



Programa de Pós-Graduação em Zootecnia

EFICÁCIA DE ANTI-HELMÍNTICOS EM ESTRONGILÍDEOS DE EQUÍDEOS NA REGIÃO SEMIÁRIDA DE MINAS GERAIS

ESTEFÂNIA CONCEIÇÃO FELIPE APOLINÁRIO

2020

Estefânia Conceição Felipe Apolinário

**EFICÁCIA DE ANTI-HELMÍNTICOS EM ESTRONGILÍDEOS DE EQUÍDEOS NA REGIÃO
SEMIÁRIDA DE MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Montes Claros como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, área de concentração em Produção Animal, para obtenção do título de Mestre.

Orientador

Prof. Dr. Fredson Vieira e Silva

Janaúba

2020

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Apolinário, Estefânia Conceição Felipe

A644e Eficácia de anti-helmínticos em estrongilídeos de equídeos na região semiárida de Minas Gerais [manuscrito] / Estefânia Conceição Felipe Apolinário – 2020.
71 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Estadual de Montes Claros – Janaúba, 2020.

Orientador: Prof. D. Sc. Fredson Vieira e Silva.

1. Anti-helmíntico. 2. Equídeo. 3. Estrongilídeo. I. Silva, Fredson Vieira e. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.

CDD. 636.10896076

Catálogo: Joyce Aparecida Rodrigues de Castro Bibliotecária CRB6/2445



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Universidade Estadual de Montes Claros

Mestrado em Zootecnia

Declaração - UNIMONTES/PRPG/PPGZ - 2021

Montes Claros, 08 de fevereiro de 2021.

ESTEFÂNIA CONCEIÇÃO FELIPE APOLINÁRIO

EFICÁCIA DE ANTI-HELMÍNTICOS EM ESTRONGILÍDEOS DE EQUÍDEOS NA REGIÃO SEMIÁRIDA DE MINAS GERAIS

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Montes Claros como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, área de concentração Produção Animal, para obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

APROVADA em 07 de DEZEMBRO de 2020.

Dr. Fredson Vieira e Silva/ Presidente/ UNIMONTES

Dra. Laura Lúcia dos Santos Oliveira/ Membro Interno/ UNIMONTES

Dr. Silas Silva Santana/ Membro Externo/ UFVJM

Dr. Walter dos Santos Lima/ Membro Externo/ UFMG

JANAÚBA, MINAS GERAIS –

BRASIL/2020



Documento assinado eletronicamente por **FREDSON VIEIRA E SILVA, Professor de Educação Superior**, em 08/02/2021, às 14:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laura Lucia dos Santos Oliveira, Professora de Educação Superior**, em 08/02/2021, às 15:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cinara da Cunha Siqueira Carvalho, Coordenadora**, em 08/02/2021, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



às 10:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **SILAS SILVA SANTANA, Usuário Externo**, em 16/02/2021, às 17:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **25215413** e o código CRC **DC672984**.

*Direi do Senhor: Ele é o meu Deus, o meu refúgio,
a minha fortaleza, e nele confiarei.*

Salmos 91:2

Aos meus avós Eugênio e Carmelita (*in memoriam*), por todo amor e preciosos ensinamentos que levarei por toda a vida.

Ao meu esposo Jean, pelo amor, companheirismo, paciência e grande ajuda.

À minha amada filha Maria Clara, por ser o motivo da minha força.

Ao meu filho de quatro patas Amarelinho, por ser o meu fiel "cãopanheiro".

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter sido o meu refúgio e a minha fortaleza, por todo amor e misericórdia;

À poderosa intercessão de Nossa Senhora nos momentos de fraqueza e desespero;

À Dra. Laura pela generosidade, apoio e incentivo em continuar na vida acadêmica. Obrigada pelos ensinamentos, confiança depositada e orientação profissional compartilhada nesta etapa tão importante da minha vida;

Ao Dr. Fredson que me acompanhou desde o momento do processo de seleção até o período atual, não medindo esforços para me ajudar e orientar. Minha eterna gratidão por todos os ensinamentos, conselhos e grande exemplo de generosidade e competência profissional;

Ao meu esposo Jean por ser o meu porto seguro, estando sempre comigo, me apoiando e batalhando junto a mim. Obrigada pela compreensão e principalmente pelo companheirismo, você sabe o quanto foi fundamental para me ajudar a enfrentar todos os desafios e dificuldades;

À minha doce Maria Clara! Muito obrigada por ser o motivo pelo qual eu consegui chegar até aqui. Obrigada por todo amor, carinho e pelo seu cheirinho que me deu forças para levantar e recomeçar todos os dias;

Ao Amarelinho, por ser o meu fiel amigo, filho de quatro patas e grande companheiro;

A todos os professores, funcionários da UNIMONTES, alunos e colegas que, direta ou indiretamente, colaboraram neste projeto e no mestrado, em especial a equipe do Laboratório de Parasitologia, meus sinceros agradecimentos;

Ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da UNIMONTES;

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG, pelo apoio financeiro.

A minha grande gratidão a todos vocês!

SUMÁRIO

NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA	10
RESUMO GERAL.....	11
GENERAL ABSTRACT	12
1 INTRODUÇÃO GERAL.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Equideocultura	14
2.2 Parasitos em equídeos.....	15
2.2.1 Os grandes e pequenos estrôngilos	16
2.2.2 Patogenia e controle parasitário	21
2.2.3 Formas de controle e tratamento	22
2.3 Principais grupos de anti-helmíncos.....	24
2.3.1 Benzimidazóis	24
2.3.2 Imidazotiazóis	26
2.3.3 Pirimidinas	27
2.3.4 Lactonas macrocíclicas	28
2.4 Desenvolvimento da Resistência.....	32
2.5 Detecção da eficácia anti-helmíntica	32
2.6 Métodos para avaliar a eficácia dos anti-helmínticos.....	33
2.6.1 Técnicas <i>in vivo</i>	33
2.6.1.1 Teste de redução na contagem de ovos nas fezes (TRCOF).....	34
2.6.1.2 Contagem de ovos	36
2.6.2 Técnicas <i>in vitro</i>	37
2.6.2.1 Teste de eclodibilidade de ovos (TEO)	37
2.6.2.2 Teste de desenvolvimento larvar (TDL).....	38
2.6.2.3 Testes de motilidade e migração larvar	38
2.6.2.4 Testes de alimentação	39
2.6.3 Técnicas moleculares.....	39
3 REFERÊNCIAS	42
4 CAPÍTULO I - Eficácia de anti-helmínticos em estrongilídeos de equídeos na região semiárida de Minas Gerais	56
Resumo.....	56

Abstract	57
4.1 INTRODUÇÃO	58
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS	59
4.2.1 Área de estudo e seleção dos animais	59
4.2.2 Grupos experimentais e exame coproparasitológico.....	60
4.2.3 Análise estatística e interpretação dos dados coletados	61
4.3 RESULTADOS	62
4.4 DISCUSSÃO	65
4.5 REFERÊNCIAS	68
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71

NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

Esta dissertação segue as premissas básicas da revista *Tropical Animal Health and Production*. Link: www.springer.com/journal/11250

RESUMO GERAL

Apolinário, Estefânia Conceição Felipe 2020. **Eficácia de anti-helmínticos em estrongilídeos de equídeos na região semiárida de Minas Gerais**. 57 p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Universidade Estadual de Montes Claros, Janaúba, Minas Gerais, Brasil¹.

Os ciatostomíneos são atualmente os principais nematoides de equídeos. O uso indiscriminado de fármacos na tentativa de controlá-los pode acelerar o surgimento da resistência anti-helmíntica. Objetivou-se analisar a eficácia dos anti-helmínticos closantel, fenbendazol, ivermectina e abamectina em equídeos naturalmente infectados localizados na região semiárida de Minas Gerais. O estudo foi realizado em 24 haras localizados na região do semiárido mineiro. As contagens de OPG foram realizadas nos dias -3, 0 e 14 em 752 equídeos. No dia -3 realizaram-se as contagens de OPG em 752 equídeos. No dia 0, os animais receberam os seguintes anti-helmínticos, considerando o peso corporal: closantel solução oral (20 mg/kg), pasta contendo fenbendazol (7,5 mg/kg), pasta contendo ivermectina (200mcg/kg), pasta contendo abamectina (200mcg/kg). O teste de redução da contagem de ovos nas fezes (TRCOF) foi realizado em 569 equídeos. Os dados foram analisados com o pacote “*eggCounts 2.3*” no *RStudio*, usando o modelo Bayesiano com design pareado. O tratamento com closantel apresentou resistência anti-helmíntica confirmada em 100%, o fenbendazol apresentou eficácia adequada de 58,5%. Ivermectina e abamectina obtiveram uma eficácia adequada em 77,3% e 69,6% dos haras avaliados, respectivamente. Os resultados encontrados nesse estudo destacam a resistência dos estrongilídeos a todos as drogas utilizadas. O controle destes endoparasitos apenas com a utilização dos anti-helmínticos mostrou-se falho, sendo necessário estabelecer um controle parasitário integrado de forma que preserve a eficácia dos anti-helmínticos disponíveis comercialmente e retarde o desenvolvimento da resistência parasitária.

Palavras-chave: Controle parasitário, Pequenos estrôngilos, Resistência anti-helmíntica, OPG, TRCOF.

GENERAL ABSTRACT

Apolinário, Estefânia da Conceição Felipe, 2020 **Anti-helmintic efficacy in strongylides of equines on Minas Gerais semiarid region**. 57 p. Master Thesis (Master's degree in Animal Science) – State University of Montes Claros, Janaúba, Minas Gerais, Brazil.¹

The cyathostomins are today the mainly nematodes in equines. The indiscriminated uses of drugs in attempt to control these parasites can accelerate the anthelmintic resistance appearance. The aim of this work was to analyse the anthelmintic efficacy of closantel, fenbendazole, ivermectin and abamectin anthelmintics in equines naturally infected on the region of semiarid in the state of Minas Gerais. The FEC has been realized on -3, 0 and 14 days in 752 equines. On 0 day, the animals was submitted to the following treatments in an oral form, takking into account the healty weight: Closantel oral solution (20 mg/kg), paste containing fenbendazole (7.5 mg/kg), paste containing ivermectin (200 mcg/kg), and paste containing abamectin (200 mcg/kg). The faecal egg count reduction test (FECRT) was realized in 569 equines. The datas has been analysed with “eggCounts 2.3” package, on RStudio software using Bayesian model with paired design. The treatment with Closantel shows confirmed anthelmintic resistance on 100% of yards analysed, while the treatment with fenbendazole shows 58.5% of proper efficacy. Ivermectin and abamectin obtained a proper efficacy of 77.3% and 69.6% on yards analysed. The results found out on this study highlight the strongylides resistance to all drugs administrated. The control of this paraistes only with these drugs shows to be flawed, being necessary to establish an integrated paraiste control in a way that the efficacy of anthelmintic available commercially bhe preserved and parasite resistance will be retarded.

Keywords: Parasite control, Small strongylides, Antihelmintic resistance, EPG, FECRT.

1 INTRODUÇÃO GERAL

A equideocultura é uma atividade relevante na economia brasileira, uma vez que o país possui animais de alto valor zootécnico e que agregam importantes valores financeiros. Segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA 2016), a tropa nacional possui 5.751.798 de equídeos, computados os equídeos de lida, os de raça, lazer e competição. O estado de Minas Gerais possui 874.513 cabeças de animais sendo que 30% dos rebanhos encontram-se no Norte de Minas Gerais (IBGE, 2019).

As infecções parasitárias determinam importantes perdas econômicas na criação de equídeos tanto diretamente, em animais que desenvolvem a doença de forma clínica, como indiretamente, por perda de condição física e desempenho (Barret et al., 2004). Os sistemas extensivos e/ou semi-intensivos de criação dos equídeos favorecem a grande incidência de infecções parasitárias já nas primeiras semanas de vida (Molento, 2005). Estes são apontados como um dos animais mais susceptíveis a uma diversidade parasitária, os quais podem abrigar várias espécies em um mesmo momento (Rehbein et al., 2013). Dentre os parasitos, podem ser citados os endoparasitas, como os nematoides (Ascarídeos, Oxiurídeos, Estrongilídeos, Tricostromilídeos) e os cestoides (Anoplocefalídeos) (Balán et al., 2014).

Dentre todos os parasitos citados, os grandes e os pequenos estrôngilos são os prevalentes, sendo também considerados como os maiores causadores de doenças parasitárias em equídeos. Eles afetam o desenvolvimento e desempenho desses animais, podendo ocasionar graves distúrbios gastrintestinais (ex. cólicas) (Ogborne 1978; Tavassoli et al., 2010). A estrongilidose equina é uma das parasitoses mais frequentes, sendo caracterizada como uma síndrome chamada de Ciatostominose, provocada por estrongilídeos da subfamília Cyathostominae (Matthews et al., 2004).

O controle parasitário dos estrongilídeos, desde o início do século XX, vem sendo baseado quase exclusivamente pela administração de compostos anti-helmínticos, os quais diminuem a população parasitária nos equídeos, a eliminação de ovos nas fezes e a contaminação do ambiente (Lyons et al., 1999). Dentre os compostos disponíveis, existem quatro grupos químicos distintos que são os mais utilizados: os benzimidazóis, as pirimidinas e imidazotiazóis e o grupo das lactonas macrocíclicas (Molento, 2005).

A frequente administração dos anti-helmínticos de forma indiscriminada, sem um monitoramento da eficácia do princípio ativo, favorece a instalação da resistência parasitária (Canaver et al. 2013). A seleção de helmintos resistentes é praticamente inevitável e esta

característica é transferida de geração para geração (Conder e Campbell, 1995). Com a continuação da seleção e reprodução dos parasitos resistentes, a frequência de genes de resistência na população aumenta até o ponto em que o tratamento tornar-se falho (Sangster, 1999).

Diante do exposto, faz-se necessário um controle efetivo por meio da utilização de anti-helmínticos eficazes, promovendo uma melhoria na saúde, bem-estar e produção desses animais. Com isso, neste trabalho, objetivou-se avaliar a eficácia de anti-helmínticos comerciais em equídeos naturalmente infectados por estrongilídeos na região semiárida de Minas Gerais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Equideocultura

A relação do homem com os equídeos existe desde os tempos remotos. Desde que o ser humano estabeleceu vínculo com os equídeos, tanto em guerras quanto no cultivo da terra, esses animais destacam-se no aspecto social, nas atividades de esportes e lazer, bem como na equoterapia para tratamento de portadores de dificuldades na área cognitiva, psicomotora e sócio afetivo (Lima et al., 2006).

