Cheila Roberta Lehnen

PONTA GROSSA

2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

Baiak, Barbara Haline Buss

B152 Estudo da resistência anti-helmíntica
de bovinos aos nematódeos
gastrintestinais: uma meta-análise/
Barbara Haline Buss Baiak. Ponta Grossa,
2017.
53f.

Dissertação (Mestrado em Zootecnia -
Área de Concentração: Produção Animal),
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Prof^a Dr^a Raquel Abdallah
da Rocha.

Coorientadora: Prof^a Dr^a Cheila Roberta
Lehnen.

1. Anti-helmíntico. 2. Verminose.
3. Revisão sistemática. I. Rocha, Raquel
Abdallah da. II. Lehnen, Cheila Roberta.
III. Universidade Estadual de Ponta
Grossa. Mestrado em Zootecnia. IV. T.

CDD: 636.2



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

TERMO DE APROVAÇÃO

BARBARA HALINE BUSS BAIK

ESTUDO DA RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA DE BOVINOS AOS NEMATÓDEOS GASTRINTESTINAIS: UMA META-ANÁLISE

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Zootecnia – Mestrado em Zootecnia, Setor de Ciências Agrárias e Tecnologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, no dia 29 de agosto de 2017, pela seguinte banca examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. RAQUEL ABDALLAH DA ROCHA OLIVEIRA (UEPG)
(Orientadora)

Prof^ª. Dr^ª. PATRIZIA ANA BRICARELLO (UFSC)

Prof^ª. Dr^ª. CHEILA ROBERTA LEHNEN (UEPG)

Ponta Grossa, 29 de agosto de 2017.

Dedico à minha mãe, Celia Mara Buss Baiak

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida.

Aos meus pais pelo amor incondicional.

À minha família, pelo apoio e carinho.

Ao meu namorado, Murilo Borges por toda a ajuda.

Aos colegas do programa de pós-graduação em Zootecnia da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Aos professores do programa de pós-graduação em Zootecnia da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Agradeço a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), por ter concedido a bolsa de estudos.

À minha co-orientadora Cheila Roberta Lehnen, por toda a ajuda, por dividir seus conhecimentos. Por me ensinar que somos capazes de realizar tudo aquilo que quisermos se tivermos comprometimento, responsabilidade e muito estudo.

À minha orientadora Raquel Abdallah da Rocha, por ter me acolhido de uma maneira carinhosa, por ter me apoiado e me incentivado sempre, pela amizade, pelos ensinamentos que levarei para a vida inteira. Um grande exemplo pessoal e profissional.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

Tente mover o mundo- o primeiro passo será mover a si mesmo

(Platão)

RESUMO

As infecções causadas por nematódeos gastrintestinais em bovinos são comuns, sua patologia prejudica a saúde e bem estar dos animais, resultando em perdas na produção de leite e carne. Como a transmissão destes parasitas se dá no pasto, geralmente o que se encontra são infecções mistas, ou seja, mais de um gênero ou espécie parasitando o mesmo animal. Os anti-helmínticos são utilizados para o controle destes parasitas há anos. O uso indiscriminado, a utilização do mesmo composto químico sem alternância, as subdosagens, são fatores que podem causar a resistência anti-helmíntica. Devido ao aumento nos relatos de resistência à estes compostos em bovinos, o objetivo do trabalho foi estimar através da meta-análise a resistência anti-helmíntica de bovinos aos nematódeos gastrintestinais. Os dados para composição da base foram obtidos a partir de artigos e resumos publicados em bases indexadoras. Os mesmos foram avaliados criteriosamente conforme sua qualidade e importância segundo os objetivos da meta-análise. Foram tabulados informações referentes aos aspectos bibliográficos, anti-helmínticos, animais, métodos de redução, dias após aplicação, tipo de infecção, gêneros dos parasitas, tipo de aplicação e dosagem do anti-helmíntico. A base final dos dados foi composta por 80 artigos publicados entre 1986 e 2016, perfazendo um total de 9516 bovinos. A análise gráfica foi utilizada como primeiro passo para observar a distribuição dos dados, seguidas de análise de variância e comparações pelo teste Tukey. Equações de predição foram realizadas a partir dos coeficientes obtidos nas análises de variância-covariância. Para demonstrar o valor sumarizado da meta-análise foi realizado o *forest plot*. O tipo de aplicação interferiu na eficácia dos anti-helmínticos em bovinos ($P < 0,05$); aplicação oral foi superior a injetável e a *pour on*. Nos grupos químicos e princípios ativos, o grupo “associados” apresentou média de eficácia superior as lactonas macrocíclicas e ivermectina com as menores médias ($P < 0,05$). O uso composto demonstrou superioridade em relação ao uso único ($P < 0,05$). O tipo de infecção, método de redução, idade e grupo racial não apresentaram interferência ($P > 0,05$) na eficácia dos anti-helmínticos. Em relação aos gêneros de nematódeos gastrintestinais, o princípio ativo levamisol apresentou a maior média de eficácia para os gêneros *Cooperia* spp. e *Trichostrongylus* spp. Estes diferiram de *Ostertagia* spp. ($P < 0,05$). Para os gêneros *Ostertagia* spp. e *Trichostrongylus* spp. a eficácia da ivermectina foi de 100%, estes diferiram de *Cooperia* spp. e infecções mistas ($P < 0,05$). A porcentagem média de eficácia para doramectina foi maior para *Ostertagia* spp. diferindo de *Cooperia* spp. ($P < 0,05$). Nos princípios ativos listados na categoria “outros” a maior média foi registrada no gênero *Ostertagia* spp. diferindo de *Haemonchus* spp. ($P < 0,05$). Na utilização de princípios ativos associados e moxidectina, não houve diferença ($P > 0,05$) entre os gêneros. Equações de predição demonstraram que para o princípio ativo levamisol a eficácia do anti-helmíntico aumenta proporcionalmente conforme a dose, e que a eficácia diminui conforme o passar dos dias após a aplicação. O *forest plot* com $P^2 = 94\%$ demonstrou alta heterogeneidade entre os dados, sendo o valor sumarizado classificado como resistente ($P > 0,05$). Este estudo evidencia a resistência anti-helmíntica em bovinos em vários continentes, onde apenas o uso associado mostrou eficácia. Portanto, é necessário substituir os esquemas com base no uso exclusivo de compostos químicos para diminuir a pressão de seleção.

Palavras chave: anti-helmíntico, verminose, revisão sistemática.

ABSTRACT

Infections caused by gastrointestinal nematodes in cattle are common; they can prejudice the health and welfare of animals, resulting in losses in milk and meat production. As the transmission of these parasites occurs in the pasture, what is usually found are mixed infections, that is, more than one nematode genera parasitizing the same animal. The anthelmintics have been used to control these parasites for years. The indiscriminate use, the utilization of the same chemical compound without alternation, the underdosage, are factors that can cause the anthelmintic resistance. Due to the increase in the reports of resistance to these compounds in cattle, the objective of the study was to estimate through the meta-analysis the anthelmintic resistance in cattle by gastrointestinal nematodes. Data for the composition of the database were obtained from articles and short communications published in index databases. They were carefully evaluated according to their quality and importance according to the meta-analysis objectives. It were tabulated information about the bibliographic, anthelmintic, animal, reduction method, days after application, type of infection, parasite genera, type of application and dosage. The final data base was composed of 80 articles between 1986 and 2016, making a total of 9516 animals. The graphical analysis was used as a first step to observe the data distribution, followed by analysis of variance and comparisons by the Tukey test. Prediction equations were performed from the coefficients obtained in the variance-covariance analyzes. In order to demonstrate the summary value of the meta-analysis, the "forest plot" was performed. The type of application interfered in the efficacy of anthelmintics in cattle ($P < 0.05$), oral application was superior to injectable and pour on. In the chemical groups and active principles, the associated group presented better mean of efficacy ($> 95\%$), macrocyclic lactones and ivermectin showed the worse means ($P < 0.05$). The associated use showed superiority in relation to unique use ($P < 0.05$). The type of infection, reduction method, age and racial group did not show interference ($P > 0.05$) in the efficacy of anthelmintics. In relation to nematode genera, levamisole presented the highest average of efficacy for the genera *Cooperia* spp. and *Trichostrongylus* spp. differed from *Ostertagia* spp. with the worse average ($P < 0.05$), ivermectin showed the highest average for *Ostertagia* spp. and *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp. and mixed infection presented worse average ($P < 0.05$), doramectin presented the highest average for *Ostertagia* spp., and the worse for *Cooperia* spp. ($P < 0.05$). In the active principles listed in the category "others" the highest average was recorded in the genera *Ostertagia* spp. differing from *Haemonchus* spp. with the worse average ($P < 0.05$). Associated active principles and moxidectin, did not show significance between the nematode genera ($P > 0.05$). Prediction equations showed that for the levamisole the efficacy of the drug increases proportionally according to the dose, and that the efficacy decreases as the days pass after the application. The forest plot showed high heterogeneity among the data, being the summarized value classified as resistant ($P > 0.05$). This study evidences the anthelmintic resistance in cattle on several continents, where only the associated use showed efficacy. Therefore, there is a need to replace the schemes based on the exclusive use of chemical compounds in order to decrease the selection pressure.

Keywords: anthelmintic; systematic review; worms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais etapas de uma meta-análise	25
Figura 2. Número de publicações nos últimos trinta anos, segundo pesquisa no portal Periodicos da Capes.....	25
Figura 3. <i>Forest plot</i> da resistência dos nematódeos gastrintestinais aos anti-helmínticos em bovinos.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dosagens dos anti-helmínticos utilizados em bovinos.....	22
Tabela 2. Descrição da base de dados conforme os artigos selecionados	32
Tabela 3. Valores médios de eficácia (%) em relação ao tipo de aplicação, grupos de anti-helmínticos, princípios ativos, tipo de uso, tipo de infecção, métodos de redução, idade média e grupo racial	36
Tabela 4. Principais gêneros de nematódeos gastrintestinais encontrados após o tratamento com levamisol, moxidectina, ivermectina, doramectina, “outros” e uso “associado”, com suas respectivas médias de eficácia (%)	38

LISTA DE SIGLAS

BM's	Benzimidazois
IM's	Imidazotiazois
L3	Larvas infectantes
Lev	Levamisol
LM's	Lactonas macrocíclicas
ORG's	Organofosforados
SAL's	Salicilanilidas
SUB's	Substitutos fenólicos

SUMÁRIO

Capítulo 1. Revisão Bibliográfica

1. Parasitose em bovinos	13
2. Ciclo evolutivo	13
3. Principais gêneros e espécies que parasitam os bovinos	14
3.1. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Trichostrongyloidea	14
3.1.1.1. <i>Ostertagia ostertagi</i>	14
3.1.2. <i>Haemonchus</i> spp.	14
3.1.2.1. <i>Haemonchus placei</i>	15
3.1.2.2. <i>Haemonchus similis</i>	15
3.1.3. <i>Trichostrongylus</i> spp.....	15
3.1.3.1 <i>Trichostrongylus axei</i> e <i>Trichostrongylus colubriformis</i>	15
3.1.4. <i>Cooperia</i> spp.....	16
3.1.4.1 <i>Cooperia oncophora</i> , <i>Cooperia punctata</i> , <i>Cooperia pectinata</i> e <i>Cooperia surbanada</i>	16
3.2. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Strongyloidea	16
3.2.1. <i>Oesophagostomum</i> spp.	16
3.2.2. <i>Chabertia</i> spp.....	17
3.3. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Ancylostomatoidea	17
3.3.1. <i>Bunostomum</i> spp.	17
3.4. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Strongyloidea	17
3.4.1. <i>Strongyloides</i> spp.....	17
3.5. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Trichuridae	18
3.5.1. <i>Trichuris</i> spp.	18
4. Anti-helmínticos	18
4.1. Lactonas macrocíclicas	18
4.2. Benzimidazóis.....	19
4.3. Imidazotiazóis e Tetrahidropirimidinas	19
4.4. Salicilanilidas/ Substitutos fenólicos e Organofosforados.....	20
5. Resistência anti-helmíntica.....	21
6. Dosagens.....	22
7. Parasitismo e Produção.....	23
8. Meta-análise.....	24

9. Referências Bibliográficas.....	26
Capítulo 2. Estudo da resistência anti-helmíntica de bovinos aos nematódeos gastrintestinais: uma meta-análise.	
1. Introdução.....	30
2. Material e Métodos.....	31
2.1. Sistematização das informações: Seleção dos artigos	31
2.2. Tabulação e codificação	32
2.3. Descrição da base de dados	34
2.4. Análise de correlação, variância-covariância e heterogeneidade	35
3. Resultados.....	36
4. Discussão.....	41
5. Conclusão	44
6. Referências	45
Anexo 1. Referências da base de dados.....	48

Capítulo 1. Revisão bibliográfica

1. Parasitose em bovinos

Embora o filo Nematelminthes tenha seis classes, apenas a Nematoda possui vermes com significância parasitária, sendo comumente vermes cilíndricos (TAYLOR; COOP; WALL, 2013). Os nematódeos gastrintestinais causam perdas econômicas na produção de bovinos, especialmente quando o pastejo extensivo é praticado (DEMELER et al., 2009). Estes parasitas são muito comuns e sua patologia prejudica a saúde e o bem-estar dos animais infectados resultando em diminuição da produção de leite e carne (GEURDEN et al., 2015). Animais livres de infecção apresentam maior ganho de peso (DIMANDER et al., 2000). Este fator é frequentemente observado e documentado em trabalhos relacionando o controle dos nematódeos gastrintestinais com o aumento de ganho de peso em bezerros (LARSSON et al., 2006). Em relação aos bovinos leiteiros os estudos são destinados a avaliar o efeito dos anti-helmínticos na produção de leite, porém estudos econômicos sobre o efeito dos parasitas relacionados a produção são escassos (CHARLIER et al., 2009).

Como a transmissão destes vermes se dá no pasto, geralmente o que se encontra são infecções mistas, ou seja, mais de um gênero ou espécie parasitando o mesmo animal. No contexto geral, o parasitismo retarda o crescimento em animais jovens, diminui a produção de leite em vacas leiteiras adultas (RAVINET et al., 2016), causa avitaminoses, distúrbios gastrintestinais, estados convulsivos, prejuízo ao desenvolvimento dos animais (SOUZA, 2013), perdas produtivas, custos com tratamentos e em casos extremos, mortalidade dos animais (CEZAR; BIANCHIN, 2008).

2. Ciclo evolutivo

No ciclo de vida dos nematódeos gastrintestinais são observadas duas fases: a primeira (exógena) que se inicia no momento da eliminação dos ovos pelos hospedeiros através das fezes até a formação de larvas infectantes (L3); e a segunda fase (endógena) tendo início com a ingestão das L3 pelos hospedeiros juntamente com o pasto. As L3 migram para os órgãos de predileção e ali permanecem até atingirem a maturidade sexual. Com a diferenciação entre macho e fêmea, esses parasitas realizam a cópula e as fêmeas iniciam a produção de ovos, reiniciando o ciclo (URQUHART et al., 1996). O ciclo evolutivo dos nematódeos gastrintestinais ocorre em torno de 28 a 35 dias. Essa variação de tempo existe

devido a dois componentes: temperatura e umidade. Em temperaturas mais elevadas o desenvolvimento é mais rápido; a medida que a temperatura diminui o processo fica mais lento. A umidade ideal para o desenvolvimento é de 100%, apesar de algum desenvolvimento ocorrer abaixo de 80% (TAYLOR; COOP; WALL, 2013).

3. Principais gêneros e espécies que parasitam os bovinos

3.1. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Trichostrongyloidea

3.1.1. Ostertagia spp.

Este é o maior gênero causador de gastrite parasitária em ruminantes nas regiões temperadas do mundo e subtropicais com chuvas de inverno. A espécie de maior prevalência nos bovinos é a *O. ostertagi* e as menos prevalentes são *O. lyrata*, *O. kolchida* e *O. leptospicularis* (URQUHART et al., 1996).

3.1.1.1. Ostertagia ostertagi

Os adultos de *O. ostertagi* são vermes delgados de até 1 cm de comprimento presentes na mucosa abomasal. Esta espécie pode causar hiperplasia da mucosa gástrica, diminuição das células parietais e pépticas, diminuindo a absorção de nutrientes (MIHI et al., 2014) podendo ocasionar baixo desempenho, perda acentuada de peso, inapetência, diarreia aquosa, desidratação e morte do animal (BULLEN et al., 2016).

3.1.2. Haemonchus spp.

Haemonchus spp. é nematódeo do abomaso e apresenta hábito hematófago. Encontrado em regiões tropicais e subtropicais com distribuição mundial, os adultos podem medir de 2 a 3 cm sendo facilmente identificados por sua localização específica (URQUHART et al., 1996). Dentre as espécies, as que parasitam os bovinos são: *H. placei* e *H. similis*.

3.1.2.1. *Haemonchus placei*

É a espécie de maior relevância em bovinos (SANTOS et al., 2015) por serem hematófagos podem ocasionar contínua perda de ferro sanguíneo e de proteína “A” em nível intestinal, ocorrendo também lesões gástricas hemorrágicas (TAYLOR; COOP; WALL, 2013). Segundo Salman e Duncan (1984) também ocorrem alterações histopatológicas na mucosa abomasal como dilatação glandular e edema da mucosa. A anemia é consequência da possível incapacidade do hospedeiro em repor as perdas de sangue (MOLENTO et al., 2004).

Em relação à sintomatologia, não ocorrem alterações bruscas na condição corporal; as fezes apresentam consistência normal e o apetite dos animais mantém-se habitual; em infecções mistas o quadro muda para diarreia (BOWMAN et al., 2003).

3.1.2.2. *Haemonchus similis*

Assim como *H. placei*, o abomaso é o órgão parasitado. Os adultos medem 2-3 cm e são avermelhados. Segundo Taylor, Coop e Wall (2013), é semelhante em muitos aspectos a hemoncosose em ovinos, ou seja, pode ocorrer anemia em animais afetados devido ao hábito de hematofagia dos vermes, podendo ocorrer lesões hemorrágicas na mucosa abomasal e edemas.

3.1.3. *Trichostrongylus* spp.

Quando na forma adulta os parasitas referentes a este gênero não excedem sete milímetros de comprimento, ditos nematódeos pequenos (SANTOS et al., 2015). Possuem distribuição mundial, sendo nos subtrópicos uma das causas mais importantes de gastrite parasitária (URQUHART et al., 1996). As espécies que parasitam os bovinos são *T. axei* e *T. colubriformis*.

3.1.3.1 *Trichostrongylus axei* e *Trichostrongylus colubriformis*

Trichostrongylus axei é parasita do abomaso, sua patogenia se dá por hemorragia, edema, perda de proteína para o lúmen intestinal e encurtamento das vilosidades intestinais (DURO, 2010). Segundo Urquhart et al. (1996), as alterações gástricas desta espécie são

semelhantes a *Ostertagia* spp., com alteração no pH e aumento de permeabilidade na mucosa. A sintomatologia clínica se dá por perda de peso e diarreia, em infecções maciças e inapetência para baixas infecções.

A espécie *T. colubriformis* tem como órgão de predileção a porção anterior do intestino delgado, o diagnóstico e controle são semelhantes ao descrito para *T. axei* (MONTEIRO, 2014).

3.1.4. *Cooperia* spp.

O gênero *Cooperia* spp. localiza-se no intestino delgado, predominantemente no duodeno. Possui distribuição mundial, sendo as espécies que parasitam bovinos: *C. oncophora*, *C. punctata*, *C. pectinata* e *C. surbanada* (TAYLOR; COOP; WALL, 2013).

3.1.4.1 *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata* e *Cooperia surbanada*

Cooperia oncophora geralmente é considerada como uma espécie de relativamente baixa patogenicidade (ANDERSON et al., 1965). Podendo causar enterite catarral, com atrofia e fusão das microvilosidades intestinais, diminuição de retenção de nitrogênio pelo animal e extravasamento de proteínas plasmáticas (BOGAN; ARMOUR, 1987).

Cooperia punctata e *C. pectinata* são consideradas mais patogênicas pelo fato das larvas penetrarem na superfície epitelial do intestino delgado, resultando em atrofia das vilosidades e redução na absorção dos nutrientes (URQUHRAD et al., 1996). Podem ainda originar espaçamento da parede intestinal, hemorragia patequial da mucosa local e exsudado fibrino-necrótico (BAILEY, 1949). Os sintomas são diarreia, perda de peso intensa e edema submandibular. *Cooperia surbanada* apresenta sinais clínicos que se assemelham a *C. pectinata* e *C. oncophora* (TAYLOR; COOP; WALL, 2013).

3.2. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Strongyloidea

3.2.1. *Oesophagostomum* spp.

Possuem distribuição mundial com especificidade em regiões tropicais e subtropicais. Acometem o intestino grosso de ruminantes (DURO, 2010). Dentre as espécies, a que parasita os bovinos é *O. radiatum*. Segundo Gasbarre e Douvres (1987) é um verme

nodular que ataca bovinos, sendo muito severo e patogênico. Nos últimos estágios da doença pode ocasionar anemia e hipoalbuminemia em razão das perdas de proteína e extravasamento de sangue da mucosa afetada, e como consequência ocorre formação de nódulos intestinais (TAYLOR; COOP; WALL, 2013).

3.2.2. *Chabertia* spp.

As espécies do gênero *Chabertia* spp. parasitam ocasionalmente os bovinos. Sendo os efeitos patogênicos causados pelos adultos que se alimentam ingerindo grandes pedaços da mucosa, resultando em hemorragia local e perda de proteína (LAGARES, 2008).

3.3. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Ancylostomatoidea

3.3.1. *Bunostomum* spp.

Espécie que tem como hospedeiro os ruminantes, com distribuição mundial, sendo um dos maiores nematódeos do intestino delgado. *Bunostomum phlebotomum* acomete os bovinos (URQHARD et al., 1996). Pelo fato dos vermes penetrarem na mucosa e serem hematófagos podem causar anemia em infecções maciças, além de rápida perda de peso e ocasionalmente diarreia e constipação podem alternar (WANG et al., 2012). Possui particularidades no seu ciclo de vida, a larva infectante pode ser percutânea, onde a larva vai até os pulmões sofre muda migrando para o trato gastrintestinal. As larvas também podem ser ingeridas, não sofrendo migração (TAYLOR; WALL; COOP, 2013).

3.4. Filo: Nematelminthes. Classe: Nematoda. Família: Strongyloidea

3.4.1. *Strongyloides* spp.

Strongyloides spp. possui distribuição mundial, acometem a maioria dos animais, e geralmente possuem pouca significância patogênica. Porém, em determinadas ocasiões podem causar enterite (URQHARD et al., 1996). *Strongyloides papillosus* é a espécie que parasita os ruminantes, está presente no intestino delgado de animais jovens, é importante nas regiões tropicais e subtropicais. Possui particularidades no seu ciclo evolutivo, na qual os ovos podem sofrer dois ciclos de vida, em um deles as larvas infecciosas podem infectar o hospedeiro

através da penetração na pele, ou em gerações de vida livre (EBERHARDT; MAYER; STREIT, 2007).

3.5. Filo: Nematelmintes. Classe: Nematoda. Família: Trichuridae

3.5.1. *Trichuris* spp.

Possui distribuição mundial, sendo localizado no intestino grosso dos ruminantes, as infecções de modo geral são leves e assintomáticas, possuem algumas diferenças no ciclo evolutivo; a forma infectante deste parasita é o ovo contendo a larva de primeiro estágio. Os ovos são eliminados juntamente com as fezes e após ingeridos pelo hospedeiro as quatro mudas ocorrem (TAYLOR; COOP; WALL, 2013). As espécies que parasitam os bovinos são a *T. globulosa* e *T. discolor*.

4. Anti-helmínticos

4.1. Lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas (LMs) são amplamente utilizadas no controle das parasitoses em bovinos. São definidas como endectocidas de amplo espectro e compõem o grupo das avermectinas e milbemicinas. Existem diversas formulações com diferentes princípios ativos, concentrações e associações disponíveis no mercado para aplicação em bovinos, oferecendo assim ao produtor, várias alternativas de controle conforme o manejo da propriedade (CEZAR et al., 2010).

A ivermectina, abamectina e doramectina, classificadas como avermectinas, possuem grande relevância no controle das parasitoses, sendo obtidas através da fermentação do fungo *Streptomyces* (OMURA, 2008). Ainda neste grupo, na família milbemicinas pode-se encontrar: nemadectina e moxidectina (MELO; BEVILAQUA, 2002). Estes compostos atuam nas formas adultas e imaturas em desenvolvimento e inibido dos nematódeos, devido a resistência anti-helmíntica, estes princípios ativos possuem menor eficácia para os gêneros: *Cooperia* spp. e *Trichostrongylus* spp. (SPINOSA et al., 2011)

O mecanismo de ação das avermectinas envolve a ativação do neurotransmissor inibitório das respostas motoras dos parasitas, o ácido gama-amino butírico (GABA), e a interação com os canais de glutamato-cloro independentes de GABA. Como consequência, há o aumento da permeabilidade da membrana das células nervosas dos parasitas aos íons de

cloro (CID et al., 2010), assim este mecanismo tem como efeito nos parasitas o de paralisia deletéria (MELO; BEVILAQUA, 2002).

4.2. Benzimidazois

São uma grande família de anti-helmínticos de amplo espectro possuindo os seguintes grupos: tiabendazol, albendazol, febendazol, mebendazol, oxfendazol e oxibendazol. O febantel, tiofanato e netobimim também são classificados como benzimidazois, pois sofrem transformação através do metabolismo hepático e do rúmen (BOGAN; ARMOUR, 1987). Em geral possui ação contra estágios adultos e imaturos dos nematódeos possuindo ação ovicida, alguns gêneros vem desenvolvendo resistência neste grupo químico em bovinos, como: *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., e *Ostertagia* spp. (SPINOSA et al., 2011)

Seu mecanismo de ação envolve a ligação dos benzimidazois a tubulina, resultando na despolimerização da mesma, esta ação prejudica a função celular, alterando a divisão mitótica, transporte de nutrientes e forma celular. Outro modo é através da inibição da enzima fumarato-redutase nas reações mitocondriais, onde existe esgotamento das reservas energéticas devido a alteração da absorção e metabolismo da glicose, resultando em morte do parasita (SPINOSA et al., 2011).

4.3. Imidazotiazois e Tetrahidropirimidinas

Os imidazotiazois compõem dois membros, o tretamisol e o levamisol, sendo este último o composto mais expressivo deste grupo. É utilizado principalmente em bovinos e ovinos para controle de nematódeos gastrintestinais e vermes pulmonares, tendo como finalidade de seu modo de ação a paralisia dos nematódeos (TAYLOR; COOP; WALL, 2013). Este efeito de paralisia se dá pela atuação agonista do levamisol nos receptores nicotínicos pós-sinápticos de acetilcolina, situados na musculatura do verme (MARTIN et al., 2005). O Levamisol possui atividade sobre estágios adultos e imaturos dos nematódeos, não é ovicida e possui baixa eficiência contra o gênero *Trichuris* spp. Em relação a resistência deste principio ativo, existe uma grande distribuição para os gêneros: *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Ostertagia* spp., e *Cooperia* spp. (SPINOSA et al., 2011).

Segundo Melo e Bevilaqua (2012) o índice terapêutico destes compostos é relativamente baixo. Além das propriedades anti-helmínticas foi mostrado que este composto estimula o sistema imunológico, porém a relação entre as propriedades é desconhecida (TAYLOR; COOP; WALL, 2013). Ensaios clínicos já foram realizados com o intuito de avaliar o desempenho produtivo de vacas leiteiras relacionados a aplicação de anti-helmínticos. Porém não existe uma abordagem normal para avaliação, a qualidade e a concepção dos ensaios variam consideravelmente; por exemplo: o estágio de lactação, período de lactação, médias de produção e qualidade (sólidos totais), são fatores que dificultam muitas vezes a comparação dos resultados. Além dos anti-helmínticos utilizados serem de amplo espectro, podendo dificultar a identificação de que parte o efeito pode ser atribuído ao melhor desempenho (CHARLIER et al., 2009).

Pirantel e Morantel são do grupo tetraidropirimidinas, tendo como característica o mesmo modo de ação dos imidazotiazóis. O pirantel é um metil análogo ao morantel, o que o torna mais potente exigindo uma menor dose (MELO; BEVILAQUA, 2002). São ativos contra formas adultas e larvais, porém não é eficaz contra estágios larvais penetrados na mucosa ou inibidos (TAYLOR; COOP; WALL, 2013).