A equideocultura é uma atividade relevante na economia brasileira, uma vez que o país possui animais de alto valor zootécnico e que agregam importantes valores financeiros. Segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA, 2016), o Brasil possui maior rebanho de equídeos da América Latina, com 5,8 milhões de cabeças (ANUALPEC, 2017).

O Estado de Minas Gerais é considerado o maior produtor em número de equídeos (15,4%) do País, uma vez que o mesmo é sede de importantes criatórios nacionais (Vieira et al., 2015), sendo também o maior produtor de selas e acessórios de selaria, o segundo maior produtor de feno e o terceiro maior exportador de carne equina, atrás apenas dos estados de Santa Catarina e do Rio Grande do Sul (IBGE, 2019). Minas Gerais tem tido tanto seu desenvolvimento social quanto econômico ligado à atividade equestre, sendo pólo de importantes criatórios de equídeos do país, sendo que o objetivo principal dos criadores de equídeos em MG tem sido a lida nas propriedades rurais (49,49%) (Vieira, 2015).

As atividades envolvendo a criação dos equídeos em Minas Gerais demonstram expressiva dimensão social e econômica, visto que são empregadas 86 mil pessoas e, nos

criatórios mineiros, circulam mais de R\$1.500.000.000 por ano. Este valor pode vir a se tornar ainda mais expressivo, pois nesse cálculo ainda não foram contabilizados custos com assistência veterinária, ferrageamento, biotecnologias empregadas na reprodução, transporte de animais, produtos e técnicas para manejo de pastagens, prêmios esportivos, manutenção da infraestrutura de haras e valores de venda de equídeos (Viera, 2015).

A região do Norte de Minas Gerais é um importante pólo da equideocultura no Brasil e concentra o maior número de criatórios de equídeos, possivelmente, por ser um importante pólo da bovinocultura de corte do estado (Silva, 2019), sendo o Norte de Minas detentor de 30% dos rebanhos de equídeos encontrados no estado (IBGE, 2019).

2.2 Parasitos em equídeos

Os equídeos são herbívoros por natureza e muito susceptíveis a endoparasitos. As infecções parasitárias determinam importantes perdas econômicas na criação destes animais, tanto de forma direta como indireta (Barret et al., 2004).

De acordo com Costa (2011), as pastagens atuam como depósitos e acabam sendo um meio de transmissão de larvas infectantes. Ao ingerir essas pastagens, o trato gastrointestinal e o ambiente fornecem condições favoráveis para a sobrevivência e desenvolvimento de diversos parasitos (Egan Snelling e Mcewan, 2010).

Os equídeos são parasitados por 83 espécies de helmintos, sendo que 64 pertencem à família Strongylidae, que pode ser subdividida em duas subfamílias: Strongylinae (grandes estrôngilos) e Cyathostominae (pequenos estrôngilos). Os pequenos estrôngilos, ou ciatostomíneos, representam 50 das 64 espécies de estrôngilos que parasitam os equídeos (Lichtenfels et al., 2008). Loon et al. (1995) afirmaram que os ciatostomíneos têm alta incidência nos equídeos devido aos casos de resistência a anti-helmínticos, uma vez que suas larvas podem permanecer encistadas na parede do trato gastrointestinal por vários anos e se protegerem da ação de muitos tipos de anti-helmínticos. De acordo com esses autores, essas larvas podem emergir da mucosa intestinal e causar a ciatostominose larval, que pode provocar a morte do hospedeiro (Silva, 2019).

Os equídeos podem ser expostos a alto risco de infecção por helmintos com ascarídeos, estrôngilos, oxiúrus e cestoides nas pastagens, porque estes se desenvolvem parcialmente no ambiente externo e, dependendo das condições climáticas e da espécie, seus ovos e larvas podem sobreviver por vários meses no ambiente (Silva, 2019). De acordo

com Costa (2011), as pastagens atuam como depósitos e acabam sendo um meio de transmissão de larvas infectantes. Os animais são infectados principalmente ao ingerir uma pastagem contaminada com ovos e larvas que podem causar danos no trato gastrintestinal, perda de peso, redução do crescimento, hipoalbuminemia, cólica e diarreia (Cazapal-Monteiro et al., 2012).

As espécies de helmintos já encontradas em equídeos em Minas Gerais são: *Anoplocephala perfoliata*, *Anoplocephala magna*, *Paranoplocephala mamillana*, *Strongyloides westeri*, *Strongylus equinus*, *S. edentatus*, *S. vulgaris*, *Triodontophorus tenuicollis*, *Gyalocephalus capitatus*, *Poteriostomum ratzii*, *Trichostrongylus axei*, *Dictyocaulus arnfieldi*, *Oxyuris equi*, *Probstimayria vivipara*, *Parascaris equorum*, *Habronema megastoma*, *H. microstoma*, *H. muscae*, *Setaria equina* e ciatostomíneos, relatados por Costa et al. (1986). Contudo, pode-se dizer que os parasitos mais importantes para os equídeos são os nematoides da família Strongylidae, devido à sua patogenicidade e prevalência (Peregrine, 2014).

2.2.1 Os grandes e pequenos estrôngilos

Os nematoides da família Strongylidae são os parasitos gastrintestinais mais importantes que afetam os equídeos, estando distribuídos mundialmente (Traversa et al., 2007). Pertence a classe Nematoda, na ordem Strongylida, superfamília Strongyloidea, família Strongylidae, a qual se divide taxonomicamente em duas subfamílias, a Strongylinae e a Cyathostominae (Bowman, 2014). Os da subfamília Strongylinae, também designados grandes estrôngilos, compreendem: *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus equinus* e *Triodontophorus* spp. dentre outros. Quanto à subfamília Cyathostominae, ou pequenos estrôngilos, estão descritas aproximadamente 50 espécies diferentes (Bowman, 2014).

Os grandes estrôngilos compreendem 14 espécies, sendo as espécies *Strongylus vulgaris*, *S. edentatus* e *S. equinus* as mais patogênicas, devido à migração dos estádios imaturos (Lichtenfels et al., 2008). Estes helmintos são cosmopolitas e a infecção se dá pela ingestão de L3, que migram dentro do hospedeiro, causando cólicas, diarreias, redução de peso, anorexia, devido a um aumento na secreção de colecistoquinina, que estimula o centro da saciedade no hipotálamo (Symons, 1985).

As larvas de *S. vulgaris* penetram na mucosa intestinal e se alojam na artéria mesentérica cranial, provocando arterites tromboembólicas, oclusões e inibição do fluxo sanguíneo, o que acarreta em cólicas obstrutivas que podem exigir intervenções cirúrgicas. *S. vulgaris* também causam anemia, leucocitose, neutrofilia, eosinofilia, hipoalbuminemia e hiperbetaglobulinemia (Bermejo et al., 2008). O período pré-patente é de seis a sete meses (Urquhart et al., 1998). Para completar seu desenvolvimento, as larvas de *S. edentatus* migram para o fígado, pâncreas e tecidos do peritônio, causando nódulos e ainda perfurações na mucosa intestinal quando retornam para o intestino grosso, para completar seu desenvolvimento (McCraw e Slocombe 1978; Georgi, 1979). O período pré-patente varia de 10 a 12 meses após a infecção (Urquhart et al., 1998).

As larvas de *S. equinus* migram para o fígado e pâncreas e retornam para a luz intestinal onde se tornam adultos. Como os outros grandes estrôngilos, os adultos são hematófagos e podem causar ulcerações e enterites (Couto et al., 2008). O período prépatente dessa espécie é de oito a nove meses (Urquhart et al., 1998).

A diferenciação entre as espécies se baseia (**Fig. 1**) pela presença e formato dos dentes na base da cápsula bucal do helminto adulto. Também auxiliam na identificação das espécies, o tamanho da larva e número de células intestinais (Bevilaqua et al., 1993). Os machos possuem uma bolsa copuladora caudal, formada pelas expansões dorsal, lateral e ventral da cutícula corporal, designadas por lobos, suportados por processos musculares designados de raios (Bowman, 2004).

- O *S. vulgaris* (**Fig. 2**), a cápsula bucal é subglobular e com dois dentes dorsais de bordas arredondadas. Os filamentos da coroa radiada externa são franjados na extremidade distal. Macho com bolsa copuladora desenvolvida; espículos iguais e delgados; gubernáculo presente. Fêmea com cauda cônica e vulva posterior (Looss, 1900).
- No *S. equinus* (**Fig. 3**), a cavidade bucal com um grande dente dorsal de ponta bífida, e dois pequenos dentes ventrais; coroa radiada simples; goteira esofagiana desenvolvida. Macho com espículos iguais e delgados; gubernáculo presente; bolsa copuladora com desenvolvida. Fêmea com cauda romba e vulva posterior (Muller, 1780).
- O *S. edentatus* (**Fig. 4**), não possui dentes na cápsula bucal, extremidade anterior é mais larga que o resto do corpo. A cavidade bucal é mais larga na

margem anterior; não possui dentes na cavidade bucal; coroa radiada simples; goteira esofagiadesenvolvida. Macho com bolsa copuladora desenvolvida; espículos iguais e delgados; gubernáculo presente. Fêmea com cauda romba e vulva posterior (Looss, 1900).

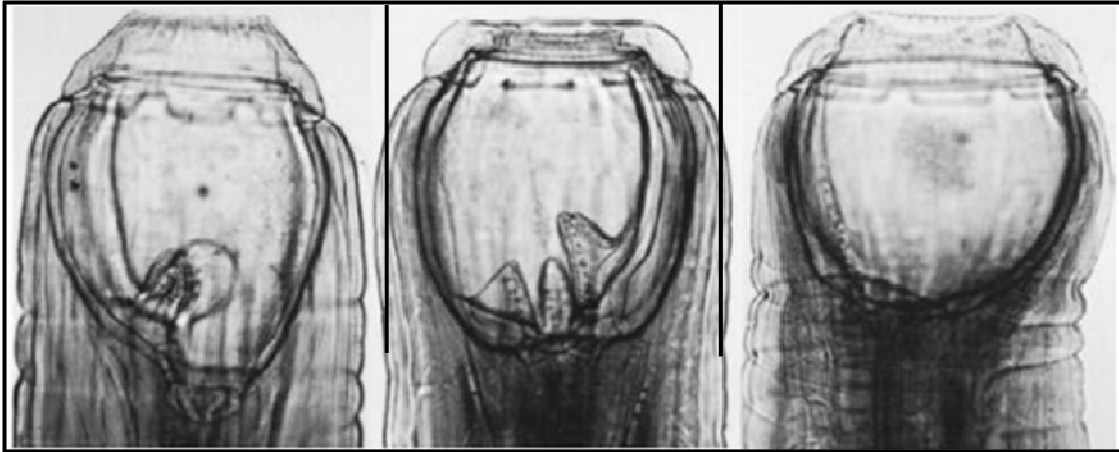


Fig. 01 Extremidade anterior dos parasitos *Strongylus vulgaris*, *S. equinus* e *S. edentatus*

Fonte: (Bowman 2014).

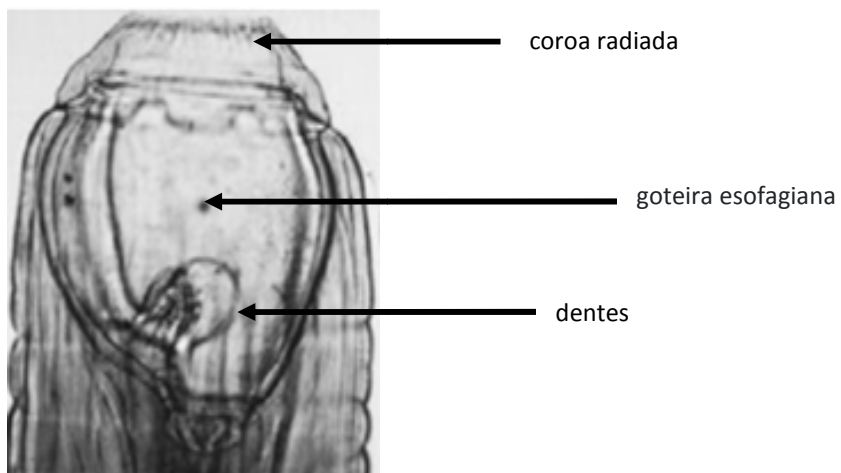


Fig. 2 *S. vulgaris*

Fonte: (Bowman 2014).

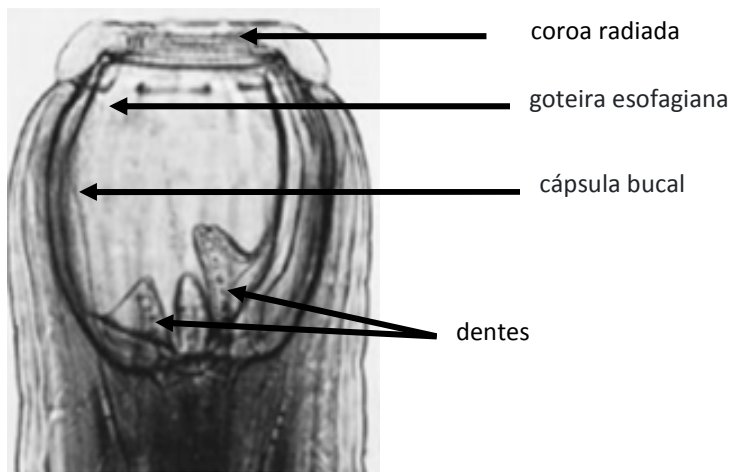


Fig. 3 *S. equinus*

Fonte: (Bowman 2014).

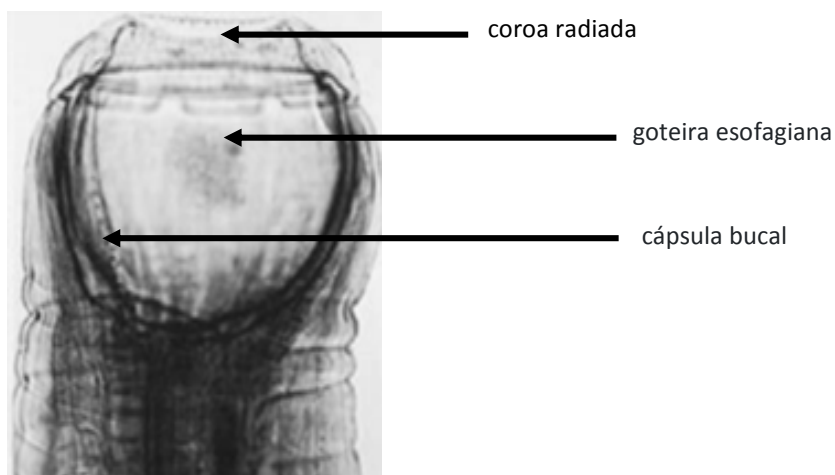


Fig. 4 *S. edentatus*

Fonte: (Bowman 2014).