4.4. Salicilanilidas/ Substitutos fenólicos e Organofosforados

As salicilanilidas e substitutos fenólicos possuem vários princípios ativos, sendo o closantel o mais expressivo contra nematódeos em ruminantes, neste grupo. Exercem atividade contra nematódeos por estarem ligados a proteínas plasmáticas, o que pode explicar sua elevada eficácia contra parasitas hematófagos (TAYLOR; COOP; WALL, 2013). Possui atividade contra estágios adultos e imaturos de *Haemonchus* spp. em ruminantes (SPINOSA et al., 2011).

Já os organofosforados foram utilizados primeiramente como ectoparasiticidas e em seguida aplicados como anti-helmínticos (MELO; BEVILAQUA, 2002). Os compostos utilizados contra os nematódeos são: coumafós, triclorfon, haloxon e diclorvos (TAYLOR; COOP; WALL, 2013), são preferencialmente utilizados no controle de formas adultas dos nematódeos (SPINOSA et al., 2011). Seu modo de ação é a inibição da colinesterase do parasita, que resulta em um acúmulo de acetilcolina, isso resulta em paralisia neuromuscular do parasita e sua eliminação (MARTIN; ROBERTSON; BJORN, 1997).

5. Resistência anti-helmíntica

A introdução mundial das drogas anti-helmínticas para o controle dos parasitas em ruminantes ocorreu em 1940, com o princípio ativo fenotiazina, do grupo de compostos heterocíclicos. O surgimento da sua resistência foi descoberto por Leland et al. (1957), após 17 anos do seu surgimento. Em 1961 outro grupo químico foi introduzido no mercado, os benzimidazois, com o princípio ativo tiabendazol. A resistência a este medicamento surgiu em menor espaço de tempo ainda, em 1964, três anos após o aparecimento, conforme relato de Drudge et al. (1964). Entre 1970 a 1983, novos princípios ativos do grupo dos benzimidazois foram lançados, dentre eles todos apresentaram resistência alguns anos após a introdução no mercado (GRAEF et al., 2013). Também nos anos 70 o grupo dos imidazotiazois e tetrahydropirimidinas foi lançado no mercado, com os princípios ativos levamisol e morantel. Sua resistência foi descoberta em 1979 por Sangster et al. (1979).

Estes produtos começaram a ser utilizados em larga escala a partir dos anos 80 e 90 (NEVES, 2012). As lactonas macrocíclicas foram lançadas nesta época, a ivermectina foi a primeira do grupo a apresentar resistência em 1988, sete anos após do surgimento (VAN WYK e MALAN, 1988). Moxidectina (LEATHWICK, 1995), doramectina (BORGSTEEDE et al., 2007) e eprinomectina (LOVERIDGE et al., 2003) também apresentaram resistência anos após seu surgimento.

As pesquisas de campo para avaliar a resistência anti-helmíntica com grandes ruminantes quando comparadas aos pequenos ruminantes é pequena, assim sendo, os números de casos de resistência podem ser consideravelmente subestimados (GRAEF et al., 2013). No entanto, nos últimos anos a resistência em bovinos tornou-se um problema emergente (BERK et al., 2016).

A resistência contra imidatiázóis e benzimidazois em bovinos tem sido reportada para os gêneros *Cooperia* spp., *Trichostrongylus* spp. e para as espécies *H. placei* e *O. ostertagi*. Para as lactonas macrocíclicas na Nova Zelândia, Argentina, Brasil, Estados Unidos e Bélgica há prevalência de resistência anti-helmíntica especialmente para *Cooperia* spp. (GRAEF et al., 2013).

Por definição a resistência é um acontecimento pelo qual uma droga não consegue manter a mesma eficácia contra os parasitas, se utilizada nas mesmas condições, depois de determinado período de tempo (MONTEIRO, 2014). Esta resistência se dá pelo uso intensivo dos anti-helmínticos pelos produtores pelo fato dos benefícios que os mesmos acarretam no

controle dos parasitas. Porém, o uso intensivo selecionará os nematódeos que podem sobreviver ao tratamento, sendo geneticamente e fisiologicamente resistentes ao tratamento, conseqüentemente os mesmos se reproduzirão acarretando novos indivíduos resistentes (PRICHARD, 1994).

6. Dosagens

Fatores relacionados ao manejo podem interferir na eficiência dos anti-helmínticos. Dentre eles, a aplicação correta da dosagem pode ser de suma importância nos sistemas de produção dos bovinos. Falhas no cálculo da dosagem do anti-helmíntico ocorrem com relativa frequência. Esses erros resultam em subdosagem, que podem comprometer a eficácia do tratamento, ou aplicação de dose elevada, que pode ter como consequência a intoxicação dos animais. As recomendações de dosagens para cada princípio ativo em bovinos estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Dosagens dos anti-helmínticos utilizados em bovinos.

Princípio ativo	Dose (mg/Kg)	
	Convencional	Avançado
Levamisol	3,75-5,0	-
Albendazol	5,0	7,5
Fenbendazol	5,0	7,5
Oxfendazol	2,5	4,5
Sulfóxido de Albendazol	-	5,0
Ivermectina	-	0,2
Moxidectina	-	0,2
Abamectina	-	0,2
Doramectina	-	0,2

Fonte: Grupo cultivar por Silva et al. (2005).

7. Parasitismo e Produção

Devido as alterações fisiológicas que os parasitas causam nos hospedeiros, citadas anteriormente, pesquisas realizadas apontam a perda de produtividade em animais parasitados quando comparados com animais infectados. Segundo Soutello (2001) existe melhor desempenho e maior ganho de peso em animais livres de infecções e bem nutridos. Inúmeros estudos confirmaram a relação oposta entre carga parasitária e produção de leite em vacas leiteiras adultas, tanto em termos de volume e sólidos do leite (BULLEN et al., 2016).

O controle da carga parasitária em novilhas de reposição na bovinocultura de leite também é um fator que pode alterar a produtividade, segundo Mejía et al. (2009) a falta de controle dos nematódeos gastrintestinais em novilhas antes do primeiro cio resultou em taxas de descarte significativamente maiores após a primeira lactação, fato que pode ser explicado devido aos déficits permanentes de crescimento. De acordo com Dimander et al. (2000), houve uma diferença em média de 30 Kg a menos no crescimento de bovinos sem tratamento e com infecções subclínicas quando comparados aos animais tratados com anti-helmínticos.

Forbes et al. (2000) avaliaram o comportamento de pastoreio e a ingestão de forragem em bezerras da raça Holandesa tratadas ou não com ivermectina. Os autores observaram que o grupo infectado apresentou 105 minutos a menos por dia no tempo de pastejo e a ingestão diária de forragem foi de 0,78 kg de matéria seca inferior a dos animais tratados com ivermectina.

As taxas reprodutivas também são fatores que podem influenciar o desempenho do rebanho a longo prazo. Vacas de corte tratadas com anti-helmínticos quando comparadas à vacas não tratadas apresentaram aumentos na taxa de concepção, taxa de partos e redução do intervalo entre partos (GROSS et al., 1999). Fatores semelhantes foram encontrados por Sanchez et al. (2002), no qual verificaram uma redução nos intervalos entre os partos e na concepção. Neste estudo, os grupos tratados com eprinomectina obtiveram média de 117 dias de intervalo entre partos e os animais do grupo controle apresentaram 126 dias.

Já é sabido que os nematódeos gastrintestinais causam perdas de produtividade. Para combater-los existem estratégias de controle que dependem dos anti-helmínticos. No entanto, o aumento nos relatos de resistência à estes compostos em bovinos tem sido crescente, inviabilizando os programas de controle sanitário. Portanto existe a necessidade de substituir os esquemas baseados no uso exclusivo de compostos químicos com o intuito de diminuir a pressão de seleção.

8. Meta-análise

Pode-se quantificar valores de resistência em bovinos utilizando a meta-análise. Diante do cenário mundial, pode-se encontrar inúmeros relatos sobre a resistência aos anti-helmínticos em vários países. A diversidade de informações existentes, podem não ser suficientes para atender as necessidades dos pesquisadores, neste contexto as revisões são utilizadas para acompanhar as evidências que se acumulam no decorrer do tempo. Através da meta-análise podemos integrar diferentes variáveis e estabelecer respostas sobre a resistência.

Segundo Lovatto (2007), a meta-análise permite analisar e sistematizar as informações, procedimento que combina resultados de vários estudos para fazer uma síntese reproduzível dos dados, melhorando a potência estatística na pesquisa dos efeitos dos tratamentos, sendo mais precisa na estimação e tamanho do efeito, ou seja, a meta-análise é a análise das análises.

Historicamente a meta-análise surgiu nas áreas de educação e medicina, as ciências agrárias estão obtendo maiores publicações ao decorrer do tempo, em especial na área animal (LOVATTO; SAUVANT, 2002). Este processo tardio pode ser justificado pela estrutura evolutiva da ciência (paradigma cartesiano) e através da formação educacional. Porém a necessidade fez com que esse cenário mudasse de figura (LOVATTO, 2007). O crescente número de publicações, muitas vezes de artigos semelhantes nas diversas áreas, gerou interesse de realizar a síntese desses resultados (FAGARD; STAESSEN; THIJS, 1996).

A meta-análise pode ser concebida através de etapas (Figura 1). A primeira é definir os objetivos: através destes pode-se melhorar o poder estatístico, sintetizando resultados contraditórios (FAGARD; STAESSEN; THIJS, 1996). Na sequência a revisão sistemática deve ser feita com o intuito de responder uma pergunta específica, para que posteriormente tenha início a seleção e codificação dos dados (CRISTINA; QUEIROZ, 2010). Após a tabulação dos dados é realizado um estudo gráfico para uma visualização e identificação rápida das informações e relações importantes. As últimas etapas são a escolha do modelo estatístico e as pós análises a serem realizadas, se necessário (LOVATTO et al., 2007).



Figura 1 - Principais etapas de uma meta-análise.
Fonte: O autor.

A partir da revisão sistemática realizada e o crescente número de publicações (Figura 2) sobre a resistência anti-helmíntica em bovinos encontradas em uma pesquisa filtrada no periódico Capes, com as palavras chaves: “cattle” e “anthelmintic resistance” nos últimos trinta anos. Pode se observar a necessidade da sumarização destas informações para uma visão ampla do parâmetro mundial da resistência.

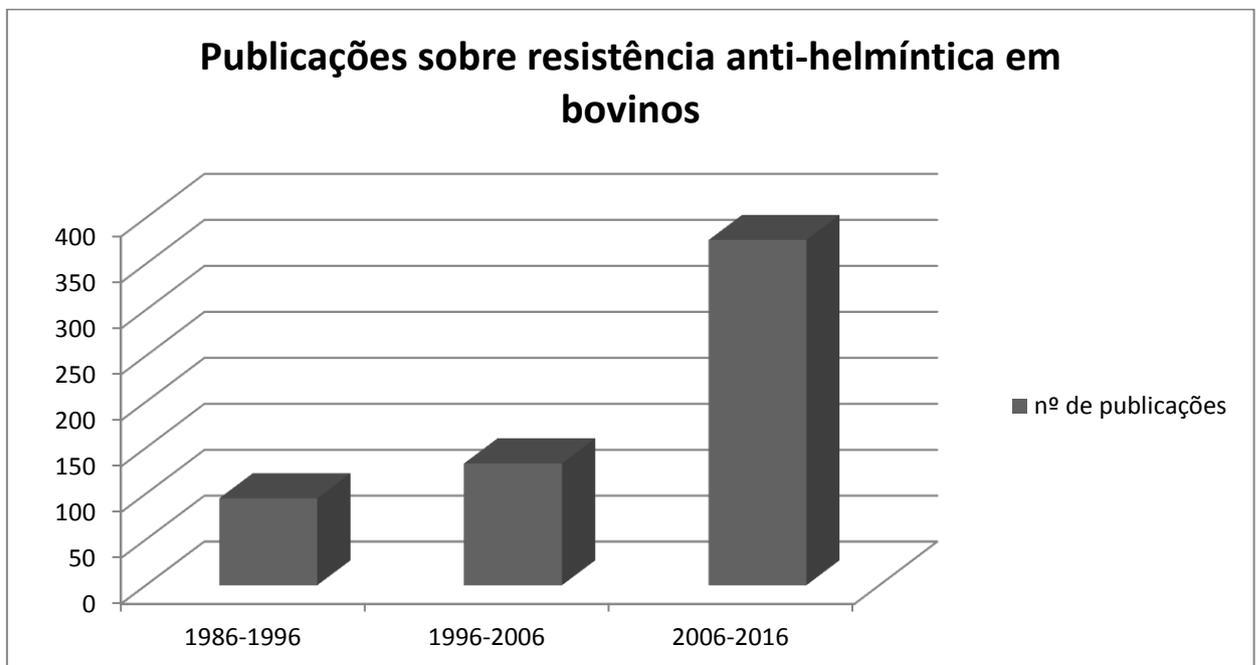


Figura 2. Número de publicações nos últimos trinta anos, segundo pesquisa no portal Periodicos da Capes.