O grupo dos pequenos estrôngilos ou ciatostomíneos (Cyathostominae) é composto por 51 espécies que podem parasitar os equídeos, distribuídos em 13 grupos: *Cyathostomum*, *Coronocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicocyclos*, *Cylicostephanus*, *Skrjabinodentus*, *Tridentoinfudinbulum*, *Petrovinema*, *Poteriostomum*, *Parapoteriostomum*, *Hsiungia*, *Cylindropharynx* e *Caballonema* (Lichtenfels et al., 1998). Os parasitos adultos apresentam dimorfismo sexual, possuem tamanho de 4 a 26 mm, os ovos possuem tamanho médio de 50x90 μm e as larvas infectantes possuem oito células intestinais com formato triangular (Lichtenfels et al., 1998). No entanto, 10 espécies estão mais comumente presentes nos equídeos (Quadro 1).

Quadro 1 Classificação taxonômica e local onde os helmintos parasitam os equídeos

Classe/Ordem	Gênero e Espécie	Local Parasitado
Nematoda/ Strongylida	<i>Cyathostomum catinatum</i>	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cyathostomum coronatum</i>	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cyathostomum pateratum</i>	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cylicocyclus insigne</i>	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cylicocyclus leptostomus</i>	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cylicocyclus nassatus</i> ,	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cylicostephanus calicatus</i>	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cylicostephanus goldi</i>	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cylicostephanus longibursatus</i> ,	Intestino grosso
Nematoda/ Strongylida	<i>Cylicostephanus minutus</i>	Intestino grosso

Fonte: (Reinemeyer et al., 1984; Lyons et al., 1996).

Os ciatostomíneos são os mais comuns entre os helmintos que parasitam os equídeos, os quais correspondem em torno de 95-100% da carga parasitária total (Nielsen 2012; Nielsen e Kaplan 2008; Corning, 2009). A infecção se dá pela ingestão de L3 presentes nas pastagens durante todo o ano na maioria das regiões do Brasil. Os ciatostomíneos apresentam distribuição cosmopolita e já foram descritas mais de 40 espécies no Brasil. Costa et al. (1986) relataram a ocorrência de 25 espécies. De acordo com Bezerra et al. (2007), no Rio de Janeiro, a maior recuperação de L3 nas fezes e forragem foi no período de seca, devido às condições de temperatura (21,7 °C) e precipitação pluviométrica (305 mm) mais favoráveis ao desenvolvimento e sobrevivência das larvas na pastagem, aumentando o risco de infecção nessa época do ano. Altas temperaturas aumentam o metabolismo larval, reduzindo as reservas energéticas e capacidade migratória das larvas e chuvas em grande intensidade dispersam as larvas para pastagens e áreas mais baixas. Porém, concluíram que, durante todo o ano, as larvas sobreviveram tanto nas fezes quanto no pasto (Silva, 2019). As fezes equinas possuem de 60 a 85% de umidade, quentes, devido à fermentação microbiana, e são bem aeradas, sendo um ambiente favorável ao desenvolvimento larval durante todo o ano. Uma vez ingeridas, ao contrário dos grandes estrôngilos, as L3 não migram, mas penetram na mucosa do intestino grosso e podem permanecer encistadas no ceco e cólon por até dois anos, quando rompem o cisto, alojam-se no lúmen e se tornam adultos,

causando diarreias, cólicas recorrentes, perda de peso, crescimento retardado, anemia, hipoproteinemia e perda de condição corporal (Rendle 2014; Nielsen e Lyons, 2017). A infecção por ciatostomíneos geralmente ocorre de forma subclínica, mas eventualmente podem ocorrer sintomas como diarreia e perda de peso (Love et al., 1992; Murphy et al., 1997). Muitas vezes, os sintomas podem se manifestar somente em condições de estresse, como no transporte dos animais, mudanças de manejo e parição (Georgi, 1979). Por outro lado, Pierezan et al. (2009) relataram cinco casos de morte associada a enterite granulomatosa por ciatostomíneos em equinos no Rio Grande do Sul.

2.2.2 Patogenia e controle parasitário

Segundo Barbosa et al. (2001) os cyathostominos são os parasitos mais prevalentes em animais jovens (12 a 14 meses) e adultos (acima de 60 meses). O parasitismo provocado por parasitos da Família Strongylidae (pequenos e/ou grandes estrôngilos) provocam uma doença designada estrongilidose, que é uma das parasitoses mais comuns em equídeos (Nascimento et al., 2008). Os estádios larvares são os mais patogênicos, resultando nas síndromes de cólica tromboembólica e ciatostominose larvar, provocadas por *Strongylus* spp. e *Cyathostomum* spp., respectivamente (Reinemeyer, 2009; Reinemeyer et al., 2014). A infecção origina perdas econômicas diretas (devido aos gastos com o tratamento das suas consequências clínicas) e indiretas, uma vez que causa quebra na produção e no desenvolvimento, redução do desempenho e da fertilidade, mesmo em infecções leves e possível morte dos animais afetados (Martins et al., 2005; Ferraro et al., 2008; Braga et al., 2009; Cutolo et al., 2011).

Na Subfamília Strongylinae, as larvas, durante as suas migrações, provocam lesões nos tecidos corporais, como no fígado, no peritônio, assim como nas artérias e no intestino, onde também causam irritação devido à sua fixação nos mesmos para se alimentarem (Martins et al., 2005; Nascimento et al., 2008; Reinemeyer, 2009). Os parasitos adultos são igualmente responsáveis por lesões no intestino como consequência da fixação e do ato de se alimentarem (Kaufman, 1996; Martins et al., 2005). As lesões ocorrem particularmente em potros (Bowman, 2014).

Na Subfamília Cyathostominae a infecção parasitária pode originar quadros clínicos ou subclínicos que afetam equídeos de todas as idades (Martins et al., 2005; Hodgkinson, 2008). Enquanto encistadas, as formas larvares provocam uma reação mínima (Reinemeyer,

2009), mas quando se dá a sua libertação massiva no lúmen intestinal, no final do inverno/princípio da primavera (Hodgkinson, 2008), ocorre uma síndrome designada de ciatostomiose larval, a qual tem uma taxa de mortalidade associada de 50% (Martins et al., 2005; Traversa et al., 2008; Fog Vigre e Nielsen, 2011). Desenvolve-se, então, uma situação de inflamação no ceco, cólicas difusas e diversas alterações clínicas (Martins et al., 2005; Reinemeyer, 2009).

Embora existam práticas de manejo para controle de helmintos (Nielsen, 2012), a principal forma de controle parasitário em equídeos baseia-se no uso constante de compostos antiparasitários. A frequência de sua utilização pode ser de forma supressiva, estratégica ou curativa (Silva, 2019). Existe ainda o controle biológico dos helmintos, que consiste na utilização de antagonistas naturais que se encontram presentes no meio ambiente (principalmente fungos) com o objetivo de diminuir a população de um agente causador de perdas produtivas à atividade pecuária ou agrícola (Buzatti et al., 2017).

2.2.3 Formas de controle e tratamento

Devido ao clima tropical, o Brasil apresenta grande diversidade nas condições climáticas, com significativas variações de temperatura e períodos de chuva que influenciam o manejo dos animais e, conseqüentemente, a produção e a qualidade dos alimentos (Picinin et al., 2013).

O controle de endoparasitas é fundamental, pois resulta em um melhor desempenho dos animais, especialmente quando há uma elevada carga animal por área (Molento, 2005). Alguns criadores de equídeos possuem um considerável nível de preocupação sobre o impacto dos helmintos na saúde dos seus animais e esta preocupação pode resultar em um pensamento de controle total, “estado não parasitado”, no qual o objetivo é tratar com frequência suficiente para manter a carga parasitária e a contagem de ovos por grama de fezes próximo de zero (Kaplan, 2002).

Devido ao clima tropical, o Brasil apresenta grande diversidade nas condições climáticas, com significativas variações de temperatura e períodos de chuva que influenciam o manejo dos animais e, conseqüentemente, a produção e a qualidade dos alimentos (Picinin et al., 2013).

O controle de endoparasitas é fundamental, pois resulta em um melhor desempenho dos animais, especialmente quando há uma elevada carga animal por área (Molento, 2005).

Alguns criadores de equídeos possuem um considerável nível de preocupação sobre o impacto dos helmintos na saúde dos seus animais e esta preocupação pode resultar em um pensamento de controle total, “estado não parasitado zero”, no qual o objetivo é tratar com frequência suficiente para manter a carga rotineiramente (Silva, 2019).

Desde o início do século XX, o controle do parasitismo gastrintestinal é baseado quase exclusivamente na administração de fármacos anti-helmínticos que suprimem a população parasitária nos equídeos, a eliminação de ovos nas fezes e a contaminação do ambiente (Proudman e Matthews, 2000). Segundo Sangster (2003), a utilização dos medicamentos, a frequência de sua utilização pode ser administrada no animal das seguintes formas:

- **Supressiva:** tratamentos a cada 4-8 semanas;
- **Estratégica:** tratamentos regulados pelas condições climáticas da região e o possível aumento do número de parasitos no animal;
- **Curativa:** tratamentos quando o animal apresenta alta contagem de ovos nas fezes ou sinais clínicos.

Vale ressaltar que as boas práticas veterinárias quanto ao uso de anti-helmínticos devem considerar, entre outros critérios, a real necessidade de emprego desses fármacos para determinado agravo; a categoria de animais a serem medicados; a via de administração mais adequada e o critério de seguir as prescrições definidas pelo fabricante quanto à dose, período de uso e período de retirada ou carência (Cerqueira et al., 2014).

A escolha do medicamento deve ser feita a partir da identificação dos tipos de helmintos presentes no rebanho local, verificando se há eficácia comprovada contra aquelas determinadas espécies (Molento et al., 2008).

A alternância do princípio ativo é uma estratégia importante para evitar a seleção de helmintos resistentes determinados anti-helmínticos. Recomenda-se proceder com três ou quatro tratamentos com uma base química e mais um com outra de mecanismo de ação diferente (3+1). Na escolha do novo anti-helmíntico, não basta somente trocá-lo, pois, além de ter eficácia contra os helmintos, o medicamento deve ser constituído de uma formulação diferente da que está sendo utilizada (Molento, 2005).

A mistura de diferentes bases é uma estratégia para ampliar o espectro de ação do produto, pois equinos sempre são parasitados por várias espécies de helmintos (Nielsen, 2012). Essa estratégia ainda dificulta o aparecimento de genes da resistência. No entanto, é

fundamental que os compostos apresentem, isoladamente, eficácia acima de 95% (Molento, 2005).

Dentre todos os compostos disponíveis no mercado nas últimas décadas destacam-se quatro grupos químicos distintos: as lactonas macrocíclicas (ex: ivermectina e abamectina), as pirimidinas e imidazotiazóis (ex: pamoato de pirantel e levamisol) e o grupo dos benzimidazóis (ex: albendazol, oxibendazol e fenbendazol). A diferença entre os grupos químicos está no seu mecanismo de ação diferenciado e nas formas de eliminação parasitária (Martin, 1997).

Entre essas drogas utilizadas na desverminação, os benzimidazóis (tiabendazol, mebendazol, albendazol, fenbendazol, oxbendazol e oxfendazol); imidazóis (levamisol e tetramisol); e as lactonas macrocíclicas (avermectinas: ivermectina, abamectina, doramectina e selamectina), representam as drogas de amplo espectro em destaque no mercado (Almeida e Ayres, 1996; Coles, 2006). As drogas de pequeno espectro estão representadas pelas salicilanilidas (closantel, rafoxanida, niclosamida e oxiclozamida) e organofosforados (diclorvós, triclorfon, coumafós e fention) (Almeida e Ayres 1996). Vale ressaltar que, no entanto, nenhum composto antiparasitário é eficaz contra todos os estágios de desenvolvimento dos parasitos em equídeos (Molento, 2005).

2.3 Principais grupos de anti-helmíncos

2.3.1 Benzimidazóis

Em 1950 foram desenvolvidos os primeiros anti-helmínticos que demonstravam segurança no que tange a sua prescrição. Contudo, eles tinham que ser administrados durante vários dias e, além disso, apresentavam um espectro de atividade limitado (Horton, 2003). As investigações subseqüentes, que aconteceram nas décadas de 60 e 70, direcionaram ao desenvolvimento de diversos anti-helmínticos pertencentes ao grupo dos benzimidazóis, os quais eram superiores aos outros tanto na eficácia, quanto no espectro de ação (Oliveira, 2020).

Em 1961 o benzimidazol (BZM) foi introduzido, sendo denominado genericamente de tiabendazol (TBZ), um composto bem tolerado e eficaz no tratamento de inúmeras infecções por nematoides em humanos e animais (Drudge et al., 1963). Em geral, sua atividade, além da excelente remoção dos principais nematoides, foi desejável por causa da baixa dosagem, baixa toxicidade e adaptabilidade para diferentes formulações e métodos de administração

(Lyons et al., 1999). A partir de então, outros fármacos, baseados nos mesmos padrões, amplo espectro e baixa toxicidade, foram desenvolvidos (Brown et al., 1961; Lacey, 1988; Lacey e Gill, 1994; Tada et al., 1996).

Apesar da diversidade, a classe dos compostos benzimidazólicos é quimicamente simples e apresenta fórmula estrutural $C_7H_6N_2$ (Fig. 5). Os fármacos tiabendazol (TBZ), fenbendazol (FBZ), parbendazol (PBZ), oxfendazol (OFZ), oxibendazol (OBZ), albendazol (ABZ) e mebendazol (MBZ) são representantes desse grupo (Lacey e Gill, 1994). Estes fármacos possuem estrutura comum, apresentando variações apenas em seus grupos radicais, os quais estão diretamente relacionados à toxicidade do anti-helmíntico (Brunton et al., 2012) (Quadro 2).

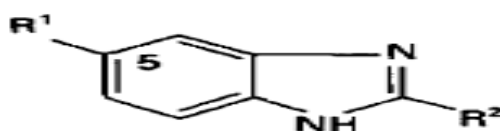


Fig. 5 Fórmula Estrutural dos benzimidazóis

Fonte: Adaptado (Lacey e Gill 1994).

Quadro 2 Nome genérico, abreviações e estrutura química com variações nos radicais de componentes do grupo dos benzimidazóis

Nome Genérico do Fármaco	R1	R2
Tiabendazol (TBZ)	H-	
Fenbendazol (FBZ)	PhS-	
Parbendazol (PBZ)	C ₄ H ₉ -	
Oxfendazol (OFZ)	PhSO-	
Oxibendazol (OBZ)	C ₃ H ₇ S-	
Albendazol (ABZ)	C ₃ H ₇ S-	
Mebendazol (MBZ)	PhCO-	

Fonte: Adaptado de (Lacey e Gill 1994).