9. Referências Bibliográficas

- ANDERSON, N. et al. A field study of parasitic gastritis in cattle. **Veterinary Record**, v. 77, n. 41, p. 1196- 1204, 1965.
- BAILEY, W. S. Studies on calves experimentally infected with *Cooperia punctata*. **American Journal of Veterinary Research**, v. 10, n. 35, p. 119- 129, 1949.
- BERK, Z. et al. Modelling the consequences of targeted selective treatment strategies on performance and emergence of anthelmintic resistance amongst grazing calves. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 6, n. 3, p. 258-271, 2016.
- BOGAN, J.; ARMOUR, J. Anthelmintics for ruminants. **International Journal for Parasitology**, v. 17, n. 2, p. 483- 491, 1987.
- BORGSTEEDE, F. H.; DERCKSEN, D. D.; HUIJBERS, R. Doramectin and albendazole resistance in sheep in the Netherlands. **Veterinary Parasitology**, v. 144, n. 1-2, p. 180- 183, 2007.
- BOWMAN, D. D. et al. **Georgi's Parasitology for veterinarians**. 8 ed. St. Louis: Saunders, 2003. 422 p.
- BULLEN, S. L. et al. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy cattle in the Macalister Irrigation District of Victoria. **Australian Veterinary Journal**, v. 94, n. 1-2, p. 35- 41, 2016.
- CEZAR, A. S. et al. Ação anti-helmíntica de diferentes formulações de lactonas macrocíclicas em cepas resistentes de nematódeos de bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 7, p. 523- 528, 2010.
- CEZAR, A. S.; BIANCHIN, I. Controle alternativo de nematódeos gastrintestinais dos ruminantes : atualidade e perspectivas. **Ciência Rural**, v.38, n.7, p.2083- 2091, 2008.
- CHARLIER, J. et al. Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: Impact on production, diagnosis and control. **Veterinary Parasitology**, v. 164, n.1, p. 70-79, 2009.
- CID, Y. P. et al. Eficácia in vitro de lactonas macrocíclicas sobre teleóginas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (ACARI : IXODIDAE). **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 32, supl 1, p. 7-10, 2010.
- COELHO, C. N. et al. Eficácia anti-helmíntica da associação de abamectina com fluazuron no controle dos principais nematóides gastrintestinais de bovinos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 37, supl 1, p. 100- 105, 2015.
- CRISTINA, F.; QUEIROZ, M. **Meta-análise para obtenção de equações**. 2010. 71 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2010.
- DAL-FARRA, R. A.; ROSO, V. M.; SCHENKEL, F. S. Efeitos de ambiente e de heterose sobre o ganho de peso do nascimento ao desmame e sobre os escores visuais ao desmame de

bovinos de corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 31, n. 3, p. 1350-1361, 2002.

DEMELER, J. et al. Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastro intestinal nematodes of cattle in Northern Europe. **Veterinary Parasitology**, v. 160, n. 1-2, p. 109- 115, 2009.

DIMANDER, S. O. et al. The impact of internal parasites on the productivity of young cattle organically reared on semi-natural pastures in Sweden. **Veterinary Parasitology**, v. 90, n. 4, p. 271- 284, 2000.

DRUDGE, J. H. et al. Field Studies on Parasite Control in Sheep: Comparison of Thiabendazole, Ruelene, and Phenothiazine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 25, n. 108, p. 1512- 1518, 1964.

DURO, L. **Parasitismo gastrointestinal em animais da Quinta Pedagógica dos Olivais**. 2010. 135 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.

EBERHARDT; A. G.; MAYER, W. E.; STREIT, A. The free-living generation of the nematode *Strongyloides papillosus* undergoes sexual reproduction. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 8-9, p. 989-1000, 2007.

FAGARD, R. H.; STAESSEN, J. A.; THUIS, L. Advantages and disadvantages of the meta-analysis approach. **Journal of Hypertension**, v. 14, n.2, p.9-13, 1996.

FORBES, A. B. et al. Evaluation of the effects of nematode parasitism on grazing behaviour, herbage intake and growth in young grazing cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 90, n. 1-2, p. 111- 118, 2000.

GASBARRE, L. C.; DOUVRES, F, W. Protection from parasite-induced weight loss by the vaccination of calves with excretory-secretory products of larval *Oesophagostomum radiatum*. **Veterinary Parasitology**, v. 26, n. 1-2, p. 95-105, 1987.

GEURDEN, T. et al. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. **International Journal for Parasitology. Drugs and drug resistance**, v. 5, n. 3, p. 163- 71, 2015.

GRAEF, J.; CLAEREBOUT, E.; GELDHOF, P. Anthelmintic resistance of gastrointestinal cattle nematodes. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift** , v. 82, p. 113- 123, 2013.

GROSS, S. J., RYAN, W. G., PLOEGER, H. W. Anthelmintic treatment of dairy cows and its effect on milk production. **Veterinary Record**, v. 144, n. 21, p. 581–587, 1999.

LAGARES, A. F. B. F. **Parasitoses de pequenos ruminantes na região da Cova da Beira**. 2008. 115 f. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2008.

LARSSON, E.V. **Control of gastrointestinal parasites in first and second-season grazing cattle in Sweden**. 2006. 117 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Ciência animal, Universidade de Ciência da Agricultura, Uppsala, 2006.

- LEATHWICK, D. M. A case of moxidectin failing to control ivermectin resistant *Ostertagia* species in goats. **Veterinary Record**, v. 136, n. 17, p. 443- 444, 1995.
- LELAND, S. E. Jr. et al. Strain variation in the response of sheep nematodes to action of phenothiazine. III. Field observations. **American Journal of Veterinary Research**, v.18, n. 69, p. 851- 860, 1957.
- LOVATTO, P. A. et al. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, suppl, p. 285- 294, jul. 2007.
- LOVATTO, P. A.; SAUVANT, D. Méta-analyse et modélisation de l'ingestion volontaire chez le porc. **Journées de la Recherche Porcine**, v. 34, n. 1, p. 129- 134, 2002.
- LOVERIDGE, B. et al. Probable multigeneric resistance to macrocyclic lactone anthelmintics in cattle in New Zealand. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 51, n. 3, p. 139-141, 2003.
- MARTIN, J. R.; ROBERTSON, P. A.; BJORN, H. Target sites of anthelmintics. **Parasitology**, v. 114, n. 7, p. 111-124, 1997.
- MARTIN, R. J. et al. Drug resistance and neurotransmitter receptors of nematodes: recent studies on the mode of action of levamisole. **Parasitology**, v. 131, p. 71- 84, 2005.
- MEJÍA, M. et al. Effect of anthelmintics on reproductive performance and first-lactation culling rate in Holstein heifers. **Veterinary Record**, v.165, n. 25, p. 743-746, 2009.
- MELO, A. C. F. L.; BEVILAQUA, C. M. L. Resistência anti-helmíntica em nematóides de pequenos ruminantes: uma revisão. **Revista Ciência Animal**, v. 12, n. 1, p. 35- 45, 2002.
- MIHI, B. et al. Analysis of the mucosal immune responses induced by single and trickle infections with the bovine abomasal nematode *Ostertagia ostertagi*. **Parasite Immunology**, v. 36, n. 4, p. 150- 156, 2014.
- MOLENTO, M. B. et al. Método Famacha como parâmetro clínico individual de infecção por *Haemonchus contortus* em pequenos ruminantes. **Ciência Rural**, v. 34, n. 4, p. 1139- 1145, 2004.
- MONTEIRO, S. G. **Parasitologia da Medicina Veterinária**. 1 Ed. São Paulo: Roca, 2014. 346 p.
- NEVES, R. L. **Análise genética de isolados do *Haemonchus* spp. isolados de ruminantes domésticos para identificação da resistência ao anti-helmíntico Benzimidazol**. 2012. 70 f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2012.
- OLIVEIRA, M. C. S. et al. Gastrointestinal nematode infection in beef cattle of different genetic groups in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 166, n. 3-4, p. 249-254, 2009.
- OMURA, S. Ivermectin: 25 years and still going strong. **International Journal of Antimicrobial agents**, v. 31, n. 2, p. 91-98, 2008.

- PRICHARD, R. Anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, v. 54, n. 1-3, p. 259- 268, 1994.
- RANGEL, V. B. et al. Resistência de *Cooperia* spp. e *Haemonchus* spp. às avermectinas em bovinos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 2, p. 186- 190, 2005.
- RAVINET, N. et al. Unexpected Decrease in Milk Production after Fenbendazole Treatment of Dairy Cows during Early Grazing Season. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. 95- 109, 2016.
- SALMAN, S. K.; DUNCAN, J. L. The abomasal histology of worm-free sheep given primary and challenge infection of *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v.16, n.1-2, p.43-54, 1984.
- SANCHEZ, J. et al. The effect of eprinomectin treatment at calving on reproduction parameters in adult dairy cows in Canada. **Preventive Veterinary Medicine**, v.56, n.2, p. 165- 177, 2002.
- SANGSTER, N. C. et al. *Trichostrongylus colubriformis* and *Ostertagia circumcincta* resistant to levamisole, morantel tartrate and thiabendazole: occurrence of field strains. **Research in Veterinary Science**, v. 27, n. 1, p. 106- 110, 1979.
- SANTOS, P. R. et al. Nematódeos gastrintestinais de bovinos – revisão. **Revista científica de medicina veterinária**, n. 24, p. 9- 21, 2015.
- SOUTELLO, R. V. G. **Influência do parasitismo e da suplementação no desenvolvimento ponderal de novilhos mestiços Angus- Nelore e da Raça Guzerá**. 2001. 50 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Engenharia - Universidade Estadual Paulista , São Paulo, 2001.
- SOUZA, M. F. **Recuperação de larvas infectantes, carga parasitária e desempenho de cordeiros terminados em pastagens com distintos hábitos de crescimento**. 2013. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Agronomia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2013.
- SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro, 2011. 897p.
- TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. **Veterinary Parasitology**. 3 Ed. Wiley: Blackwell, 2013. 600 p.
- URQUHART, G. M. et al. **Veterinary Parasitology**. 2 Ed. Iowa: Ames, 1996. 285 p.
- VAN WYK, J. A.; MALAN, F. S. Resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin, closantel, rafoxanide and the benzimidazoles in South Africa. **Veterinary Record**, v. 123, n. 9, p. 226- 228, 1988.
- WANG, C. R. et al. Characterization of *Bunostomum trigonocephalum* and *Bunostomum phlebotomum* from sheep and cattle by internal transcribed spacers of nuclear ribosomal DNA. **Research in Veterinary Science**, v. 92, n. 1, p. 99-102, 2012.

Capítulo 2. Estudo da resistência anti-helmíntica de bovinos aos nematódeos gastrintestinais: uma meta-análise.

1. Introdução

Infecções causadas pelos nematódeos gastrintestinais na produção de bovinos, criados principalmente no sistema extensivo, podem causar sérios problemas econômicos (DEMELEER et al., 2009). Este fato pode ser atribuído à saúde debilitada dos animais resultando em diminuição de produção de carne e leite. Para combater essas infecções, o uso de anti-helmínticos de amplo espectro tem sido a alternativa no controle por quase 40 anos (GEURDEN et al., 2015). Os anti-helmínticos ditos de amplo espectro são assim chamados pelo fato de atuarem contra a maioria dos nematódeos gastrintestinais (PRICHARD, 1990) e em todas as fases do parasita. Dentre eles tem-se três grupos de anti-helmínticos: os benzimidazóis (BM's), os imidazotiazóis (IM's)/hidropirimidinas e as lactonas macrocíclicas (LM's). Também pode se encontrar outros grupos químicos como as salicilanilidas (SAL's), substitutos fenólicos (SUB's) e organofosforados (ORG's) (MOLENTO, 2004), sendo estes três últimos chamados de pequeno espectro por serem altamente eficazes contra formas adultas (TAYLOR; COOP; WALL, 2013).

Fatores de risco como a subdosagem (MACIEL et al., 1996), uso em excesso, utilização do mesmo composto químico, sem alternância e a ausência de procedimentos de amostragem de contagens de ovos por grama de fezes antes e depois da aplicação são fatores que podem causar a resistência anti-helmíntica (STAFFORD et al., 2010). Segundo a Associação Mundial para o Avanço da Parasitologia Veterinária (COLES et al., 1992), existem testes recomendados para detectar a resistência anti-helmíntica: o teste de redução da contagem de ovos nas fezes em animais infectados e o teste *in vitro*. A avaliação da redução em animais infectados é feita através da contagem de ovos de nematódeos gastrintestinais por grama de fezes (OPG), pelo método de Gordon e Withlock (1939). Este exame é realizado individualmente, antes e após o tratamento com o anti-helmíntico. O teste *in vitro* baseia-se na incubação de estágios de vida livre do nematódeo em uma série de concentrações do anti-helmíntico, em seguida realiza-se a avaliação dos efeitos sobre os parasitas (FORTES; MOLENTO, 2013). O método de redução através da contagem de larvas adultas, a partir de necropsia também é utilizado (LOPES et al., 2014; BORGES et al., 2015). Sendo a resistência declarada quando o percentual de redução é menor que 95% após o tratamento (AEROSKOG; LJUNGSTRÖM; HÖGLUND, 2013).

A resistência anti-helmíntica contra os grupos químicos disponíveis é um problema emergente em todas as partes do mundo (DEMELER et al., 2009). Em algumas regiões existem altas taxas de resistência. Na Nova Zelândia 90% das fazendas possuíam RA em 2005, o mesmo problema também se torna comum em partes do Brasil, Argentina e Europa (SUTHERLAND; LEATHWICK, 2011).

Assim, se torna importante para todos os países o monitoramento do desenvolvimento e disseminação de populações de vermes resistentes aos princípios ativos disponíveis no mercado. Uma maneira de quantificar os valores da RA mundial é através da meta-análise. A meta-análise permite analisar e sistematizar as informações, procedimento que combina resultados de vários estudos para fazer uma síntese reproduzível dos dados, melhorando a potência estatística na pesquisa dos efeitos dos tratamentos, sendo mais precisa na estimação e tamanho do efeito (LOVATTO et al., 2007). Devido à relevância, a variabilidade e as inúmeras publicações sobre a resistência anti-helmíntica, o objetivo do trabalho foi o de utilizar a revisão sistemática e meta-análise para agrupar as informações disponíveis sobre a resistência de bovinos aos anti-helmínticos.

2. Material e Métodos

2.1. Sistematização das informações: Seleção dos artigos

Os dados foram obtidos a partir de artigos e resumos publicados em bases indexadoras. As informações foram extraídas dos materiais e métodos e tabelas dos resultados. Após a identificação dos estudos os mesmos foram avaliados criteriosamente conforme sua qualidade e importância segundo os objetivos da meta-análise. Nesta fase as informações contidas em cada estudo foram analisadas para os seguintes itens: desenho experimental, tratamentos e dados analisados. O principal critério para inclusão dos artigos na meta-análise foi a porcentagem de redução da eficácia dos anti-helmínticos em bovinos, para que fosse possível analisar a resistência dos mesmos. Com base neste critério os estudos foram selecionados por um avaliador. Os resultados, sendo eles positivos ou negativos não foram utilizados como critérios de seleção para o banco de dados. Foram excluídos artigos que não apresentavam valores de percentual de redução, artigos relacionados à outra espécie animal (ovinos, caprinos, suínos e aves) e estudos nos quais se utilizou produtos homeopáticos.

2.2. Tabulação e codificação

Os dados obtidos foram inseridos na planilha do Microsoft Excel (2010), na qual cada linha representou um tratamento (controle/anti-helmíntico) e/ou uso composto com mais de um anti-helmíntico por tratamento. Cada coluna representou um parâmetro exploratório, as primeiras variáveis foram relacionadas aos aspectos bibliográficos (autores, ano, periódico, país e instituição de origem), seguidas das informações referentes aos animais (número de animais, raça, idade), aos métodos de redução (contagem de OPG ou necropsia), dias após a aplicação para recontagem de OPG, tipo de infecção (natural ou artificial), tipo de aplicação (injetável, oral ou *pour on*) e dosagem. Características ambientais e manejo alimentar não foram tabuladas devido à escassez de informações na maioria dos trabalhos. O rebanho não foi separado por aptidão produtiva, uma vez que os trabalhos possuíam animais de corte e leite, caracterizados como bovinos. Valores de eficácia negativa foram assumidos como zero. As características experimentais estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição da base de dados conforme os artigos selecionados.

(continua)								
n	Autor	Continente	Nº animais	Idade meses	Tipo de infecção	Tipo de aplicação	Grupo racial	Método de redução
1	ABDELLATI et al., 2010	Europa	330	12	N	I	-	O
2	ABDELLATI et al., 2010	Europa	46	5,5	N	I/O	T	O
3	ANZIANI et al., 2004	América do Sul	40	6,5	N	I	-	O
4	ARANTES et al., 1995	América do Sul	14	10	N	I	C	O
5	ARESKOG et al., 2013	Europa	1620	-	N	P	-	O
6	BALLWEBER et al., 1997	América do Norte	103	9	N	I/P	C/T	O
7	BARTLEY et al., 2012	Europa	40	5,5	A	I/P	-	O
8	BIANCHIN et al., 1993	América do Sul	20	12	N	I	Z	N
9	BORGES et al., 2015	América do Sul	18	10	N	I	C	N
10	BULLEN et al., 2016	Oceania	300	7	N	I	C/T	O
11	CEZAR et al., 2010	América do Sul	149	12	N	-	T	O
12	CLEALE et al., 2004	América do Norte	100	12	N	I	C	O
13	COELHO et al., 2005	América do Sul	32	15	N/A	P	C	O
14	CONDER et al., 1997	América do Norte	490	-	N	P	C/T	O
15	CONDER et al., 1997	América do Norte	59	-	A	I	-	N
16	CONDI et al., 2009	América do Sul	20	12	N	I	C	O
17	COSTA et al., 1986	América do Sul	21	-	N	O	-	O
18	COSTA et al., 1996	América do Sul	14	10	N	I	T	O
19	COTTER et al., 2015	Oceania	45	10,5	N	I/O	C	O
20	COUMENDOUROS et al., 2003	América do Sul	40	9,5	N	P	-	O
21	DEMELER et al., 2009	Europa	400	-	N	I	C/T	O
22	DÍAZ et al., 2015	América do Norte	500	5,5	N	I	-	O
23	DIEZ et al., 2005	América do Norte	30	-	N	P	C	O
24	EDDI et al., 1993	América do Sul	20	-	N	I	T/Z	N
25	EDDI et al., 1997	América do Sul	60	12	N	I/P	T	N

(conclusão)

26	FAZZIO et al., 2014	América do Sul	56	4,5	N	I	C	O
27	FAZZIO et al., 2015	América do Sul	54	6,5	N	I	C	O
28	FELIPPELLI et al., 2014	América do Sul	144	9	N	I	C	N
29	FIEL et al., 2001	América do Sul	60	10	N	I/O	T	O
30	FRANCENER et al., 2008	América do Sul	100	-	N	-	-	O
31	GASBARRE et al., 2009	América do Norte	171	-	N	P/I/O	-	O
32	GASBARRE et al., 2009	América do Norte	143	10	N	I/P/O	C	O
33	GEERTS et al., 1987	Europa	12	-	N	I/O	-	O
34	GEURDEN et al., 2004	Europa	22	9,5	N	I	T	O
35	GEURDEN et al., 2015	Europa	753	-	N	I	-	O
36	GRAEF et al., 2012	Europa	30	10	A	I	T	O
37	HOLSBACK et al., 2015	América do Sul	16	-	N	I	C	O
38	HOOKE et al., 1997	Oceania	80	7	N	I/P/O	T	O
39	HOSKING et al., 1996	Oceania	28	-	N	O	T	O
40	JACKSON et al., 2011	Oceania	24	2	N	O	T	O
41	KU et al., 2012	América do Norte	301	8	N	I	C	O
42	LEATHWICK et al., 2013	Oceania	210	-	N	I/P/O	C/T	O
43	LEATHWICK e al., 2016	Oceania	67	-	N/A	O/P	T	O/N
44	LIMA et al., 1995	América do Sul	20	12,5	N	I	C	N
45	LLORENSE et al., 2014	América Central	200	12	N	I	-	O
46	LOPES et al., 2013	América do Sul	64	12	A	I	T	N
47	LOPES et al., 2014	América do Sul	48	9	N	P	C	N
48	LOVERIDGE et al., 2003	Oceania	18	7	N	P	C	N
49	LYNDAL-MURPHY et al., 2010	Oceania	54	6	N	O/P	-	O
50	MASON; MCKAY, 2006	Oceania	75	6	N	P	T	O
51	MELLO et al., 2006	América do Sul	70	11	N	I	C	O
52	MENA et al., 2008	América do Norte	52	9	N	I	-	O
53	MILLER e at., 1992	América do Norte	39	9	N	I/O	-	O
54	MORIN et al., 1997	América do Norte	30		N	P	C	O
55	NAVA et al., 2014	América do Norte	278	5,5	N	I	-	O
56	OGUNSUSI et al., 1986	África	10	19	N	I	Z	O
57	PINHEIRO et al., 1999	América do Sul	88	-	N	I	T	N
58	RAFIQ et al., 2004	Ásia	48	60	N	O	Z	O
59	RAMOS et al., 2016	América do Sul	119	8	N	I/P	C	O
60	RANGEL et al., 2005	América do Sul	80	8	N	I	T	O
61	RANJAN et al., 1992	América do Norte	25	7,5	N	I	T	O
62	RANJAN et al., 2010	América do Norte	50	6	A	I	C/T	N
63	ROMERO et al., 2009	América do Norte	24	8	N	I	T	O
64	SIEVERS; FUENTEALBA, 2003	América do Sul	72	12	N	I	C	O
65	SIEVERS; ALOCILLA, 2007	América do Sul	36	7,5	N	-	-	O
66	SILVA, 2009	América do Sul	48	-	N	I	C/Z	O
67	SKOGERBOE et al., 2000	América do Norte	108	8	N	P	C/T	O
68	SOUTELLO et al., 2007	América do Sul	194	-	N	I	-	O
69	STAFFORD et al., 1999	Europa	13	-	N	I	-	O
70	SUAREZ et al., 2007	América do Sul	45	9	N	I/O	-	O
71	TOMA et al., 2008	América do Sul	40	11	N	-	T	O
72	VALLADARES et al., 2015	Europa	200	-	N	I	-	O
73	VERCRUYSSSE et al., 2000	Europa	36	7	A	I	C	N
74	WAGHORN et al., 2016	Oceania	210	-	N	O	T	O
75	WILLIAMS et al., 1991	América do Norte	30	10	N/A	I	C	N
76	WILLIAMS et al., 1997	América do Norte	72	8	N	I/P	C	O
77	YADAV et al., 1997	Ásia	21	9	N	O	C	O
78	YAZWINSKI et al., 2009	América do Norte	60	6,5	N	I/O	C	O
79	YAZWINSKI et al., 2013	América do Norte	25	5	N	I/P	-	N
80	ZEVEREN et al., 2007	Europa	46	6,5	A	I	C	O

Tipo de infecção: N: natural, A: artificial. Tipo de aplicação: I: injetável, O: oral, P: *pour on*. Raça: C: Cruzadas, T: Taurinas, Z: Zebuínas. Método de redução: O: ovos por grama de fezes, N: necropsia.

Fonte: O autor.

Em relação aos anti-helmínticos os dados foram tabulados a partir do princípio ativo no qual formaram-se as colunas referente aos grupos químicos e tipo de uso (composto ou único). Os princípios ativos utilizados foram: ivermectina, doramectina, moxidectina, levamisol, fenbendazol, “outros” (albendazol, tiofanato, closantel, abamectina, sulfóxido de albendazol, eprinomectina, nitroxynil, disofenol, ricobendazol, morantel, oxfendazol) e “associados”. Os grupos químicos foram separados em: lactona macrocíclica, imidazotiazóis, benzimidazóis, “outros” (benzoilfeniluréia, salicilanilidas/ fenóis substituídos) e “associações”.

2.3. Descrição da base de dados

A revisão sistemática inicial foi composta de 150 artigos, devido aos critérios de seleção a base de dados final utilizada para a meta-análise foi composta de 80 artigos/resumos publicados em periódicos nacionais e internacionais, entre 1986 e 2016, perfazendo um total de 9516 bovinos.

Dentre as características experimentais, 38,75% dos artigos da base de dados foram realizados na América do Sul, seguidos da América do Norte (26,25%), Europa (16,25%), Oceania (13,75%), América Central (1,25%), Ásia (2,5%) e África (1,25%). O tipo de infecção predominante foi a natural (87,5%) e as infecções artificiais perfizeram 8,75% dos artigos analisados. Artigos que apresentavam as duas infecções somaram 3,75%. Aplicação injetável dos medicamentos foi o método adotado na maioria dos artigos (53,95%), seguidos de trabalhos que utilizaram mais de um método de aplicação (25%), *pour on* (13,15%) e oral (7,89%). O método de redução através da contagem de OPG inicial e final foi o utilizado com maior frequência (80%), contagem de larvas no sistema gastrointestinal através de necropsia como método de verificação da redução foi de 18,75%, e os dois procedimentos em um mesmo trabalho foram encontrados uma única vez. As raças cruzadas perfizeram um total de 31,25% dos artigos, raças taurinas (26,25%) e zebuínas (3,75%), trabalhos com mais de um grupo racial apresentaram porcentagem de 10% e 28,75% não apresentaram informações sobre raça.

Os gêneros de parasitas que compuseram a base de dados foram: *Ostertagia* spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Haemonchus* spp., *Oesophagostomum* spp. e infecções mistas. As dosagens foram separadas por princípio ativo, para cada um deles houve variação entre os valores; para levamisol de 0,2 mg/kg à 10,0 mg/kg, moxidectina de 0,2mg/kg à 1,0 mg/kg, ivermectina de 0,2 mg/kg à 0,63 mg/kg, doramectina de 0,2 mg/kg à 0,7 mg/kg,

fenbendazol de 5,0 mg/kg à 7,5 mg/kg, “outros” de 0,2 mg/kg à 50,0 mg/kg e “associados” de 0,2mg/kg à 15,50 mg/kg.

2.4. Análise de correlação, variância-covariância e heterogeneidade

A análise gráfica foi utilizada como primeiro passo para observar a distribuição dos dados e constituir uma visão geral sobre a coerência e heterogeneidade dos dados (LOVATTO et al., 2007). Por meio dessa análise formou-se hipóteses de relação para definição do modelo estatístico. A definição das variáveis dependentes e independentes e a codificação dos dados, de maneira a permitir a análise dos efeitos inter e intraexperimentos foram realizadas segundo Lovatto et al. (2007) e Sauvart et al. (2008).

Foram submetidos a análise de variância e comparações pelo teste Tukey as variáveis passíveis de análise: o tipo de aplicação (oral, injetável ou *pour on*), grupo químico, princípio ativo, tipo de uso (composto ou único), tipo de infecção (natural ou artificial), método de redução (OPG ou necropsia), idade e grupo racial. Para os gêneros de nematódeos gastrintestinais encontrados após o tratamento, os dados foram analisados separadamente (prevalência dos gêneros para cada princípio ativo). Equações de predição foram realizadas a partir dos coeficientes obtidos através das análises de variância-covariância para avaliar o comportamento da eficácia conforme a recontagem de OPG dos dias após aplicação e dosagem. As análises foram realizadas através do programa Minitab 17 (Minitab Inc., State College, USA).

Diferente das análises anteriores nas quais não se analisou os artigos separadamente, foi realizado o *forest plot* segundo Neyeloff; Fuchs e Moreira (2012), através do programa Microsoft Excel (2007). O gráfico engloba os 80 estudos, onde cada quadrado representa um estudo com seu respectivo intervalo de confiança do tamanho do efeito a 95% representado através das linhas horizontais. A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o I^2 , que descreve a proporção de variação total de estudos cruzados que é atribuível à heterogeneidade, ou seja, variação inter estudo. A linha central representa ausência de diferença entre as intervenções, e separa o gráfico em estudos com resistência (lado esquerdo) e eficácia (lado direito). Linhas horizontais quando cruzam a linha de tendência central não indicam diferença ($P > 0,05$) entre as intervenções. Na última linha, é sumarizado os resultados dos estudos na meta-análise representado pelo losango.

3. Resultados

O tipo de aplicação interferiu ($P < 0,05$) na eficácia dos anti-helmínticos em bovinos. A aplicação via oral apresentou valor superior de 7% em relação a injetável e 12,7% à *pour on*, (Tabela 2). Dentre os grupos químicos analisados, a eficácia com média de 100% foi encontrada apenas no grupo “associados”, este apresentou superioridade ($P < 0,001$) de 12,7% em relação aos imidazotiazóis, 16,8% aos benzimidazóis, 24% às lactonas macrocíclicas e 29,7% em relação ao grupo “outros”. Para os princípios ativos, o grupo de associados também apresentou melhor valor de eficácia, demonstrando superioridade ($P < 0,001$) de 12,1% em relação à moxidectina, 14,2% ao levamisol, 17% ao fenbendazol, 19,1% à doramectina, 20,8% em relação aos princípios ativos listados na categoria “outros” e a maior diferença, de 28,6% em relação à ivermectina (Tabela 3).