O mecanismo de ação dos compostos benzimidazólicos é determinado por sua interação com o heterodímero α - β -tubulina. Tais compostos promovem os efeitos

antiparasitários ao interagir especificamente com a β -tubulina, o que foi corroborado pelos estudos de modelagem molecular, interrompendo o equilíbrio tubulina-microtúbulos e, assim, desestruturando tais estruturas por bloquearem a sua polimerização (Lacey, 1988; Lacey e Gill, 1994; Prichard, 2001; Aguayo-Ortiz et al., 2013). Portanto, os fármacos de ligação à tubulina, apresentam a capacidade de interromper drasticamente o comportamento coordenado dos microtúbulos, inibindo uma série de mecanismos celulares como transporte, motilidade, divisão e também, a estrutura celular e, como consequência, comprometendo a sobrevivência do parasito (Lacey e Gill, 1994; Nogales, 2000). Cabe ressaltar que ainda atuam inibindo a enzima fumarato-redutase nas reações mitocondriais, interferindo no metabolismo energético do parasito (Ayres e Almeida, 2002).

2.3.2 Imidazotiazóis

Os imidazotiazóis (tetramisol e levamisol) foram comercializados a partir de 1965, e o tetramisol foi o primeiro princípio ativo deste grupo químico. Mais tarde demonstrou-se que a atividade anti-helmíntica deste medicamento se limitava ao isômero levógiro, o levamisol (Spinosa, 2017). Esse grupo representou o segundo grupo de anti-helmínticos de amplo espectro moderno a ser introduzido, com uma ampla gama de atividade contra helmintos (Martin, 1997; Robertson e Martin, 1993). Os imidazotiazóis penetram no parasito através da cutícula (via transcuticular) e, como são agonistas colinérgicos, atuam seletivamente em receptores nicotínicos sinápticos e extrassinápticos, das membranas das células musculares dos helmintos, induzindo a abertura dos canais de cátions mediados por acetilcolina, levando à despolarização da membrana e causando contração muscular e paralisia espástica dos parasitos, que são eliminados do pulmão por meio do muco bronquial e do trato intestinal junto com as fezes, no intervalo de 24 a 36 h após o tratamento (Spinosa, 2017).

O levamisol é o principal representante e o mais utilizado do grupo em pequenos ruminantes (**Fig. 6**), é eficaz contra os estágios maduros dos parasitos gastrintestinais de ruminantes e formas larvais e adultas dos parasitos de pulmão, mas é ineficaz contra larvas em hipobiose (Lara, 2003). Ele ainda é um agente bloqueador neuromuscular despolarizante tanto em nematóides como em hospedeiros e apresenta uma margem estreita de segurança em relação a compostos de outros grupos (Lins et al., 2018).

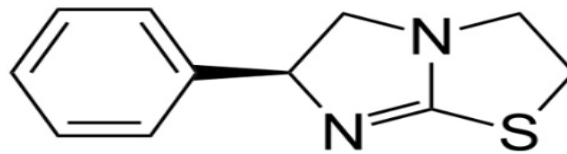


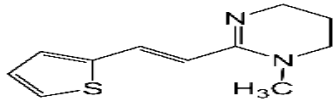
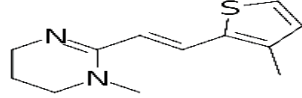
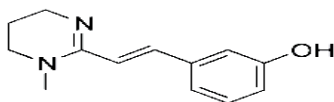
Fig. 6 Fórmula estrutural do Levamisol
Fonte: Figura adaptada (Spinosa 2017).

2.3.3 Pirimidinas

As tetrahidropirimidinas ou pirimidinas (pirantel, morantel e oxantel) foram comercializadas a partir de 1966 para o tratamento de nematoides gastrintestinais de ovinos e, posteriormente, foram usados em bovinos, equinos, suínos e caninos (Spinosa, 2017) (**Quadro 3**). Três sais de Pirantel (cloridrato, pamoato, tartarato), mostraram experimentalmente serem ativos contra nematoides de equinos. Tartarato de Pirantel foi relatado em 1968, para ser ativo contra ascarídeos, *S. vulgaris*, pequenos estrogilídeos e *O. equi*, porém teve baixa eficácia contra *S. edentatus* (Cornwell e Jones, 1968). O tartarato de pirantel foi utilizado em baixas doses diárias formulado na ração e foi possível uma redução nas contagens de ovos por grama de fezes (OPG) de estrogilídeos em potros e equídeos jovens (Herd e Majewski, 1994). Neste modo, tartarato de pirantel era ativo contra larvas infectantes recém-ingeridas de terceiro estágio de nematoides, grandes estrôngilo adultos, ciatostomíneos, ascarídeos e *Oxyuris equi* (Valdez et al., 1995).

As pirimidinas são agonistas colinérgicos, apresentando ação farmacológica similar à do levamisol. O pirantel atua no receptor nicotínico de subtipo L e o oxantel no receptor de subtipo N. Por este motivo, a combinação do pirantel com o oxantel aumenta o espectro de ação para helmintos e reduz o potencial para desenvolvimento da resistência (Spinosa, 2017).

Quadro 3 Espectro anti-helmíntico das pirimidinas e fórmula estrutural

Medicamento	Utilização	Fórmula Estrutural
Pirantel	No controle de estágios adultos e imaturos de nematoides gastrintestinais, especialmente de equinos e cães, sendo seu uso limitado nos ruminantes e suínos.	
Morantel	Tem eficácia nos diversos estágios de nematoides gastrintestinais e ação profilática na eliminação de larvas infectantes de nematoides pulmonares de ruminantes.	
Oxantel	Tem atividade para o gênero <i>Trichuris</i> em cães.	

Fonte: Adaptado (Spinosa, 2017).

2.3.4 Lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas (LMs) correspondem às drogas mais amplamente e rotineiramente utilizadas no mundo para a prevenção e controle de um amplo espectro de doenças parasitárias, tais como nematoides, vermes intestinais, artrópodes, ácaros, piolhos, carrapatos, entre outros (Holwells e Sauer, 2001; Borges, 2003; Prichard et al., 2012). As avermectinas e as milbemicinas, que compreendem o grupo das lactonas, são potenciais endectocidas que, mesmo em doses extremamente baixas, possuem o mesmo mecanismo de ação e baseiam-se na interferência da transmissão dos impulsos nervosos, causando paralisia no parasito (Torrano, 2003; Prichard et al., 2012; Spinosa, 2017). São compostos orgânicos derivados da fermentação de fungos actinomicetos do gênero *Streptomyces*, presentes no solo (Spinosa, 2017). Apresentam uma estrutura molecular comum de 16 elementos, incluindo o grupamento éster, conferindo a classificação de lactona. Também possuem um anel espiroacetil (C17 a C25), e principalmente um anel benzofurânico (C2 a C8) como subestruturas, da qual derivam seu mecanismo de ação e propriedades farmacológicas similares (**Fig. 7**) (Lifschitz et al., 2002).

IVERMECTINA

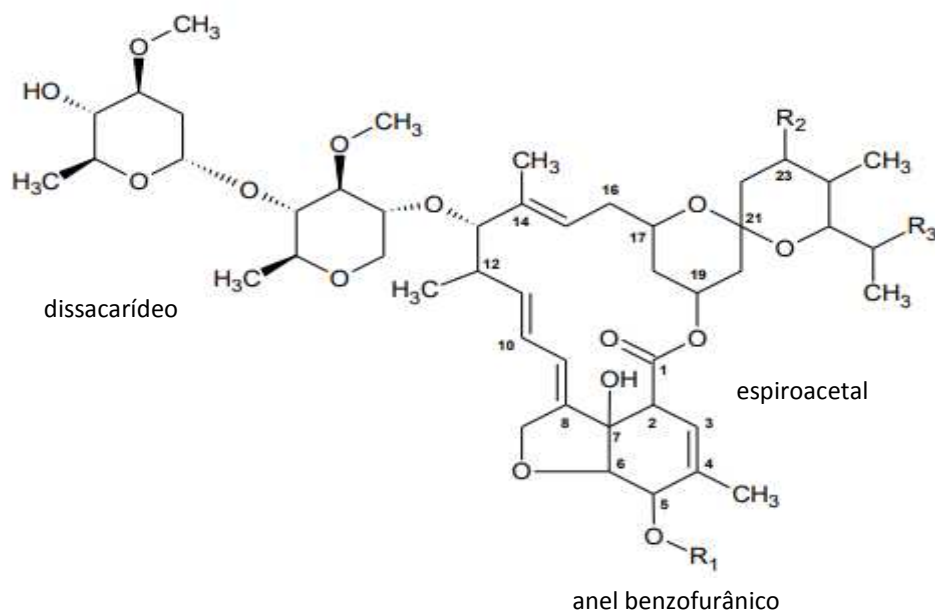


Fig. 7 Fórmula Estrutural comum aos componentes da família das lactonas macrocíclicas

Fonte: Adaptado (Rubensam, 2010).

A razão de sua preferência é decorrente de serem endectocidas extremamente eficazes em baixas concentrações (Durden, 2006). Os compostos macrocíclicos estão estruturalmente divididos em dois subgrupos: as avermectinas e as milbemicinas (**Fig. 8**). As avermectinas são produzidas a partir do fungo *Streptomyces avermitilis*, selecionado com base na atividade anti-helmíntica e inseticida (Bowman, 2014). A ivermectina (IVM) e abamectinas (ABM) foram as primeiras lactonas macrocíclicas descobertas no início dos anos 80 para uso em animais e que revolucionaram o controle de parasitos na produção e prevenção de doenças animais. Posteriormente, foram descobertas a doramectina (DRM), eprinomectina (EPM) e selamectina (SLM) (Prichard et al., 2012). A outra família das lactonas macrocíclicas corresponde às milbemicinas, produzidas a partir do fungo *Streptomyces hygroscopicus* em 1967, também chamadas de nemodectinas e incluem a milbemicina oxima, milbemicina B41 D, a MOX e a nemadectina (NEM) (Durden 2006; Sumano e Ocampo 2006).

A Ivermectina (IVM) e a Abamectina (ABM) foram as primeiras lactonas macrocíclicas desenvolvidas no início dos anos 1980 para utilização em animais. A Ivermectina, em

particular, revolucionou o controle de parasitos em animais de produção (Prichard et al., 2012).

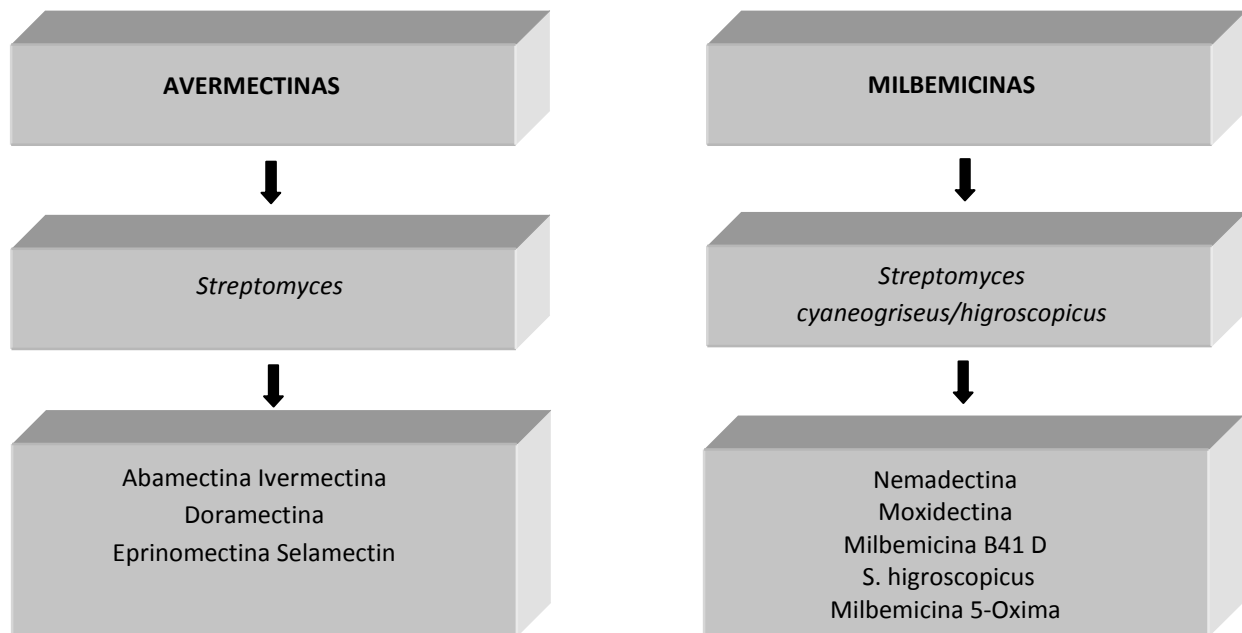


Fig. 8. Esquema das avermectinas e milbemicinas

Fonte: Adaptado (Prichard et al., 2012).

As LMs possuem afinidade com os canais de cloro controlados por dois neurotransmissores: o ácido gama amino-butírico (GABA) presente no sistema nervoso central de invertebrados e vertebrados e o glutamato, presente nas membranas neurais e musculares de muitos invertebrados (Maddison et al., 2010). Os receptores GluCl possuem duas subunidades, α e β ; a primeira é sensível às avermectinas e a segunda ao glutamato (Cully et al., 1994). Estes receptores estão presentes em diversos locais do organismo dos invertebrados. Deste modo, as LM possuem vários locais de ação, bloqueando transmissões interneurais de nervos excitatórios, agindo diretamente sobre a musculatura (Kass et al., 1980), causando paralisia principalmente da faringe (Geary et al., 1993). Há evidências da presença de receptores em células musculares do aparelho reprodutivo de *Ascaris* (Fellowes et al., 2000).

Vale salientar que, aparentemente, todas as LM possuem o mesmo mecanismo de ação apesar da maioria dos trabalhos encontrados na literatura referirem-se à ivermectina. Os efeitos da avermectina B1, ivermectina, moxidectina e milbemicina D sobre a condutância de membrana foram semelhantes e ambos interrompidos pela picrotoxina, um inibidor dos canais de cloro (Bowman et al., 1991).

2.4 Desenvolvimento da resistência anti-helmíntica

A resistência parasitária é um fenômeno pelo qual um fármaco não consegue manter a eficácia contra os parasitos, se utilizado nas mesmas condições, após um determinado período de tempo (Conder e Campbell, 1995). Os nematoides que sobrevivem a esse tratamento apresentam características biológicas que os tornam resistentes aos efeitos tóxicos das drogas (Prichar, 2001). A taxa de desenvolvimento de resistência é determinada pela pressão de seleção e o avanço da resistência ocorre quando estes indivíduos sobrevivem aos tratamentos e passam seus genes para as próximas gerações (Molento, 2005). Portanto, a resistência é herdada e o seu desenvolvimento exige que os genes de resistência estejam presentes e que a expressão destes genes aumente na população por seleção genética (Hodgkinson et al., 2008).