Avaliou-se dois tipos de uso do anti-helmíntico (único ou composto). O uso composto dos anti-helmínticos foi 20,5% superior ($P < 0,001$) em relação ao uso único em bovinos. Nas avaliações do tipo de infecção, método de redução, idade e grupo racial não observou-se interferência ($P > 0,05$) na eficácia dos anti-helmínticos em bovinos (Tabela 3).

Tabela 3. Valores médios de eficácia (%) em bovinos relacionados ao tipo de aplicação, grupos de anti-helmínticos, princípios ativos, tipo de uso, tipo de infecção, métodos de redução, idade média e grupo racial.

Variáveis	N (tratamentos)	Eficácia (%)	P
Tipo de aplicação			
Oral	212	85,4 a	p=0,01
Injetável	929	78,4 a b	
<i>Pour on</i>	300	72,7 b	
Grupo químico			
Associado	106	100 a	p=0,00
Imidazotiazóis	176	87,9 b	
Benzimidazóis	192	83,2 b c	
Lactona Macrocíclica	961	76,0 d	
Outros	30	70,3 c d	
Princípios ativos			
Associados	106	99,2 a	p=0,00
Moxidectina	151	86,8 b	
Levamisol	157	85,0 b	
Fenbendazol	127	82,2 b	
Doramectina	185	80,1 b	
Outros	205	78,4 b	
Ivermectina	519	70,6 c	

Uso			
Composto	107	98,0 a	p=0,00
Único	1376	77,5 b	
Tipo de infecção			
Artificial	44	83,5	NS
Natural	1439	78,3	
Método de redução			
Necropsia	134	83,9	NS
OPG	1349	77,8	
Idade (meses)			
6-12	965	81,6	NS
0-6	372	71,9	
+ de 12	91	70,2	
Grupo racial			
Zebuino	52	86,2	NS
Taurino	464	78,7	
Cruzado	689	77,6	

Letras diferentes na mesma coluna diferem pelo teste Tukey (P<0,05).
Fonte: O autor.

Os gêneros dos nematódeos gastrintestinais foram avaliados com relação aos princípios ativos. O levamisol apresentou a maior média de eficácia para o gênero *Cooperia* spp. que apresentou superioridade de 21,9% (P<0,001) em relação à *Ostertagia* spp., a qual demonstrou maior resistência ao levamisol. O uso do anti-helmíntico com princípio ativo moxidectina não diferiu (P>0,05) entre os gêneros de parasitas avaliados (Tabela 4).

Para os gêneros *Ostertagia* spp. e *Trichostrongylus* spp. a eficácia média da ivermectina foi de 100%, estes gêneros apresentaram superioridade (P<0,001) de 40,8% em relação a eficácia média de *Cooperia* spp. e infecções mistas. A porcentagem média de eficácia para o princípio ativo doramectina foi maior para *Ostertagia* spp. com 18,3% de diferença (P<0,001) em relação a *Cooperia* spp., a qual foi mais resistente (Tabela 4).

Nos princípios ativos listados na categoria “outros” a maior média de eficácia foi registrada no gênero *Ostertagia* spp. apresentando superioridade (P<0,001) de 62,8% em relação ao gênero *Haemonchus* spp. Na utilização de princípios ativos associados, não houve diferença (P>0,05) entre os gêneros estudados (Tabela 4).

Tabela 4. Principais gêneros de nematódeos gastrintestinais encontrados após o tratamento com levamisol, moxidectina, ivermectina, doramectina, “outros” e uso “associado”, com suas respectivas médias de eficácia (%).

Gênero do parasita	N (tratamentos)	Eficácia (%)	P
Levamisol			
<i>Cooperia</i> spp.	39	91,8 a	p=0,00
<i>Trichostrongylus</i> spp.	25	91,6 a	
Infecções mistas	50	84,8 a b	
<i>Haemonchus</i> spp.	6	81,6 a b	
<i>Ostertagia</i> spp.	56	69,9 b	
Moxidectina			
<i>Haemonchus</i> spp.	11	93,5	NS
<i>Ostertagia</i> spp.	4	92,6	
<i>Oesophagostomum</i> spp.	4	92,4	
<i>Trichostrongylus</i> spp.	12	91,5	
Infecções mistas	183	87,3	
<i>Cooperia</i> spp.	17	82,0	
Ivermectina			
<i>Ostertagia</i> spp.	56	100 a	p=0,00
<i>Trichostrongylus</i> spp.	32	100 a	
<i>Oesophagostomum</i> spp.	17	90,8 a b	
<i>Haemonchus</i> spp.	38	71,5 b c	
<i>Cooperia</i> spp.	149	61,7 c	
Infecções mistas	294	56,6 c	
Doramectina			
<i>Ostertagia</i> spp.	27	89,2 a	p=0,00
Infecções mistas	69	87,6 a b	
<i>Trichostrongylus</i> spp.	18	86,9 a b	
<i>Oesophagostomum</i> spp.	9	84,7 a b	
<i>Haemonchus</i> spp.	16	73,0 a b	
<i>Cooperia</i> spp.	47	70,9 b	
Outros			
<i>Ostertagia</i> spp.	27	79,5 a	p=0,00
Infecções mistas	131	72,5 a b	
<i>Trichostrongylus</i> spp.	18	69,8 a b	
<i>Cooperia</i> spp.	24	42,7 a b	
<i>Haemonchus</i> spp.	9	16,7 b	
Associados			
<i>Haemonchus</i> spp.	2	94,1	NS
<i>Cooperia</i> spp.	22	94,1	
<i>Trichostrongylus</i> spp.	13	93,7	
<i>Ostertagia</i> spp.	20	93,4	
Infecções mistas	54	88,1	

Letras diferentes na mesma coluna diferem pelo Teste de Tukey (P<0,05).

Fonte: O autor.

Diversas dosagens de anti-helmínticos foram utilizadas nos estudos. Para os princípios ativos obteve-se equação apenas para o levamisol (Lev), sendo este, o único a apresentar

diferença na categoria avaliada ($P < 0,05$). A equação (Eficácia (%) = $35,24 + 9,33\text{Lev}$, $R^2 = 44,23\%$) indica que a cada mg adicionado, a porcentagem de eficácia aumenta em 9,33% para cada ponto. Os dias (d) de recontagem de OPG após o tratamento apresentaram diferença em relação a eficácia ($P < 0,05$). A equação (Eficácia (%) = $80,51 - 0,12d$, $R^2 = 33,27\%$) demonstrou que a cada dia que se passa após o tratamento a eficácia diminui em 0,12%.

O gráfico *forest plot* indica a heterogeneidade entre os estudos, que engloba os 80 artigos da base de dados. Dentre eles, 28 apresentaram resistência, demonstrando diferença ($P < 0,05$) entre os parâmetros, contrapondo com sete trabalhos ditos eficazes ($P < 0,05$). O restante (45) não demonstrou diferença ($P > 0,05$) entre os parâmetros avaliados. A posição do losango indica que existe resistência ($P < 0,05$) ao uso dos anti-helmínticos, demonstrando que a utilização do *forest plot* foi coerente com a técnica da meta-análise.(Figura 3).

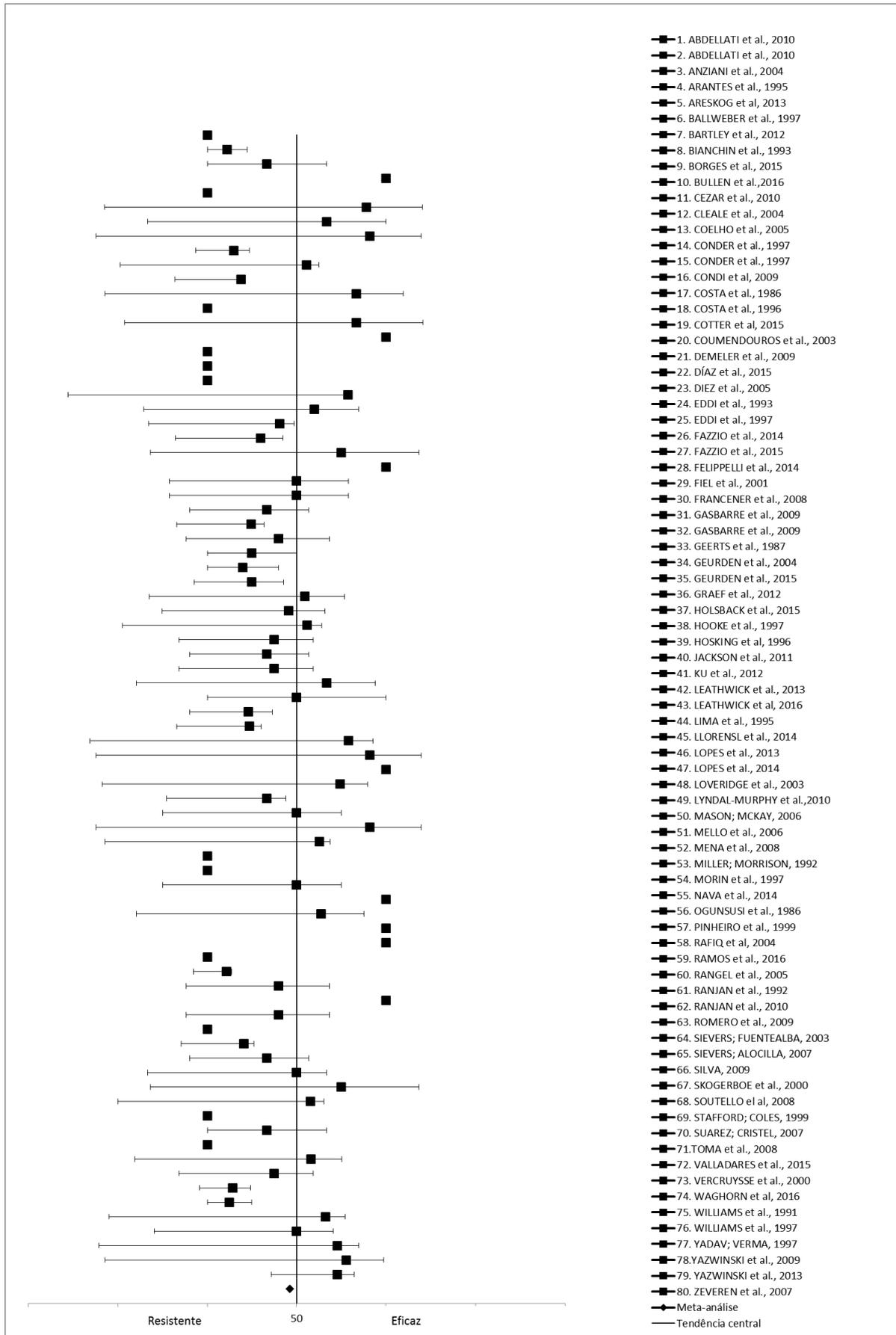


Figura 3. Forest plot da resistência dos nematódeos gastrintestinais aos anti-helmínticos em bovinos.

4. Discussão

A resistência parasitária é um problema que acarreta em perdas na produção dos bovinos. Muitos métodos são descritos para evitar a sua prevalência dentro dos rebanhos. Dentre eles, evitar as rotas de administração que demonstraram baixa biodisponibilidade seria uma opção. Estudos demonstram que essa abordagem pode diminuir o desenvolvimento da resistência anti-helmíntica (LEATHWICK; LUO, 2017). Nossos resultados apontam a aplicação oral com melhor eficácia, seguido da injetável e *pour on*. Resultados semelhantes em relação ao tipo de aplicação e valores de eficácia foram encontrados por Pomroy et al. (2004), comparando ivermectina e moxidectina administradas com formulações injetáveis e orais contra a resistência as lactonas macrocíclicas. Estes autores encontraram melhores porcentagens de eficácia no tipo de aplicação oral quando comparado com o injetável.

Um estudo sobre a eficácia da moxidectina administrada por diferentes rotas demonstrou que a administração oral resultou maior eficiência quando comparada a injetável e *pour on* (LEATHWICK; MILLER, 2013). O método oral se torna o mais recomendável devido o fato da administração injetável poder resultar em uma supressão temporária da produção de ovos dos nematódeos gastrintestinais, podendo tornar a interpretação das contagens pós-tratamento difícil (SUTHERLAND; LEATHWICK, 2011), além dos altos índices nas falhas de aplicação deste método.

A menor eficácia do método *pour on* pode ser atribuída aos fatores climáticos (SARGENT et al., 2009) que podem diminuir sua eficácia e problemas com o ato de lamber dos animais que podem ocasionar a ingestão da droga (BOUSQUET-MÉLOU et al., 2011). Reinemeyer e Cleale (2002) compararam a eficácia da moxidectina em duas rotas (injetável e *pour on*) em bezerros e verificaram eficácia superior a 95% para ambos os métodos. A alta eficácia da aplicação *pour on* pode ser atribuída ao tipo de alojamento dos animais, o confinamento pode diminuir os efeitos relacionados ao clima.

Os relatos de resistência nos diferentes grupos químicos e seus respectivos princípios ativos são demonstrados em vários continentes (SUTHERLAND; LEATHWICK, 2011). A ivermectina, princípio ativo utilizado em grande escala por possui propriedades eficazes contra endo e ecto parasitas, demonstra alta resistência anti-helmíntica em bovinos, corroborando com os dados encontrados no nosso trabalho (70%).

Um fator que pode melhorar a eficácia das drogas disponíveis é a combinação entre elas. Dentre os grupos químicos e princípios ativos, o único a apresentar eficácia (>95%) no

presente estudo foi o uso associado. O uso associado se torna uma alternativa para aumentar a vida útil do anti-helmíntico (BARNES et al., 1995). Segundo Leathwick (2012) esta prática se utilizada de forma racional pode ser benéfica, mesmo que exista um grau de resistência lateral, ou seja, entre produtos do mesmo grupo químico. Gasbarre et al. (2009) demonstraram que o princípio ativo levamisol apresentou grande ineficácia para o gênero *Ostertagia* spp., porém quando combinado com a eprinomectina apresentou melhor opção para o controle dos nematódeos no caso estudado. Existem evidências de vários gêneros reportados resistentes as LM's, BM's e IM's (SUTHERLAND; LEATHWICK, 2011) fatos que corroboram com os encontrados no presente estudo.