O desenvolvimento da resistência é uma consequência evolucionária do tratamento com essas drogas e a intensidade da seleção determina a rapidez com que ela se desenvolve, sendo a baixa eficácia dos tratamentos com anti-helmínticos o primeiro sinal do aparecimento de cepas resistentes (Demessie et al., 2016). A falta de informações adequadas e atualizadas das tecnologias e utilização terapêutica iatrogênica das drogas antiparasitárias nos animais tem contribuído para a seleção de nematoides resistentes aos anti-helmínticos utilizados no Brasil e no mundo (De Jesus et al., 2017). A eficácia das drogas diminuiu consideravelmente devido ao caráter seletivo, favorecendo a permanência de organismos resistentes e a eliminação de indivíduos susceptíveis (Molento, 2005).

Os primeiros relatos de resistência anti-helmíntica foram identificados para o fármaco fenotiazina no final dos anos 50 e início dos 60, primeiro em *Haemonchus contortus*, sendo este um parasita de ovinos (Drudge 1957) e logo após, ciatostomíneos de equídeos (Poynter e Hughes, 1958; Gibson, 1960; Drudge e Elam, 1961). A rápida aceitação e uso generalizado de tiabendazol e outros anti-helmínticos benzimidazoicos marcou o início da agressão química moderna sobre os helmintos. No entanto, dentro de poucos anos, a resistência ao tiabendazol foi relatada, em *H. contortus* (Conway e Drudge, 1964) e depois em ciatostomíneos (Drudge e Lyons, 1965).

Chapman et al. (1996) relataram pela primeira vez a ocorrência de resistência de ciatostomíneos ao benzimidazol, a piperazina e ao pamoato de pirantel. Young et al. (1999) também determinaram a redução da eficácia do fenbendazole (32%), do pirantel (93%) e a alta eficácia da ivermectina (>99%) contra ciatostomíneos. Somente nos últimos anos a

resistência à ivermectina foi descrita em equinos (Molento et al., 2008; Traversa et al., 2009), após quase três décadas de uso generalizado desta droga (Canever, 2012).

Vale ressaltar que a prática comum de rotação de fármacos a cada tratamento não promove redução da velocidade de desenvolvimento de resistência (Uhlinger e Kristula, 1992). Pelo contrário, pode levar ao aumento da resistência, selecionando indivíduos resistentes a mais de uma droga simultaneamente. Coles e Roush (1992) ressaltaram que quando mais de uma classe de medicamento é efetivo ao tratamento, deve-se priorizar a rotação anual de drogas, onde apenas uma droga deve ser utilizada a cada ano, sendo esta estratégia considerada a mais efetiva para redução da resistência às drogas, embora também se afirme que a estratégia mais efetiva para redução da seleção de resistência é o tratamento simultâneo com dois anti-helmínticos distintos.

Para reduzir a resistência, deve-se preservar a população refúgia, isto é, a população de helmintos que não é exposta à droga quando os animais são vermifugados. Os estágios nas pastagens (ovos, L1, L2, L3), larvas encistadas e os helmintos alojados em animais que não são vermifugados representam a refúgia (Love, 2003). A presença de refúgia reduz a intensidade de fixação de genes associados à resistência, pois são “diluídos” em meio à refúgia. Portanto, a resistência é herdada e o seu desenvolvimento primeiro exige que estes genes aumentem na população por seleção genética (Matthews et al., 2004). Uma forma de preservar a refúgia é utilizar o tratamento anti-helmíntico seletivo, em que os animais são vermifugados mediante contagens de OPG se a contagem exceder uma quantidade mínima pré-estabelecida (Nielsen, 2012).

2.5 Detecção da eficácia anti-helmíntica

Devido à resistência dos parasitos aos anti-helmínticos, tornou-se fundamental verificar se os fármacos utilizados num dado programa de controle parasitológico são eficazes contra os parasitos a que se destina controlar (Reinemeyer, 2009). O processo de seleção de parasitos resistentes após sua exposição aos produtos químicos é inevitável e, além disso, o desenvolvimento e a comercialização de novas drogas são lentos e excessivamente caros (Geary, 2013). Assim, é de extrema importância prolongar a vida útil dos produtos existentes, sejam eles antigos ou novos, por meio de sua utilização estratégica e seletiva, a fim de manter o adequado controle do parasitismo (Fortes, 2014).

Para identificar a reduzida eficácia de um fármaco em uma determinada população de nematoide, vários métodos e abordagens podem ser aplicados. Estes incluem teste “*in vivo*” e “*in vitro*” (Wolstenholme et al., 2004). Porém em equídeos, o teste de resistência anti-helmíntica adequado para avaliar a eficácia de todas as classes de medicamentos disponíveis no campo, é o Teste de redução na contagem de ovos nas fezes (TRCOF) (Samson-Himmelstjerna et al., 2012). O teste “*in vivo*” tem sido usado há muitos anos, principalmente com base em procedimentos descritos nas diretrizes da Associação Mundial para o Avanço da Parasitologia Veterinária (WAAVP) publicado por Coles et al. (1992). Este teste é baseado nas contagens de ovos por gramas de fezes (OPG) no pré e pós-tratamento dos mesmos equídeos (Coles et al., 1992).

Testes *in vitro* e moleculares para diagnóstico de resistência anti-helmíntica avançaram muito nos últimos anos (Stratford et al., 2011; Matthews et al., 2012), mas ainda não são uma realidade para levantamento da resistência em nível de campo. Segundo Von Samson-Himmelstjerna (2006), protocolos de Reação em Cadeia da Polimerase-PCR (diagnóstico molecular) apresentam alta precisão e sensibilidade quando se investiga um único parasito. Porém, resultados significativos dependem de se testar um número representativo de indivíduos e,consequentemente, tornam-se testes de elevado custo, o que representa uma desvantagem da tecnologia molecular.

2.6 Métodos para avaliar a eficácia dos anti-helmínticos

2.6.1 Técnicas *in vivo*

Nos estudos de campo, os testes utilizados e preconizados pela *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology* (Wood et al., 1995) envolvem eutanásia de animais e, portanto, nas condições atuais, o teste de redução nas contagens de ovos nas fezes (TRCOF) é a principal ferramenta usada no campo para o diagnóstico da resistência (Martins e Martins, 2019). O teste é de execução simples e pode ser realizado com todos os grupamentos de anti-helmínticos, independentemente de seu mecanismo de ação. A WAAVP através do Comitê de Orientação de Parasitos de Equinos define o TRCOF como um teste prático de padrão ouro (Canaver, 2012).

Segundo Fortes e Molento (2013), o TRCOF *in vivo* é o método mais amplamente utilizado para a detecção e o monitoramento da resistência anti-helmíntica. A eficácia do anti-helmíntico é estimada por meio da comparação das contagens de ovos de nematoides

nas fezes antes e depois do tratamento, sendo o tempo definido de acordo com o grupo testado. A população de parasitos é considerada resistente quando a redução é $< 95\%$ (Coles et al., 2006).

Outro método *in vivo*, que avalia a realidade da infecção e o efeito do composto é o teste controlado de eficácia. No teste, animais natural ou experimentalmente infectados são separados em grupos (tratamento e controle) e a dose do anti-helmíntico utilizada deverá ser a dose terapêutica recomendada pelo fabricante, cuja eficácia esperada é $\geq 99\%$. Após a necropsia dos animais, realiza-se a contagem dos parasitos presentes no hospedeiro. Então, observa-se a redução ou a eliminação dos parasitos, e estima-se a eficácia do tratamento. Da mesma forma, se a eficácia for $< 95\%$, confirma-se a presença de resistência anti-helmíntica. Quando há uma baixa prevalência de nematoides resistentes, estes podem não ser detectados, devido a pequenos aumentos na dose, que podem causar a morte de 95% dos vermes. Assim, como a dose registrada é frequentemente maior do que a real dose efetiva necessária para a remoção dos vermes, algum ajuste deve ser feito para a realização do teste controlado (Coles et al., 2006).

2.6.1.1 Teste de redução na contagem de ovos nas fezes (TRCOF)

O TRCOF, segundo recomendações da WAAVP (Coles et al., 1992), é considerado o método de escolha para o monitoramento da eficácia anti-helmíntica devido à sua fácil execução e interpretação, sendo realizado com uma sequência de exames de contagem de ovos por grama de fezes. Quanto ao cálculo das contagens de OPG, trata-se de um teste fenotípico cuja contagem depende diretamente do efeito do hospedeiro e é considerado indireto, pois reflete a postura de ovos das fêmeas, que depende do efeito da resposta imune do hospedeiro (Fortes e Molento, 2013).

Existem fatores que podem complicar a interpretação do TRCOF se considerada que: o grupo experimental tende a ser pequeno, o quantitativo de animais com contagens de OPG zero ou baixo valor pré-tratamento é comum, a distribuição das contagens de OPG é muito variável e que as práticas de manejo entre as propriedades podem ser muito diferentes (Canaver, 2012). Estes fatores podem ser superáveis, desde que levados em consideração, eliminando as possíveis causas de erro e utilização de métodos estatísticos adequados para a análise do TRCOF (Kaplan, 2008). Dargatz et al. (2000) sugeriu que os valores das contagens de OPG individuais devem ser transformados em médias do grupo

para que os dados se aproximem de uma distribuição normal. Usando este método, ele sugere que um nível de redução de 95% fixado para benzimidazóis e lactonas macrocíclicas e 90% para pirantel é indicativo de resistência. O TRCOF é considerado confiável somente quando há mais de 25% de vermes resistentes em uma população (Martin et al., 1989), e dados obtidos mais recentemente não mostraram uma alta reprodutibilidade do teste (Miller et al., 2006).

As recomendações referentes ao delineamento do estudo e à dimensão da amostra podem ser de difícil obtenção no campo. Assim, buscando garantir resultados favoráveis com o TRCOF, Levecke et al. (2012) desenvolveram um método que permite aos pesquisadores adaptarem seu projeto de estudo conforme uma ampla gama de condições de campo. A inclusão de um grupo não tratado (controle) no teste, para observação de alterações naturais que possam ocorrer na contagem de ovos durante o período, pode não ser prática em muitas situações (Fortes, 2014). Além disso, o uso de médias aritméticas das contagens de ovos nas fezes dos mesmos animais antes e após a administração do anti-helmíntico, ao invés de aleatoriamente, pode proporcionar resultados mais confiáveis (Dobson et al., 2012). A avaliação do teste pode ser prejudicada devido às variações na correlação entre a contagem de ovos nas fezes e a carga parasitária adulta entre as diferentes espécies de parasitos (Fortes, 2014).

Alguns fármacos podem causar uma supressão temporária na postura de ovos, causando uma superestimativa da eficácia anti-helmíntica se avaliada durante esse período (Fortes, 2014). Recomenda-se que amostras fecais sejam coletadas 3-7 dias após o uso de LEV, 8-10 dias para benzimidazóis e entre 14-17 dias para LMs. Somente quando for utilizada moxidectina (MOX), as fezes deverão ser coletadas após 21 dias. Quando mais de um tipo de droga estiver sendo avaliado, o período de 14 dias deverá ser empregado (Coles et al., 2006). Logo após o tratamento com o anti-helmíntico, deve-se ter atenção com os locais onde os animais serão mantidos, se a pasto ou piquete, devido à possibilidade de rápida reinfecção. Uma redução superior a 95% no TRCOF indica que o uso do anti-helmíntico ainda deve ser benéfico em programas de controle parasitário, mas uma pequena porcentagem de vermes sobreviventes pode indicar um problema de resistência, que pode aumentar com tratamentos subsequentes, indicando a necessidade de um monitoramento com maior frequência (Fortes, 2014).

A precisão do TRCOF depende da sensibilidade da técnica adotada para a contagem de ovos de nematoides nas fezes, sendo que a maioria dos métodos atualmente disponíveis ainda não é precisa (Demeler et al., 2012). Para aprimorar o TRCOF, estudos vêm sendo feitos com base em programas estatísticos (Dobson et al., 2012), comparações de métodos de contagem de ovos nas fezes (Rinaldi et al., 2011) além de outras questões como o período para a realização de amostragens e a manipulação e conservação das amostras (Fortes 2014). Há ainda questionamentos sobre o grau de sensibilidade do TRCOF, e sobre como os resultados podem ser relacionados com os dados obtidos a partir de testes *in vitro* (Coles et al., 2006).

2.6.1.2 Contagem de ovos

O processo de contagem de ovos de nematoides em fezes não é padronizado, comparativamente as diferentes vertentes e variações apresentadas pela técnica de McMaster (para uma melhor compreensão de uma dessas variantes da técnica, *vide* Coles, 1992). Assim, diferentes ambientes laboratoriais utilizam diferentes meios para a realização dessa contagem. Alguns utilizam uma contagem individual dos ovos e, posteriormente tomam a média dessa coleta e outros já realizam tal análise considerando amostras de fezes agrupadas. Como toda técnica, ambas apresentam vantagens e desvantagens quanto à sua utilização (Coles, 2006).

Coles (2003) descreve sobre uma das variantes da técnica de McMaster, onde não é necessária a utilização de uma centrífuga para a separação dos ovos do bolo de fezes e a mesma tem sido muito bem aceita para a contagem em rebanhos de ovelhas, com um treinamento de pessoas dentro das próprias fazendas para a aplicação do método e, conseqüente, identificação dos ovos. Cabe salientar que, no caso de contagem de ovos em equinos, essa técnica se mostra bem mais simples do que a técnica de McMaster usual, principalmente se a contagem de ovos for baixa (Presland et al., 2005). Importante destacar que a contagem de ovos associadas ao teste de redução de contagem de ovos por gramas de fezes deve levar em conta a cultura larval de pré e pós-tratamento das amostras colhidas (Coles, 2006).

2.6.2 Técnicas *in vitro*

Testes *in vitro* têm sido utilizados principalmente em nematoides de ruminantes, especialmente de ovinos, que são os hospedeiros que apresentam helmintos com maior índice de resistência múltipla às drogas (Gill et al., 1995; Várady e Corba, 1999). Porém, em nematoides de equídeos, existem poucos estudos mostrando a utilização de métodos *in vitro* auxiliando no diagnóstico de resistência e, com o avanço da resistência perante outras classes de drogas como as lactonas macrocíclica, torna-se fundamental a padronização de testes e resultados para auxiliar na detecção precoce da resistência (Canaver, 2012).