Em relação ao gênero do parasita e sua resistência específica aos princípios ativos, o que se encontra na maioria dos trabalhos são as infecções mistas, porém existem considerações específicas relatadas sobre alguns princípios ativos. O levamisol é considerado ineficaz contra o gênero *Ostertagia* spp. demonstrando que o uso desta droga por si só pode não controlar adequadamente os números deste parasita (GASBARRE et al., 2009). Os mesmos dados foram encontrados no presente estudo, no qual o gênero *Ostertagia* spp. apresentou média de eficácia para o levamisol bem inferior aos demais (69,9%). Relatos de resistência anti-helmíntica em animais jovens no gênero *Haemonchus* spp. para o grupo dos Benzimidazóis também podem ser encontrados na América do Sul. Este gênero possui alta patogenicidade em bezerros. Segundo Pinheiro e Echevarria (1990), houve resistência anti-helmíntica contra o *Haemonchus* spp., onde a redução foi somente de 60% para o Oxfendazol e 81% para o Albendazol. O nosso trabalho também demonstrou resistência neste gênero no grupo dos benzimidazóis (81,6%).

Para as ivermectinas a resistência contra o gênero *Cooperia* spp. é relativamente comum e generalizada nas principais regiões mundiais que produzem bovinos (KAPLAN et al., 2012). O mesmo pode ser observado nesta revisão sistemática e meta-análise na qual para doramectina, ivermectina e moxidectina o gênero *Cooperia* spp. apresentou pior média de eficácia (70,9%, 61,7% e 82% respectivamente). O mesmo fato foi relatado por Suarez e Cristel (2007) na Argentina onde o gênero *Cooperia* spp. foi o predominante associado a resistência da ivermectina. Na Nova Zelândia a maioria os casos de resistência as LM's envolvem este gênero (SUTHERLAND; LEATHWICK, 2011).

As práticas utilizadas para determinar a resistência parasitária são de grande valia nos sistemas de produção. E a partir delas, pode-se quantificar os valores para realizar o manejo adequado. O fato dos métodos de redução não apresentarem diferença nos valores de eficácia,

no presente estudo, demonstram que a utilização do método mais simples e com menor custo pode ser mais viável. O exame de fezes através da técnica McMaster (OPG) (GORDON; WHITLOCK, 1939) e coprocultura (ROBERTS; O' SULLIVAN, 1950) se torna mais acessível que o exame a partir de necropsia, no qual inúmeros são os passos para o procedimento (COUMENDOUROS et al., 2003), além de só ser realizado com a morte do animal. Outro benefício do método a partir da contagem de OPG é o fato da alta correlação entre a carga parasitária e os valores obtidos através deste método, os gêneros predominantes encontrados foram *Cooperia* spp. e *Haemonchus* spp. (BRICARELLO et al., 2007). Nosso estudo não foi feita esta correlação devido a escassez de informações referentes ao valor da carga parasitária nos artigos que utilizaram necropsia como método de avaliação. A mesma linha de raciocínio se aplica para o tipo de infecção. Na realização de experimentos, infecções naturais são mais econômicas e menos trabalhosas que artificiais, no campo o que se encontra são infecções mistas.

Já se sabe que animais jovens são mais susceptíveis aos nematódeos gastrintestinais quando comparados aos animais mais velhos (MONTEIRO, 2014). Tal fato se dá por aumentarem sua imunidade com o passar do tempo, porém estudos relacionando a idade com a resistência anti-helmíntica nas diferentes categorias diretamente não foram encontrados. Como não houve diferença neste parâmetro sugere-se que a idade do animal não interfere na eficácia da rota do medicamento. O mesmo se aplica para os grupos raciais. Foram encontrados relatos de comparação entre os grupos (NEVES et al., 2016; RIBEIRO et al., 2014) apenas sobre a susceptibilidade aos nematódeos gastrintestinais.

A subdosagem realizada na aplicação de anti-helmínticos pode ocasionar o desenvolvimento da resistência parasitária (LESPINE et al., 2012) podendo acarretar em dificuldades no controle destes parasitas. Os resultados descritos indicam que para o princípio ativo levamisol a eficácia do medicamento aumenta proporcionalmente conforme a dose, fato que pode ser explicado devido o uso correto da recomendação do fabricante na maioria dos estudos. Neste contexto, com o alto potencial na variabilidade dos fármacos e a ausência de referência sobre o assunto, um estudo recente foi realizado por Leathwick e Luo (2017) com o objetivo de investigar as implicações da dosagem no desenvolvimento da resistência. Estes autores avaliando a distribuição de doses com média e desvio padrão com o objetivo de calcular a mudança geral na frequência dos genes, concluíram que os genes resistentes foram mais selecionados por uma menor média e maior variabilidade de dose.

Inúmeros estudos mostram variações entre o intervalo de dias para recontagem da OPG, podendo interferir na eficácia do método de redução. Gasbarre et al. (2009) demonstraram que o intervalo de sete dias pode ser insuficiente para permitir a completa eficácia das ivermectinas. Nossos resultados demonstram que a eficácia diminui conforme o passar dos dias após a aplicação. Para evitar erros no diagnóstico, sugere-se de 17 a 21 dias para realização da recontagem, esse fato se atribui a eliminação temporária da produção de ovos por fêmeas que sobreviveram ao tratamento (CONDI et al., 2009).

A utilização do *forest plot* como análise de revisões sistemáticas e meta-análises nas ciências agrárias ainda é escasso, entretanto a metodologia é muito aplicada na área médica. Para avaliar a resistência anti-helmíntica em ovinos, o uso da metodologia foi eficiente para demonstrar que a alta frequência de tratamento foi um fator de risco significativo na resistência anti-helmíntica (FALZON et al., 2014). Em nosso estudo, o valor de I^2 foi de 91,4%, que de acordo com Higgins et al. (2003) indica alta heterogeneidade entre os dados avaliados ($I^2 > 50\%$). Uma revisão sobre o parasitismo em bovinos encontrou resistência anti-helmíntica em diferentes países (SUTHERLAND; LEATHWICK, 2011) resultados que demonstram compatibilidade com os encontrados neste trabalho através do *forest plot*, evidenciando a atual situação de resistência anti-helmíntica em bovinos.

5. Conclusão

A resistência anti-helmíntica é demonstrada em vários continentes e evidenciam a problemática no controle dos nematódeos gastrintestinais em bovinos. Fatores relacionados ao manejo podem influenciar na eficácia dos medicamentos. O tipo de aplicação oral e injetável demonstraram ser mais eficientes. Dentre os grupos químicos e princípios ativos disponíveis, apenas a associação entre eles demonstrou ser eficiente no controle destes parasitas. Os gêneros encontrados demonstram a alta resistência para todos os princípios ativos estudados. A eficácia dos anti-helmínticos diminui conforme o passar dos dias. Grupo racial e idade média dos bovinos não interferiram na eficácia. Tanto a meta-análise quanto o estudo *forest plot* confirmam a existência de resistência anti-helmíntica em bovinos nos diferentes continentes.

6. Referências

- AEROSKOG, M.; LJUNGSTRÖM, B.; HÖGLUND, J. Limited efficacy of pour-on anthelmintic treatment of cattle under Swedish field conditions. **International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance**, v. 3, p. 129–34, dez. 2013.
- BARNES, E. H.; DOBSON, R. J.; BARGER, I. A. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. **Parasitology Today**, v.11, p. 56–63, 1995.
- BORGES, F. A. et al. Multispecies resistance of cattle gastrointestinal nematodes to long-acting avermectin formulations in Mato Grosso do Sul. **Veterinary Parasitology**, v. 212, p. 299-302, 2015.
- BOUSQUET-MÉLOU, A. et al. Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle. **International Journal for Parasitology**, v. 41, p. 563–569, 2011.
- BRICARELLO, P. A. et al. Field study on nematode resistance in Nelore-breed cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 148, p. 272-278, 2007.
- COLES, G. C. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, v. 44, p. 35-44, 1992.
- CONDI, G. K.; SOUTELLO, R. G. V.; AMARANTE, A. F. T. Moxidectin-resistant nematodes in cattle in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.161, p. 213-217, 2009.
- COUMENDOUROS, K. et al. Eficácia anti-helmíntica da eprinomectina no controle de nematóides gastrintestinais de bovinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 12, p. 121-124, 2003.
- DEMELER, J. et al. Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastro intestinal nematodes of cattle in Northern Europe. **Veterinary parasitology**, v. 160, p. 109–15, 2009.
- MACIEL, S. et al. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in southern latine America. **Veterinary Parasitology**, v. 62, p. 199 -206, 1996.
- FALZON, L. C. et al. A systematic review and meta-analysis of factors associated with anthelmintic resistance in sheep. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 117, p. 388-402, 2014.
- FORTES, F. S.; MOLENTO, M. B. Resistência anti-helmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, p. 391-1402, 2013.
- GASBARRE, L. C. et al. Further characterization of a cattle nematode population with demonstrated resistance to current anthelmintics. **Veterinary Parasitology**, v. 166, p. 275-280, 2009.

GEURDEN, T. et al. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. **International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance**, v. 5, p. 163–71, 2015.

GORDON, H.; WHITLOCK, H. V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. **Journal of Commn wealth Science Industry Organization**. v. 12, p. 50-52, 1939.

HIGGINS, J. P. T. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, p. 557–560, 2003.

KAPLAN, R. M.; VIDYASHANKAR, A. N. An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, v. 186, p.70-78, 2012.

LEATHWICK, D. M.; LUO, D. Managing anthelmintic resistance—Variability in the dose of drug reaching the target worms influences selection for resistance?. **Veterinary Parasitology**, v. 243, p. 29-35, 2017.

LEATHWICK, D. M. Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. **Veterinary Parasitology**, v.186, p. 93- 100, 2012.

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

LESPINE, A. et al. Endectocides in goats pharmacology, efficacy and use conditions in the context of anthelmintic resistance. **Small Ruminat Research**, v.103, p. 10–17, 2012.

LOPES, W. D. Z. et al. Resistência de *Haemonchus placei*, *Cooperia punctata* e *Oesophagostomum radiatum* à ivermectina pour-on a 500mcgkg⁻¹ em rebanhos bovinos no Brasil. **Ciência Rural**, v. 44, p. 847–853, 2014.

LOVATTO, P. A. et al. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285- 294, 2007.

MOLENTO, M. B. et al. Método Famacha como parâmetro clínico individual de infecção por *Haemonchus contortus* em pequenos ruminantes. **Ciência Rural**, v. 34, p. 1139- 1145, 2004.

MONTEIRO, S. G. **Parasitologia da Medicina Veterinária**. 1 Ed. São Paulo: Roca, 2014. 346 p.

NEVES, J. H. Performance of heifers from different genetic groups without anthelmintic treatment. **Veterinária e Zootecnia**, v. 23, p. 688-695, 2016.

NEYELOFF, J. L.; FUCHS, S. C.; MOREIRA, L.B. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. **BioMed Central**, v. 5, p.52-57, 2012.

POMROY, W. E., et al. The differential efficacy of moxidectin and ivermectin given by different routes against ivermectin-resistant *Cooperia* in cattle. In: Proc. 34th seminar, the soc. of sheep and beef cattle, pp. 63–66, 2004.

PRICHARD, R. K. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research international. **Journal for Parasitology**, v. 20, p. 515-523, 1990.

REINEMEYER, C. R.; CLEALE, R. M. Dose confirmation studies of moxidectin 1% non-aqueous injectable and moxidectin 0.5% pour-on formulations against experimentally induced infections of larval and adult stage *Oesophagostomum radiatum* and *Trichuris discolor* in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 108, p. 75–83, 2002.

RIBEIRO, C. M. et al. Susceptibilidade à infecção por helmintos gastrintestinais em bovinos leiteiros da mesorregião do sudeste paranaense, Brasil. **Veterinária e Zootecnia**, v. 21, p. 154- 159, 2014.

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

SARGENT, R. M.; CHAMBERS, M.; ELLIOTT, T. Seasonal differences in the efficacy of pour-on formulations of triclabendazole and ivermectin or abamectin against late immature liver fluke (*Fasciola hepatica*) in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 161, p. 133- 137, 2009.

SAUVANT, D. et al. Meta-analyses of experimental data in animal nutrition. **Animal**, v. 2, p.1203-1214, 2008.

STAFFORD, K.; MORGAN, E.; COLES, G. Sustainable anthelmintic use in cattle, **Veterinary Record**, v. 167, p. 309, 2010.

SUAREZ, V. H.; CRISTEL, S. L. Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. **Veterinary Parasitology**, v. 144, p. 111-117, 2007.

SUTHERLAND, I. A.; LEATHWICK, D. M. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue?. **Trends in Parasitology**, v. 27, p. 176-181, 2011.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. **Veterinary Parasitology**. 3 Ed. Wiley: Blackwell, 2013. 600 p.

Anexo 1. Referências da base de dados

- ABDELLATI, A. et al. Monitoring macrocyclic lactone resistance in *Cooperia oncophora* on a Belgian cattle farm during four consecutive years. **Veterinary Parasitology**, v. 171, p. 167–171, 2010b.
- ABDELLATI, A. et al. The use of a simplified faecal egg count reduction test for assessing anthelmintic efficacy on Belgian and German cattle farms. **Veterinary Parasitology**, v. 169, p. 352–357, 2010a.
- ANZIANI, O. S. et al. Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. **Veterinary Parasitology**, v. 122, p. 303–306, 2004.
- ARANTES, G. J. et al. Atividade anti-helmíntica da ivermectina a 1% (solução injetável), no tratamento de bezerros naturalmente infectados com nematóides gastrintestinais. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 4, p. 113-116, 1995.
- ARESKOG, M.; LJUNGSTRÖM, B.; HÖGLUND, J. Limited efficacy of pour-on anthelmintic treatment of cattle under Swedish field conditions. **International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance**, v. 18, p. 129–34, 2013.
- BALLWEBER, L. R. et al. The effectiveness of a single treatment with doramectin or ivermectin in the control of gastrointestinal nematodes in grazing yearling stocker cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 53–68. 1997.
- BARTLEY, D. J. et al. Characterisation of macrocyclic lactone resistance in two field-derived isolates of *Cooperia oncophora*. **Veterinary Parasitology**, v. 190, p. 454–460, 2012.
- BIANCHIN, I. et al. Eficácia de doramectina contra os nematodeos de bovinos de corte criados em condições extensivas no Brasil central. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 2, p. 11–13, 1993.
- BORGES, F. A. et al. Multispecies resistance of cattle gastrointestinal nematodes to long-acting avermectin formulations in Mato Grosso do Sul. **Veterinary Parasitology**, v. 212, p. 299–302, 2015.
- BULLEN, S. L. et al. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy cattle in the Macalister Irrigation District of Victoria. **Australian Veterinary Journal**, v. 94, p. 35–41, 2016.
- CEZAR, A. S. et al. Ação anti-helmíntica de diferentes formulações de lactonas macrocíclicas em cepas resistentes de nematódeos de bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, p. 523–528, 2010.
- CLEALE, R. M. et al. Effects of subcutaneous injections of a long acting moxidectin formulation in grazing beef cattle on parasite fecal egg reduction and animal weight gain. **Veterinary Parasitology**, v. 126, p. 325–338, 2004.
- COELHO, C. N. et al. Eficácia anti-helmíntica da associação de abamectina com fluazuron no controle dos principais nematoides gastrintestinais de bovinos. **Revista Brasileira Medicina Veterinária**, v. 37, p. 100–105, 2015.