2.6.2.1 Teste de eclodibilidade de ovos (TEO)

O teste da eclodibilidade de ovos ou eclodibilidade larvar é o teste mais simples para o uso em primeira instância, embora vários outros tipos de ensaios possam ser utilizados como uma triagem primária. Ao contrário de outros testes *in vitro*, além de poder ser utilizado na avaliação direta dos compostos químicos ou vegetais sobre ovos de nematoides gastrintestinais de ruminantes (NGI), o TEO pode avaliar a fecundidade (viabilidade) dos ovos de NGI eliminados por animais que receberam tratamento anti-helmíntico via oral (Minho et al., 2015).

O teste é o mais comum utilizado para avaliar a eficácia dos BZs *in vitro*, cuja ação é impedir a embriogênese e a eclosão das larvas de nematoides que tiveram contato com concentrações crescentes do fármaco (Fortes e Molento, 2013). O teste baseia-se na incubação dos ovos do parasito em uma série de concentrações do anti-helmíntico (Martins e Martins, 2019), sendo utilizado principalmente para o albendazol comercial, servindo de guia para avaliação de seus efeitos sobre os ovos dos nematoides (Fortes e Molento, 2013).

Alguns fatores em investigação podem influenciar os resultados obtidos com o TEO, como por exemplo: diferentes fontes de água utilizada (destilada, desionizada ou água de torneira); grau de limpeza dos ovos (presença de detritos) e o método de dissolução da amostra (p.ex. DMSO e água) (Coles et al., 2006). Como os ovos são muito frágeis e sensíveis à variação de temperatura, a detecção de tais fatores é essencial para que diferentes laboratórios possam obter resultados igualmente eficazes (Fortes, 2014).

2.6.2.2 Teste de desenvolvimento larvar (TDL)

Esse teste consiste na exposição de ovos de nematoides a diluições em série de fármacos em meios específicos, permitindo que haja desenvolvimento até o estágio de larvas infectantes, terceira fase, para serem analisados e identificados (Taylor, 1990). Pode-se inferir duas vantagens deste teste que são: proporcionar uma correlação direta entre a eficácia do fármaco *in vivo* e *in vitro* necessitando apenas de uma visita à fazenda e também permite a identificação, por morfologia larval dos gêneros envolvidos na resistência (Waller, 1997).

O TDL foi relatado primeiramente por Coles et al. (1988) para a detecção de resistência a BZs e LEV. Muitas variações do teste foram publicadas descrevendo seu uso para a detecção de resistência de várias drogas anti-helmínticas em nematoides de ovinos (Hubert e Kerboeuf, 1992; Gill et al., 1995). Um teste comercial (DrenchRite1®) foi desenvolvido na Austrália para determinar a resistência contra BZs, LEV e LMs em nematoides de ovinos e caprinos, porém o mesmo é pouco utilizado e expressivamente caro para o uso em rotina. O TDL em microágar (do inglês *MALDT, micro-agar larval development test*) foi descrito em detalhes (Coles et al., 2006) e, assim como o TEO, foram encontrados resultados em boa concordância com dados obtidos após a realização do TRCOF (Leathwick et al., 2006; Várady et al., 2006). O teste tem demonstrado ser confiável para BZs e LEV (Taylor et al., 2002; Coles et al., 2006), foram relatados resultados comparáveis e confiáveis para detectar a resistência à IVM em *H. contortus* (Dolinská et al., 2012).

Ao contrário do TEO, para o TDL a idade dos ovos utilizados não importa e as larvas são obtidas para a diferenciação de espécies. A principal vantagem do TDL é a sua capacidade de avaliação simultânea de resistência a várias drogas (BZs, LEV e LMs), em uma mesma placa. Para os testes *in vitro*, grandes quantidades de dados precisam ser coletadas para definir um Procedimento Operacional Padrão (POP) com as possíveis interpretações. É preciso ainda determinar a relação entre esses testes padronizados e o TRCOF. Embora o TDL funcione para o diagnóstico de resistência aos BZs, parece não ser tão satisfatório quanto o TEO (Coles et al., 2006).

2.6.2.3 Testes de motilidade e migração larvar

O teste deve ser utilizado para avaliar o efeito dos anti-helmínticos que causam paralisia na musculatura somática dos parasitos. A motilidade das larvas pode ser

determinada por meio de observação, detectores eletrônicos (instrumentos que medem o grau de refração da luz e fornecem um índice de motilidade) ou migração através de peneiras. Por haver uma grande necessidade de se obter um diagnóstico confiável para a resistência às LMs, tem-se estimulado o desenvolvimento de testes que avaliem a motilidade dos parasitos utilizando essas técnicas (Fortes e Molento, 2013).

2.6.2.4 Testes de alimentação

Alguns estudos têm sido realizados para determinar o efeito sobre a alimentação do parasito após tratamento anti-helmíntico em larvas e adultos. O teste de inibição da alimentação larvar (TIAL) foi usado para diferenciar isolados monoespecíficos de nematoides resistentes e suscetíveis à IVM (Alvarez-Sánchez et al., 2005) e isolados de campo resistentes e suscetíveis, compostos principalmente por *Teladorsagia circumcincta* (Martínez-Valladares et al., 2012). Em um estudo realizado no noroeste da Espanha, os valores de resistência ao LEV e às LMs encontrados com o TIAL foram semelhantes aos obtidos pelo TRCOF, porém foram feitos em diferentes rebanhos (Martínez-Valladares et al., 2013). Díez-Baños et al. (2008) avaliaram a eficácia anti-helmíntica no campo e encontraram um valor mais elevado de resistência às LMs utilizando o TIAL (10%), comparado ao TRCOF (3%). Isso indica que o teste *in vitro* tem o potencial de detectar a resistência à classe de fármacos mais comumente utilizada.

2.6.3 Técnicas moleculares

As técnicas moleculares são de importância crescente no estudo da resistência dos nematoides. Como os mecanismos moleculares de resistência podem variar para cada grupo de anti-helmíntica, devem ser fixadas diferentes técnicas para cada medicamento (Álvarez-Sánchez, 2002).

O diagnóstico atualizado da eficácia dos produtos é fundamental para um controle parasitário eficaz. O teste de redução na contagem de ovos nas fezes (TRCOF) é uma boa ferramenta para detecção fenotípica, porém é laborioso e demorado, além de detectar apenas quando mais de 50% da população já possui alelos resistentes (Martin et al., 1989), não permitindo a quantificação de indivíduos resistentes. Testes moleculares capazes de detectar alelos específicos para a resistência a partir de DNA isolados de amostras de

parasitos pode melhorar a sensibilidade de detecção e ser uma boa ferramenta para diagnóstico rápido e precoce da resistência (Samson-Himmelstjerna e Blackhall, 2005).

Desde os primeiros relatos de ciatostomíneos resistentes aos benzimidazóis, os estudos para determinar os mecanismos moleculares envolvidos no processo de resistência continuam avançando e até o momento os dados encontrados refletem sobre alterações na estrutura primária da β -tubulina (Kaplan, 2002; Lake et al., 2009). Acredita-se que o principal mecanismo de resistência aos benzimidazóis envolve o modo de ação das drogas, quando o benzimidazol liga-se com alta afinidade à β -tubulina, que é um componente dos microtúbulos, em vários organismos (Lubega e Prichard, 1990; Blackhall et al., 2006).

A diminuição do efeito dos benzimidazóis sobre os microtúbulos foi associada à diminuição da ligação de alta afinidade dos benzimidazóis com a β -tubulina (Lubega e Prichard, 1991). Portanto, uma alteração na proteína alvo que resulta em uma redução na ligação dos benzimidazóis parece ser o mecanismo de resistência em nematoides (Blackhall et al. 2006). Especificamente, mutações pontuais no gene β -tubulina isotipo 1 pode levar a substituições de aminoácidos nos códons 167, 198 e 200 da proteína e têm sido associado com a resistência em nematoides. O polimorfismo que ocorre especificamente em um único nucleotídeo destes códons tem sido utilizado para detectar populações resistentes (Samson-Himmelstjerna et al., 2007).

Os estudos de biologia molecular associados à resistência iniciaram-se com nematoides de ruminantes, principalmente com *Haemonchus contortus*, no qual foi evidenciado o polimorfismo em um nucleotídeo (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) primeiramente no códon 200 do gene da β -tubulina isotipo 1, observando uma substituição nos indivíduos resistentes de Phe (fenilalanina) para Tyr (tirosina), uma transversão de TTC para TAC no códon. Esta mutação também foi relacionada com a resistência fenotípica em *Caenorhabditis elegans* (nematoda de vida livre) e foi associada à resistência aos benzimidazóis em populações de *H. contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* e *Teladorsagia circumcincta* (Geary et al., 1992; Kwa et al., 1994; Elard et al., 1995; Kwa et al., 1995; Prichard, 2001).

Posteriormente a substituição de Fenilalanina por Tirosina também foi encontrada no códon 167, primeiro em *H. contortus*, porém com uma menor prevalência comparada ao códon 200 (Prichard, 2001). Mais recentemente, um terceiro local de mutação associado à resistência ao benzimidazol foi identificado no códon 198, também em *H. contortus* (Ghisi et

al., 2007). A organização genômica completa que corresponde ao isótipo 1 do gene da β -tubulina em *H. contortus* foi reportado por Pape et al. (1999), com tamanho de 2652 pb. A β -tubulina é conhecida por ser uma proteína altamente conservada, e foi demonstrada a presença dos isótipos 1 e 2, em estudos realizados com cDNA de *Cyc. nassatus* e *H. contortus* (Kaplan et al., 1999), porém foi encontrado diferenças na organização genômica entre os dois isotipos (Clark et al., 2005). A β -tubulina possui 448 aminoácidos na sua estrutura e a sequência do isótipo 1 de *H. contortus*, *T. circumcincta*, *T. colubriformis* e *C. nassatus* quando alinhadas conferem identidade semelhante superior a 95% (Samson Himmelstjerna et al., 2007).

O polimorfismo TTC/TAC que leva a substituição de fenilalanina por tirosina no códon 200 da β -tubulina pode não ser a única causa da resistência em ciatostomíneos de equídeos (Blackhall et al., 2006). A genotipagem de populações de ciatostomíneos benzimidazóis-resistentes por PCR alelo-específico não conseguiu encontrar alta frequência correspondente ao polimorfismo TAC no códon 200 (Samson-Himmelstjerna, 2001). Foi observado que a mesma transversão TTC/TAC no códon 167 do gene β -tubulina isótipo 1 pode ser o principal mecanismo da resistência aos benzimidazóis em ciatostomíneos (Silvestre e Cabaret, 2002). Diferenças estatísticas foram encontradas em populações de ciatostomíneos fenbendazol-susceptível e fenbendazol resistente em ambos os códons, com uma diferença mais significativa observada no códon 167 em organismos fenbendazolresistentes (Hodgkinson et al., 2008).

3 REFERÊNCIAS

- Aguayo-Ortiz, R., Méndez-Lucio, O., Romo-Mancillas, A., Castillo, R., Yépez-Mulia, L., Medina-Franco, J.L. and Hernández-Campos, A., 2013. Molecular basis for benzimidazole resistance from a novel β tubulin binding site model, *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 45, 26-37.
- Almeida, F.Q. e Silva, V.P., 2010. Progresso científico em equideocultura na 1ª década do século XXI, *Revista Brasileira de Zootecnia*, 39, 119-129.
- Alvarez-Sanchez, M.A., Perez Garcia, J., Bartley, D., Jackson, F. and Rojo-Vazquez, F.A., 2005. The larval feeding inhibition assay for the diagnosis of nematode anthelmintic resistance, *Experimental Parasitology*, 110(1), 56-61.
- Anuário da Pecuária Brasileira (ANUALPEC). 2017., 20th ed. (Instituto FNP, São Paulo, Brasil)
- Ayres, M.C.C., Almeida, M.A.O., 2002. Agentes antinematódeos. In: Spinosa, H.S., Górnaiak, S.L. and Bernardi, M.M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. (Guanabara Koogan, Rio de Janeiro), 475-489.
- Balán, F.A., Uzal, D.G., Riàdigos, S.M., Malagón, J.A., Lago, P., Vázquez, M.S., Suárez, J.L., Sanchís, J. and Madeira de Carvalho, L.M., 2014. Incorporación de esporas de hongos en pienso para el control de nematodos gastrointestinales en equinos. *Pastagens e Forragens*, 34, 35-45.
- Barbosa, O.F., Rocha, U.F., Silva, G.S., Soares, V.E., Veronez, V.A., Oliveira, G.P., Landim, V.J. C., Costa, A.J., 2001. A survey on Cyathostominae nematodes (Strongylidae, Strongylidae) in pasture bred horses from São Paulo State, Brazil. *Semina. Ciências Agrárias*, 22(1), 21-26.
- Barret, E.J., Farlam, J. and Proudman, C.J., 2004. Field trial of the efficacy of a combination of ivermectin and praziquantel in horses infected with roundworms and tapeworms. *Veterinary Record*, 154(11), 323-325.
- Bermejo, V.J., Zefferino, C.G., Junior, J.M.F., Silvério, M. R. and Padro, F.R.A., 2008. Abdômen agudo equino (síndrome cólica). *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 6(10), http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/hREBOY3VwCwcdL5_2013-5-29-11-2-58.pdf. Acesso 15 Jan 2020.
- Bevilaqua, C.M.L., Rodrigues, M.L.A. and Concordet, D., 1993. Identification of infective larvae of some common nematode strongylids of horses. *Revue de Medecine Veterinaire*, Toulouse, 144(2) 989-995.
- Bezerra, S.Q., Couto, M.C.M., Souza, T.M., Bevilaqua, C.M.L., Anjos, D.H.S., Sampaio, I.B.M. and Rodrigues, M. L. A., 2007. Ciatostomíneos (Strongylidae-Cyathostominae) parasitas de cavalos: ecologia experimental dos estágios pré-parasíticos em gramínea tifton 85 (*Cynodon spp.* cv. Tifton 85) na baixada Fluminense, RJ. *Parasitologia Latinoamericana*, 62(1-2), 27-34.