- CONDER, G. A. et al. Field efficacy of doramectin pour-on against naturally acquired gastrointestinal nematodes of cattle in North America. **Veterinary Parasitology**, v. 77, p. 259–265, 1998.
- CONDER, G. A. et al. Persistent efficacy of cloramectin against experimental challenge with *Ostertagia ostertagi* in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 9–13, 1997.
- CONDI, G. K.; SOUTELLO, R. G. V; AMARANTE, A. F. T. Moxidectin-resistant nematodes in cattle in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 161, p. 213–217, 2009.
- COSTA, A. J. et al. Atividade anti-helmíntica do closantel, nas doses de 10 e 25 mg/Kg, via oral, contra nematóides gastrintestinais de bovinos naturalmente infectados. **Semina**, v. 7, p. 28–33, 1986.
- COSTA, A. J. et al. Espectro de ação do closantel a 2.5 mg/Kg contra nematodeos parasitos de bovinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 5, p. 11–14, 1996.
- COTTER, J. L.; VAN BURGEL, A.; BESIÉ, R. B. Anthelmintic resistance in nematodes of beef cattle in south-west Western Australia. **Veterinary Parasitology**, v. 207, p. 276–284, 2015.
- COUMENDOUROS, K. et al. Eficácia anti-helmíntica da eprinomectina no controle de nematódeos gastrintestinais de bovinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 12, p. 121–124, 2003.
- DEMELER, J. et al. Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastrointestinal nematodes of cattle in Northern Europe. **Veterinary parasitology**, v. 160, p. 109–115, 2009.
- DIAZ, M. A. et al. Frequency of cattle farms with ivermectin resistant gastrointestinal nematodes in Veracruz, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 212, p. 439–443, 2015.
- DIEZ, S. et al. Efficacy of moxidectin 0.5 % pour-on against naturally acquired nematode infections in cattle in the Mexican tropics. **Veterinary Parasitology**, v. 134, p. 117–120, 2005.
- EDDI, C. et al. Comparative persistent efficacy of doramectin, ivermectin and fenbendazole against natural nematode infections in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 33–41, 1997.
- EDDI, C. et al. Efficacy of doramectin against field nematode infections of cattle in Latin America. **Veterinary Parasitology**, v. 49, p. 39–44, 1993.
- FAZZIO, L. E. et al. Efficacy and productive performance of moxidectin in feedlot calves infected with nematodes resistant to ivermectin. **Veterinary Parasitology**, v. 223, p. 26–29, 2016.
- FAZZIO, L. E. et al. The effect of anthelmintic resistance on the productivity in feedlot cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 206, p. 240–245, 2014.
- FELIPPELLI, G. et al. Nematode resistance to ivermectin (630 and 700mg/kg) in cattle from the Southeast and South of Brazil. **Parasitology International**, v. 63, p. 835–840, 2014.
- FIEL, C. A et al. Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatments in grazing cattle of the

- Humid Pampa, Argentina. **Veterinary parasitology**, v. 97, p. 211–217, 2001.
- FRANCENER, S. F. et al. Eficácia da ivermectina 1%, ivermectina 4%, s. albendazol e moxidectina 10% contra parasitoses bovinas. **Ciência e Consciência**, v. 2, p. 0–1, 2008.
- GASBARRE, L. C. et al. Further characterization of a cattle nematode population with demonstrated resistance to current anthelmintics. **Veterinary Parasitology**, v. 166, p. 275–280.
- GASBARRE, L. C. et al. The identification of cattle nematode parasites resistant to multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US. **Veterinary Parasitology**, v. 166, p. 281–285, 2009.
- GEERTS, S. et al. Suspected resistance of *Ostertagia ostertagi* in cattle to levamisole. **Veterinary Parasitology**, v. 23, p. 77–82, 1987.
- GEURDEN, T. et al. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. **International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance**, v. 5, p. 163–71, 2015.
- GEURDEN, T. et al. Evaluation of the chemoprophylactic efficacy of 10% long acting injectable moxidectin against gastrointestinal nematode infections in calves in Belgium. **Veterinary Parasitology**, v. 120, p. 331–338, 2004.
- GRAEF, J. et al. Assessing resistance against macrocyclic lactones in gastro-intestinal nematodes in cattle using the faecal egg count reduction test and the controlled efficacy test. **Veterinary Parasitology**, v. 189, p. 378–382, 2012.
- HOLSBACK, L. et al. Resistance of *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*, and *Oesophagostomum* to ivermectin in dairy cattle in Paraná. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, p. 2031–2035, 2015.
- HOOKE, F. G. et al. Therapeutic and protective efficacy of doramectin injectable against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand: A comparison with moxidectin and ivermectin pour-on formulations. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 43–51, 1997.
- HOSKING, B. C.; WATSON, T. G.; LEATHWICK, D. M. Multigeneric resistance to oxfendazole by nematodes in cattle. **Veterinary Record**, v. 138, p. 67–68, 1996.
- JACKSON, R. et al. Isolation of oxfendazole resistant *Cooperia oncophora* in cattle. **New Zealand veterinary journal**, v. 35, p. 187–189, 1987.
- KU, H. L. et al. Prevalence of cattle herds with ivermectin resistant nematodes in the hot sub-humid tropics of Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 183, p. 292–298, 2012.
- LEATHWICK, D. M. et al. The efficacy and plasma profiles of abamectin plus levamisole combination anthelmintics administered as oral and pour-on formulations to cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 227, p. 85–92, 2016.
- LEATHWICK, D. M.; MILLER, C. M. Efficacy of oral, injectable and pour-on formulations of moxidectin against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand. **Veterinary Parasitology**, v. 191, p. 293–300, 2013.
- LIMA, J.; MUNIZ, R.; LIMA, W. D. S. Eficácia de doramectin contra nematódeos

gastrintestinais e pulmonares de bovinos naturalmente infectados de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 4, p. 103-106, 1995.

LLORENS, Y. G. et al. Eficacia antihelmíntica del Labiomec[®] (Ivermectina 1%) en rebaños bovinos de Camagüey. **Revista Salud Animal**, v. 36, p. 58–61, 2014.

LOPES, W. D. Z. et al. Persistent efficacy of 3.5% doramectin compared to 3.15% ivermectin against gastrointestinal nematodes in experimentally-infected cattle in Brazil. **Research in Veterinary Science**, v. 94, p. 290–294, 2013.

LOPES, W. D. Z. et al. Resistência de *Haemonchus placei*, *Cooperia punctata* e *Oesophagostomum radiatum* à ivermectina pour-on a 500 mcgkg-1 em rebanhos bovinos no Brasil. **Ciência Rural**, v. 44, p. 847–853, 2014.

LOVERIDGE, B. et al. Probable multigeneric resistance to macrocyclic lactone anthelmintics in cattle in New Zealand. **New Zealand veterinary journal**, v. 51, p. 139–141, 2003.

LYNDAL-MURPHY, M. et al. Reduced efficacy of macrocyclic lactone treatments in controlling gastrointestinal nematode infections of weaner dairy calves in subtropical eastern Australia. **Veterinary Parasitology**, v. 168, p. 146–150, 2010.

MASON, P. C.; MCKAY, C. H. Field studies investigating anthelmintic resistance in young cattle on five farms in New Zealand. **New Zealand veterinary journal**, v. 54, p. 318–322, 2006.

MELLO, M. H. A. et al. Resistência lateral às macrolactonas em nematodas de bovinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 11, p. 8–12, 2006.

MENA, L. A. E. Primer informe en México sobre la presencia de resistencia a ivermectina en bovinos infectados naturalmente con nematodos gastrointestinales. **Veterinária México**, v. 39, p. 423–428, 2008.

MILLER, J. E.; MORRISON, D. G. Effect of fenbendazole and ivermectin on development of strongylate nematode eggs and larvae in calf feces. **Veterinary Parasitology**, v. 43, p. 265–270, 1992.

MORIN, D. et al. Efficacy of moxidectin 0.5% pour-on against naturally acquired nematode infections in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 65, p. 75-81, 1997.

NAVA, R. et al. First report of cattle farms with gastrointestinal nematodes resistant to levamisole in Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 204, p. 285–290, 2014.

OGUNSUSI, R. A. et al. The efficacy of ivermectin against nematode parasites of white fulani calves. **Veterinary Parasitology**, v. 19, p. 333-335, 1986.

PINHEIRO, A. C. et al. Duration of the protection period of doramectin against field infections of gastrointestinal nematodes in cattle in Southern Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 8, p. 167–171, 1999.

RAFIQ, K.; MOSTOFA, M.; SAIFUL, M. Studies on the anti-nematodal effects of medicated urea molasses against NG in indigenous dairy cows in Bangladesh. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 7, p. 73–78, 2004.

- RAMOS, F. et al. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of beef cattle in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 6, p. 93–101, 2016.
- RANGEL, V. B. et al. Resistência de *Cooperia* spp. e *Haemonchus* spp. às avermectinas em bovinos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, p. 186–190, 2005.
- RANJAN, S. et al. Efficacy of moxidectin against naturally acquired nematode infections in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 41, p. 227–231, 1992.
- RANJAN, S. et al. Evaluation of the persistent activity of moxidectin (10%) long-acting (LA) injectable formulation against *Dictyocaulus viviparus*, *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus axei* and *Oesophagostomum radiatum* infections in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 167, p. 50–54, 2010.
- ROMERO, H. Q. et al. Efecto de una nueva formulación de ivermectina + abamectina de larga duración contra nematodos gastrointestinales y la diferencia en ganancia de peso en bovinos. **Veterinária Mexico**, v. 40, p. 157–165, 2009.
- SIEVERS, G.; ALOCILLA, A. Determinación de resistencia antihelmíntica frente a ivermectina de nematodos del bovino en dos predios del sur de Chile Anthelmintic resistance of bovine nematodes against ivermectin in two farms of the south of Chile. **Archivos de Medicina Veterinária**, v. 39, p. 1992–1994, 2007.
- SIEVERS, G.; FUENTEALBA, C. Comparación de la efectividad antihelmintica de seis productos comerciales que contienen lactonas macrocíclicas frente a nematodos gastrointestinales del bovino. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 35, p. 81-88, 2003.
- SILVA, M.S.C.; AVALIA, C. Avaliação das lactonas macrocíclicas em bovinos naturalmente infectados por helmintos gastrintestinais no sertão Paraibano. **Pubvet**, v. 3, p. 100-106, 2009.
- SKOGERBOE, T. L. et al. The effectiveness of a single dose of doramectin pour-on in the control of gastrointestinal nematodes in yearling stocker cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 87, p. 173–181, 2000.
- SOUTELLO, R. G. V; SENO, M. C. Z.; AMARANTE, A. F. T. Anthelmintic resistance in cattle nematodes in northwestern São Paulo State, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 148, p. 360–364, 2007.
- STAFFORD, K.; COLES, G. C. Nematode control practices and anthelmintic resistance in dairy calves in the south west of England. **Veterinary Record**, v. 144, p. 659–661, 1999.
- SUAREZ, V. H.; CRISTEL, S. L. Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. **Veterinary Parasitology**, v. 144, p. 111–117, 2007.
- TOMA, H. S. et al. Avaliação de hemograma, proteína sérica, albumina, opg e ganho de peso em bezerros da raça brangus brasil submetidos a dois protocolos de tratamento antihelmíntico. **Ars Veterinária**, v. 24, p. 44–52. 2008.
- VALLADARES, M. et al. Resistance of gastrointestinal nematodes to the most commonly used anthelmintics in sheep, cattle and horses in Spain. **Veterinary Parasitology**, v. 211, p. 228–233, 2015.

- VERCRUYSSSE, J. et al. Evaluation of the persistent efficacy of doramectin and ivermectin injectable against *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 89, p. 63–69, 2000.
- WAGHORN, T. S.; MILLER, C. M.; LEATHWICK, D. M. Confirmation of ivermectin resistance in *Ostertagia ostertagi* in cattle in New Zealand. **Veterinary Parasitology**, v. 229, p. 139–143, 2016.
- WILLIAMS, J. C. et al. A comparison of the efficacy of two treatments of doramectin injectable, ivermectin injectable and ivermectin pour-on against naturally acquired gastrointestinal nematode infections of cattle during a winter-spring grazing season. **Veterinary Parasitology**, v. 72, p. 69–77, 1997.
- WILLIAMS, J. C. et al. Efficacy of levamisole against *Ostertagia ostertagi* in Louisiana cattle during maturation of inhibited larvae (September) and during minimal inhibition (December/January). **Veterinary Parasitology**, v. 40, p. 73–85, 1991.
- YADAV, C. L.; VERMA, S. P. Morantel resistance by *Haemonchus placei* in cattle. **Veterinary Record**, v. 141, p. 499–500, 1997.
- YAZWINSKI, T. A. et al. Control trial and fecal egg count reduction test determinations of nematocidal efficacies of moxidectin and generic ivermectin in recently weaned, naturally infected calves. **Veterinary Parasitology**, v. 195, p. 95–101, 2013.
- YAZWINSKI, T. A. et al. Fecal egg count reduction and control trial determinations of anthelmintic efficacies for several parasiticides utilizing a single set of naturally infected calves. **Veterinary Parasitology**, v. 164, p. 232–241, 2009.
- ZEVEREN, A. M. et al. Experimental selection for ivermectin resistance in *Ostertagia ostertagi* in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 150, p. 104–110, 2007.