- Blackhall, W.J., Drogemuller, M., Schnieder, T. and Von Samson-Himmelstjerna, G., 2006. Expression of recombinant beta-tubulin alleles from *Cylicocyclus nassatus* (Cyathostominae). *Parasitology Research*, 99(6), 687-693.
- Borges, F.A., 2003. Farmacocinética e atividade endectocida de uma nova formulação contendo avermectinas em bovinos. (Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista).
- Bowman, D.D., 2014. *Georgis' parasitology for Veterinarians*. 10th ed. (St. Louis, Elsevier Saunders)
- Bowman, D.D., Lee, B.L., Whaley, H.A. and Thompson, D.P., 1991. Effect of dihidroavermectin B1a and analogs on stretcher muscle of lined shore crab, *Pachygrapsus crassipes*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 99(3), 333-340.
- Braga, F.R., Araújo, J.V., Carvalho, R.O., Araujo, J.M., Silva, A.R. and Campos, A.K., 2009. Controle in vitro de larvas infectantes de *Cyathostomum* (Nematoda: Cyathostominae) de equinos utilizando os fungos predadores *Duddingtonia flagrans*, *Monacrosporium thaumasium* e *Arthrobotrys robusta*. *Ciência Animal Brasileira*, 10(3), 887-892.
- Brown, H.D., Matzuk, A.R., Ilves, I.R., Peterson, L.H., Harris, S.A., Sarett, L.H., Egerton, J.R., Yakstis, J.J., Campbell, W.C. and Cuckler, A.C., 1961. Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl) benzimidazole, a new anthelmintic. *Journal of the American Chemical Society*, 83(7), 1764-1765.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A. and Knollmann, B.C., 2012. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. 12 ed. (Porto Alegre, Artmed)
- Buzatti, A., Santos, C.P., Fernandes, M.A.M., Yoshitani, U.Y., Sprenger, L.K. e Molento, M.B., 2017. *Duddingtonia flagrans* no controle de nematoides gastrintestinais de equinos em fases de vida livre. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 69(2), 364-370.
- Canever, R.J., 2012. Diagnóstico da resistência antihelmíntica em ciatostomíneos de equinos por meio de testes in vivo e in vitro, (Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Paraná)
- Canever, R.J., Braga, P.R.C., Boeckhc, A., Grycajucka, M., Bier, D. and Molento, M.B., 2013. Lack of *Cyathostomin sp.* reduction after anthelmintic treatment in horses in Brazil. *Veterinary Parasitology*, 194(1), 35-39.
- Cazapal-Monteiro, C., Arias, M., Suárez, J., Rodriguez, M.I., Francisco, I., Cortinas, F.J., Madeira de Carvalho, L.M., Sánchez-Andrade, R., and Paz-Silva, A., 2012. Effect of *Duddingtonia flagrans* chlamydospores on the controle of parasite infection in grazing horses. In: Saastamoinen, M.T., Fradinho, M.J., Santos, A.S. and Miraglia, N. (eds.), *Forages and grazing in horse nutrition*. (Wageningen Academic Publishers), p. 419-424.
- Cerqueira, M.M.O.P., Souza, F.N., Cunha, A.F., Picinin, L.C. A., Leite, M.O., Penna, C.F.A.M., Souza, M.R. and Fonseca, L.M., 2014. Detection of antimicrobial and anthelmintic residues in

bulk tank milk from four different mesoregions of Minas Gerais State-Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 66(2), 621-625.

Coles, G.C, Bauer, C., Borgsteede, F., Geerts, S., Klei, T., Taylor, M. and Waller, P., 1992. Word 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*, 44(1-2), 35-44.

Coles, G.C., Tritschler, J.J. II, Giordano, D.J., Laste N.J. and Schmidt, A.L., 1988. A larval development test for detection of anthelmintic resistant nematodes. *Research in Veterinary Science*, 45(1), 50-53.

Coles, G.C., Jackson, F., Pomroy, W.E., Prichard, R.K., Von Samson-Himmelstjerna G., Silvestre, A., Taylor, M.A. and Vercruyss, J. 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, Amsterdam, 136(3-4), 167-185.

Conder, G.A. and Campbell, W.C., 1995. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance with special reference to drug resistance. *Advances in Parasitology*, 35, 1-84.

Conway, D.P., 1964. Variance in effectiveness of thiabendazole against *Haemonchus contortus* in sheep. *American Journal of Veterinary Reserch*, 25, 844-846.

Corning, S., 2009. Equine cyathostomins: a review of biology, clinical significance and therapy. *Parasites & Vectors*, 2 Suppl 2:S1.

Cornwell, R.L. and Jones, R.M., 1968. Field trials in horses with pyrantel tartrate. *Veterinary Record*, 82(21), 586-587.

Costa, H.M.A., Leite, A.C.R., Guimarães, M.P. and Lima, W.S., 1986. Distribuição de helmintos parasitos de animais domésticos no Brasil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 38(4), 465-579.

Costa, R.B., 2011. Caracterização do parasitismo gastrinestinal em cavalos de desporto e lazer no distrito de Coimbra, (Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa-UTL)

Couto, M.C.M., Quinelato, S., Santos, C.N., Souza, L.S., Saio, I. B.M. and Rodrigues, M.L.A., 2008. Environmental influence in cyathostominae ecology. *Veterinari Medicina*, 53, 243-249.

Couto, M.C.M., Quinelato, S., Souza, T.M., Santos, C.N., Bevilaqua, C.M.L., Anjos, D.H.S., Sampaio, I.B.M. and Rodrigues, M.L. A., 2009. Desenvolvimento e migração de larvas infectantes de ciatostomíneos (Nematoda: Cyathostominae) em gramínea coast cross (*Cynodonda ctylon*) em clima tropical, na Baixada Fluminense, RJ, Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 18(2), 31-37.

- Cully, D.F., Vassilatis, D.K., Liu, K.K., Paress, P.S., Vanderploeg, L.H.T. and Schaeffer, J.M., 1994. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 371, 707-711.
- Cutolo, A.A., Santos, A.T. and Allegretti, S. M., 2011. Field study on the efficacy of an oral 2% ivermectin formulation in horses. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 20(2), 171-175.
- Dargatz, D.A., Traub-Dargatz, J.L. and Sangster, N.C., 2000. Antimicrobial and anthelmintic resistance. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16(3), 515-536.
- Demeler, J., Schein, E. and Von Samson-Himmelstjerna G., 2012. Advances in laboratory diagnosis of parasitic infections of sheep. *Veterinary Parasitology*, 189(1), 52-64.
- Díez-Baños, P., Pedreira, J., Sánchez-Andrade, R., Francisco, I., Suárez, J.L., Díaz, P., Panadero, R., Arias, M., Paineira, A., Paz-Silva, A. and Morrondo, P., 2008. Field evaluation for anthelmintic-resistant ovine gastrointestinal nematodes by in vitro and in vivo assays. *The Journal of Parasitology*, 94(4), 925-928.
- Dobson, R.J., Hosking, B.C., Jacobson, C.L., Cotter, J.L., Besier, R.B., Stein, P.A. and Reid, S.A., 2012. Preserving new anthelmintics: a simple method for estimating faecal egg count reduction test (FECRT) confidence limits when efficacy and/or nematode aggregation is high. *Veterinary Parasitology*, 186(1-2), 79-92.
- Dolinská, M., Königová, A. and Várady, M., 2012. Is the micro-agar larval development test reliable enough to detect ivermectin resistance? *Parasitology Research*, 111(5), 2201-2204.
- Durden, D.A., 2007. Positive and negative electrospray LC-MS-MS methods for quantitation of the antiparasitic endectocide drugs, abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, moxidectin and selamectin in milk. *Journal of Chromatography B*, 850(1-2), 134-146.
- Drudge, J.H., Leland, S.E. and Wyant, Z.N., 1957. Strain variation in the response of sheep nematodes to the action of phenothiazine: II. Studies on pure infections of *Haemonchus contortus*. *American Journal of Veterinary Research*, 18(67), 317-325.
- Drudge, J. H. and Elam, G., 1961. Preliminary observations on the resistance of horse strongyles to phenothiazine. *Journal of Parasitology*, 47(4), 38-39.
- Drudge, J.H., Szanto, J., Wyant, Z.N. and Elam, G., 1963. Critical tests of thiabendazole as an anthelmintic in the horse. *Journal of Veterinary Research*, 24, 1217-1222.
- Drudge, J. H., Szanto, J., Wyant, Z.N. and Elam, G. 1964. Field studies on parasite control in sheep: comparison of thia-bendazole, ruelene, and phenothiazine. *American Journal of Veterinary Reserc*, 25(108), 1512-1518.
- Drudge, J.H. and Lyons, E.T., 1965. Newer developments in helminth control and *Strongylus vulgaris* research. In: *Proceedings of the 11 the Anniversary, (Mtg. AAEP, Miami Beach, FL)*, 381-389.

Egan, C.E., Snelling, T.J. and Mcewan, N.R., 2010. The onset of ciliated populations in Newborn Foals. *Acta Protozoologica*, Warszawa, 49(2), 145-147.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). 2010. Produção, Industrialização e comercialização (produção).

<http://www.cnpqgl.embrapa.br/nova/informacoes/estatisticas/producao/producao.php>. Acesso 15 jan. 2020.

Elard, L., Comes, A.M. and Humbert, J.F., 1995. Sequences of beta-tubulin cDNA from benzimidazole-susceptible and-resistant strains of *Teladorsagia circumcincta*, a nematode parasite of small ruminants. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 79(2), 249-253.

Fellowes, R.A., Maule, A.G., Martin, R.J., Geary, T.G., Thompson, D.P., Kimber, M.J., Marks, N.J. and Halton, D.W., 2000. Classical neurotransmitters in the ovjector of *Ascaris suum*: localization and modulation of muscle activity. *Parasitology*, 121(3), 325-336.

Ferraro, C.C., Kloss, A.B., Souza, D.F., Deconto, I., Biondo, A.W. and Molento, M.B., 2008. Prevalência parasitológica de cavalos de carroceiros em Curitiba, Paraná. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 17(1), 175-177.

Fortes, F.S., 2014. Resistência antihelmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico, (Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Paraná)

Fortes, F.S. and Molento M. B., 2013. Resistência anti-helmíntica em nematóides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(12), 1391-1402.

Geary, T.G., Nulf, S.C., Favreau, M.A., Tang, L., Prichard, R.K., Hatzenbuehler, N.T., Shea, M.H., Aleander, S.J. and Klein, R.D., 1992. Three beta-tubulin cDNAs from the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 50(2), 295-306.

Geary, T.G., Sims, S.M., Thomas, E.M., Vanover, L., Davis, J.P., Winterrowd, C.A., Klein, R.D., HO, N.F. and Thompson, D.P., 1993. *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx. *Experimental Parasitology*, 77(1), 88-96.

Geary, T., 2013. Comunicação pessoal, (Institute of Parasitology, McGill University, Canada).

Georgi, J.R., 1979. Parásitos del caballo. In: Evans, J.W., et al. (El Caballo. Ed. Acribia. Zaragoza). 742 p.

Ghisi, M., Kaminsky, R. and Maser P., 2007. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology*, 144(3-4), 313-320.

Gibson, T.E., 1960. Some experiences with small daily doses of phenothiazine as a means of control of strongylid worms in the horse. *Veterinary Record*, 72(3), 37-41.

- Gill, J.H., Redwin, J.M., Wyk, J.A.V. and Lacey E., 1995. Avermectin inhibition of larval development in *Haemonchus contortus*-effects of ivermectin resistance. *International Journal for Parasitology*, 25(4), 463-470.
- Herd, R.P. and Majewski, G.A., 1994. Comparison of daily and monthly pyrantel treatment in yearling thoroughbreds and protective effect of strategic medication of mares on their foals. *Veterinary Parasitology*, 55(1-2), 93-104.
- Hodgkinson, J.E., 2008. Cyathostomosis: Epidemiology and control. Proceedings of the 47th British Equine Veterinary Association Congress, 2008. (United Kingdom, Liverpool,)
- Hodgkinson, J.E., Clark, H.J., Kaplan, R.M., Lake, S.L. and Matthews, J.B., 2008. The role of polymorphisms at beta tubulin isotype 1 codons 167 and 200 in benzimidazole resistance in cyathostomins. *International Journal for Parasitology*, 38(10), 1149-1160.
- Horton, J., 2003. Global anthelmintic chemotherapy programs: learning from history. *Trends in Parasitology*, 19(9), 405-409.
- Howells, L. and Sauer, M.J., 2001. Multi-residue analysis of avermectins and moxidectin by ion-trap LC-MS. *The Analyst*, 126(2), 155-160.
- Hubert, J. and Kerboeuf, D., 1992. A microlarval development assay for the detection of anthelmintic resistance in sheep nematodes. *The Veterinary Record*, 130(20), 442-446.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2019. Banco de dados agregados/SIDRA. Pesquisa da Pecuária Municipal/Efetivo dos rebanhos, por tipo de rebanho, n. 3939. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3939#resultado>. Acesso 15 jan 2020.
- Kaplan, R.M., Goodman, D., Tolliver, S.C. and Lyons, E.T., 1999. Characterization of two β -tubulin genes from *Cylicocyclus nassatus* (Cyathostominae) that correspond to the *Haemonchus contortus* isotype-1 and isotype-2 β -tubulin genes. Proceedings of the 44th Annual Mtg Am. (Association Veterinary. Parasitologists, New Orleans), 81.
- Kaplan, R.M., 2002. Anthelmintic resistance in nematodes of horses. *Veterinary Research*, 33(5), 491-507.
- Kaplan, R.M., 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology*, 20(10), 477-481.
- Kaplan, R.M., 2008. Biological considerations in evaluating drug efficacy and resistance in equine strongyle parasites using fecal egg count data. In: Proceedings International Equine Parasite Drug Resistance Workshop. (University of Copenhagen, Denmark)-14-15.
- Kass, I.S., Wang, C.C., Walrond, J.P. and Stretton, A.O., 1980. Avermectin B1a, a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in *Ascaris*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 77(10), 6211-6215.
- Kaufmann, J., 1996. Parasites of Horses and Donkeys. In: Parasitic infections of domestic animals a diagnostic manual. Basel. Birkhauser, 209-218.

- Kolk, J.H. and Kroeze, E.J.B., 2013. Infectious Diseases of the horse, Diagnosis, pathology, management and public health. (Manson Publishing, London), 236-252.
- Kwa, M.S.G., Veenstra, J.G. and Roos, M.H., 1994. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 63(2), 299-303.
- Kwa, M.S.G., Veenstra, J.G., Dijk, M.V. and Roos, M.H., 1995. Beta-tubulin genes from the parasitic nematode *Haemonchus contortus* modulate drug resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Journal Molecular Biology*, 246(4), 500-510.
- Kuzmina, T.A. and Kharchenko, V.O., 2008. Anthelmintic resistance in cyathostomins of brood horses in Ukraine and influence of anthelmintic treatments on strongylid community structure. *Veterinary Parasitology*, 154(3-4), 277-288.
- Lacey, E., 1988. The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *International Journal for Parasitology*, 18(7), 885-936.
- Lacey, E. and Gill, J.H., 1994. Biochemistry of benzimidazole resistance. *Acta Tropica*, 56(2-3), 245-262.
- Lagaggio, V.R.A., Jorge, L.L., Vinícius Oliveira, V., Flores, M.L. and Silva, J.H., 2007. Achados de Formas Parasitárias em Camas de Equinos Santa Maria-RS/Brasil. *Parasite Forms in Equine Beds*. https://www.agrolink.com.br/saudeanimal/artigo/achados-de-formas-parasitarias-em-camas-de-equinos---santa-maria---rs-brasil_68797.html. Acesso 15 jan. 2020.
- Lake, S.L., Matthews, J.B., Kaplan, R.M. and Hodgkinson, J.E., 2009. Determination of genomic DNA sequences for beta-tubulin isotype 1 from multiple species of cyathostomin and detection of resistance alleles in third-stage larvae from horses with naturally acquired infections. *Parasites & Vectors*, 2, 6.
- Lara, D.M., 2003. Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Corpoica Ciencia y Tecnología Agropecuaria*, 4(1), 55-71.
- Leathwick, D.M., Miller, C.M., Atkinson, D.S., Haack, N.A., Alexander, R.A., Oliver, A.M., Waghorn, T.S., Potter, J.F. and Sutherland, I.A. 2006. Drenching adult ewes: implications of anthelmintic treatments pre-and postlambing on the development of anthelmintic resistance. *New Zealand Veterinary Journal*, 54(6), 297-304.
- Levecke, B., Dobson, R.J., Speybroeck, N., Vercruyse, J. and Charlier, J., 2012. Novel insights in the faecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against gastrointestinal nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 188(3-4), 391-396.
- Lichtenfels, J.R., Kharchenko, V.A., Krecek, R.C., Gibbons, L.M., 1998. An annotated checklist, by genus and species, of 93 species level names for 51 recognized species of small strongyles (Nematoda: Strongyloidea: Cyathostominae) of horses, asses and zebras of the world. *Veterinary Parasitology*, 79(1), 65-79.

- Lichtenfels, J.R., 2008. Identification Keys to strongylid nematode parasites of equids. Preface. *Veterinary Parasitology*, 156(1-2), 1-3.
- Lichtenfels, J.R., Kharchenko, V.A. and Dvojnos, G.M., 2008. Illustrated identification keys to strongylid parasites (Strongylidae: Nematoda) of horses, zebras and asses (Equidae). *Veterinary Parasitology*, 156(1-2), 4-161.
- Lifschitz, A., Virkel, G., Imperiale, F., Pis, A. and Lanusse, C., 2002. Fármacos endectocidas: avermectinas y milbemicinas. In: Botana, L.M., Landoni, F., Matín-Jiménez, T., (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. (McGraw-Hill Interamericana, Madrid, España), 545-558.
- Lima, R.A.S., Shiota, R. e Barros, G.S.C., 2006. Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalos, (CEPEA-ESALQ-USP, Piracicaba)
- Lima, R.A.S. e Cintra, A.G., 2016. Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio do Cavalos, (MAPA, Brasília-DF)
- Lins, J.G.G., Duarte, A.L.L., Ferreira, T.A., Nascimento, A.C., Nascimento, P.P. and Silva, W.I., 2018. Eficácia de anti-helmínticos no controle de parasitas gastrintestinais de ovinos no Alto Sertão da Paraíba, Brasil. *Revista Principia Divulgação Científica e Tecnológica do IFPB*, 43, 128-139.
- Loon, G.V., Deprez, P., Muylle, E. and Sustronck, B., 1995. Larval cyathostomiasis as a cause of death in two regularly dewormed horses. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 42, 301-306.
- Love, S., Mair, T.S. and Hillyer, M.H., 1992. Chronic diarrhoea in adult horses: a review of 51 referred cases. *The Veterinary Record*, 130(11), 217-219.
- Love, S., 2003. Treatment and prevention of intestinal parasite-associated disease. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 19(3), 791-806.
- Lyons, E.T., Tolliver, S. C., Drudge, J. H., Stamper, S., Swerczek, T. W. and Granstrom, D. E. A., 1996. Study (1977-1992) of population dynamics of endoparasites featuring benzimidazole resistant small strongyles (Population S) in Shetland ponies. *Veterinary Parasitology*, 66(1-2), 75-86.
- Lyons, E., Tolliver, S. and Drudge, J., 1999. Historical perspective of cyathostomes: prevalence, treatment and control programs. *Veterinary Parasitology*, 85(2-3), 97-111.
- Lubega, G.W. and Prichard, R.K., 1990. Specific interaction of benzimidazole anthelmintics with tubulin: high-affinity binding and benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 38(2), 221-232.
- Lubega, G.W. and Prichard, R.K., 1991. Beta-tubulin and benzimidazole resistance in the sheep nematode *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 47(1), 129-137.

- Matthews, J.B., Hodgkinson, J.E., Dowdall, S.M.J. and Proudman, C.J., 2004. Recent developments in research into the Cyathostominae and Anoplocephala perfoliata. *Veterinary Research*, 35(4), 371-381.
- Maddison, J.E., Page, S.W. and Church, D.B., 2010. *Farmacologia clínica de pequenos animais*. 2 ed. (Elsevier, Rio de Janeiro)
- Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA). 2016. *Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalo no Brasil*. (Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil, Brasília-DF)
- Martin, P.J., Anderson, N. and Jarrett, R.G., 1989. Detecting benzimidazole resistance with faecal egg count reduction tests and in vitro assays. *Australian Veterinary Journal*, 66(8), 236-240.
- Martin, R.J., 1997. Modes of action of anthelmintic drugs. *Veterinary Journal*, 154(1), 11-34.
- Martínez-Valladares, M., Famularo, M.R., Fernández-Pato N., Cordero-Pérez C., Castañón-Ordóñez L. and Rojo-Vázquez, F.A., 2012. Characterization of a multidrug resistant *Teladorsagia circumcincta* isolate from Spain. *Veterinary Research*, 110(5), 2083-2087.
- Martínez-Valladares, M., Martínez-Pérez, J.M., Robles-Pérez, D., Cordero-Pérez, C., Famularo, M.R., Fernández-Pato, N., Castañón-Ordóñez, L. and Rojo-Vázquez, F.A., 2013. The present status of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematode infections of sheep in the northwest of Spain by in vivo and in vitro techniques. *Veterinary Parasitology*, 191(1-2), 177-181.
- Martins, I.V.F., Pereira, M.J.S., Grisi, L. and Scott, F.B., 2005. Seasonal abundance of equine strongyles (Nematoda: Strongylidae) in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Veterinary Medicine, Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 57(1)-43-47.
- Martins, M.S.S. and Martins, I.V.F., 2019. Padronização do teste de eclodibilidade de ovos: diagnóstico in vitro da resistência ao albendazol em nematoides gastrintestinais, *Iniciação Científica CESUMAR*, 21(2), 125-130.
- Matthews, J.B., Dowdall, S.M.J., Baudena, M.A., Klei, T.R. and Kaplan, R.M., Samson-Himmelstjerna, G., Drögemüller, M. and Schnieder, T., 2004. Equine cyathostomins. *Veterinary Parasitology*, 125, 203-220.
- Matthews J.B., Hodgkinson J.E., Dowdall S.M. J. and Proudman C.J., 2004. Recent developments in research into the Cyathostominae and Anoplocephala perfoliata. *Veterinary Research*, 35, 371-381.
- Matthews, J.B., McArthur, C., Robinson, A. and Jackson, F., 2012. The in vitro diagnosis of anthelmintic resistance in cyathostomins. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 25-31.
- Mccraw, B.M. and Slocombe, J.O., 1978. *Strongylus edentatus*: development and lesions from ten weeks postinfection to patency. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary*, 42(3), 340-356.

- Miller, C.M., Waghorn, T.S., Leathwick, D.M. and Gilmour, M.L., 2006. How repeatable is a faecal egg count reduction test? *New Zealand Veterinary Journal*, 54(6), 323-328.
- Molento, M.B., 2005. Resistência parasitária em helmintos de eqüinos e propostas de manejo. *Ciência Rural*, 35(6), 1469-1477.
- Molento, M.B., Antunes, J., Bentes, R.N. and Coles, G.C., 2008. Anthelmintic resistant nematodes in Brazilian horses. *The Veterinary Record*, 162(12), 384-385.
- Murphy, D., Keane, M.P., Chandler, K.J. and Goulding, R., 1997. Cyathostome-associated disease in the horse: investigation and management of four cases. *Equine Veterinary Education*, 9(5), 247-252.
- Nascimento, A.C.R., Marchesan, A.L., Xavier, B.L., Faria, F.R., Almeida, K.M. e Sato, M.O., 2008. Ocorrência de nematoides em equídeos na região norte do estado do Tocantins, Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 17(1), 178-181.
- Nielsen, M.K. and Kaplan, R.M., 2008. Evidence-based equine parasitology: It ain't the 60s anymore. *Proceedings des 36èmes journées annuelles de l'Association des Vétérinaires Équins Français (Reims, France)*, 10-14.
<http://www.ivis.org/proceedings/avef/2008/session2/1.pdf>. Accessed 15 Jan 2020.
- Nielsen, M.K., 2012 Sustainable equine parasite control: perspectives and research needs. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 32-44.
- Nielsen, M.K. and Lyons, E.T., 2017. Encysted cyathostomin larvae in foals—progression of stages and the effect of seasonality. *Veterinary Parasitology*, 236, 108-112.
- Nogales, E., 2000. Structural insights into microtubule function. *Annual Review of Biochemistry*, 69, 277-302.
- Ogbourne, C.P., 1978. Pathogenesis of cyathostome (*Trichonema*) infections of the horse. A review. In: *Commonwealth Institute of Helminthology*, St. Albans, Herts, UK. (Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, Slough)
- Ogbourne, C.P. and Duncan, J.L., 1985. *Strongylus vulgaris* in the horse: its biology and veterinary importance. 2. ed. Slough: Commonwealth Institute of Parasitology (Miscellaneous publication, 9), 68.
- Pape, M., Samson-Himmelstjerna, G.V. and Schnieder, T., 1999. Characterisation of the beta-tubulin gene of *Cylicocyclus nassatus*. *International Journal for Parasitology*, 29(12), 1941-1947.
- Peregrine, A.S., Molento, M.B., Kaplan, R.M. and Nielsen, M.K., 2014. Anthelmintic resistance in important parasites of horses: does it really matter? *Veterinary Parasitology*, 201(1-2), 1-8.
- Picinin, L.C.A., Cerqueira, M.M.O.P., Vargas, E.A., Lana, A.M.Q., Toaldo, I.M. and Bordignon-Luiz, M.T., 2013. Influence of climate conditions on aflatoxin M1 contamination in raw milk from Minas Gerais State, Brazil. *Food Control*, 31(2), 419-424.

- Poynter, D. and Hughes, D.L., 1958. Phenothiazine and piperazine, an efficient anthelmintic mixture for horses. *Veterinary Record*, 70(50), 1183-1188.
- Prichard, R., 2001. Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. *Trends in Parasitology*, 17(9), 445-453.
- Prichard, R., Ménez, C. and Lespine, A., 2012. Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. *International Journal for Parasitology: drugs and Drug Resistance*, 2, 134-153.
- Proudman, C. J. and Matthews, J.B., 2000. Control of intestinal parasites in horses. *InPractice*, 22(2), 90-97.
- Rehbein, S., Martin, V. and Renate, W., 2013. Prevalence, intensity and seasonality of gastrointestinal parasites in abattoir horses in Germany. *Parasitology Research, Berlin*, 112(1), 407-413.
- Reinemeyer, C.R., 2009. Diagnosis and control of anthelmintic-resistant *Parascaris equorum*. *Parasites & Vectors*, 2(2), 1-8.
- Reinemeyer, C.R. and Nielsen, M.K., 2013. *Handbook of equine parasite control*, (Wiley-Blackwell, West Sussex)
- Reinemeyer, C.R., Prado, J.C., Andersen, U.V., Nielsen, M.K., Schrickler, B. and Kennedy, T., 2014. Effects of daily pyrantel tartrate on strongylid population dynamics and performance parameters of young horses repeatedly infected with cyathostomins and *Strongylus vulgaris*. *Veterinary Parasitology*, 204(3-4), 229-237.
- Reinemeyer, C.R., Smith, S.A., Gabel, A.A. and Herd, R.P., 1984. The prevalence and intensity of internal parasites in horses in the U.S.A. *Veterinary Parasitology*, 15(1), 75-83.
- Rendle, D., 2014. Targeting endoparasite control in mares and foals. *Veterinary Times*, 17-19.
- Rinaldi, L., Coles, G.C., Maurelli, M.P., Musella, V. and Cringoli, G., 2011. Calibration and diagnostic accuracy of simple flotation, McMaster and FLOTAC for parasite egg counts in sheep. *Veterinary Parasitology*, 177(3-4), 345-352.
- Robertson, S.J. and Martin, R.J., 1993. Levamisole-activated single-channel currents from muscle of the nematode parasite *Ascaris suum*. *British Journal of Pharmacology*, 108, 170-178.
- Rubensam, G., 2010. Determinação dos resíduos de avermectinas e milbemicinas em leite bovino por cromatografia líquida e detecção por fluorescência e espectrometria de massas, (Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul)
- Vieira, E.R., Rezende, A.S.C., Lana, A.M.Q., Barcelos, K.M.C., Santiago, J.M., Lage, J., Fonseca, M.G. and Bergmann, J.A.G., 2015. Caracterização da equideocultura no estado de Minas Gerais. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 67(1), 319-323.

- Von Samson-Himmelstjerna, G., Harder, A., Pape, M., and Schneider, T., 2001. Novel small strongyles (Cyathostominae) beta-tubulin sequences. *Parasitology Research*, 87, 122-125.
- Samson-Himmelstjerna, G.Von., 2006. Molecular diagnosis of anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 136(2), 99-107.
- Samson-Himmelstjerna, G.Von., Blackhall, W., 2005. Will technology provide solutions for drug resistance in veterinary helminths?. *Veterinary Parasitology*, 132(3-4), 223-239.
- Samson-Himmelstjerna, G.Von., Blackhall, W.J., McCarthy J.S. and Skuce, P.J., 2007. Single nucleotide polymorphism (SNP) markers for benzimidazole resistance in veterinary nematodes. *Parasitology*, 134(8), 1077-1086.
- Sangster, N. C., 1999. Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes: will it occur with the avermectin/milbemycins? *Veterinary Parasitology*, 85(2-3), 189-201.
- Sangster, N.C., 2003. A practical approach to anthelmintic resistance. *Equine Veterinary Journal*, 35(3), 218-219.
- Silva, R.H.P., 2019. Controle de helmintoses em potros Mangalarga Marchador criados extensivamente no Norte de Minas Gerais, (Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais)
- Silvestre, A. and Cabaret, J., 2002. Mutation in position 167 of isotype 1 betatubulin gene of Trichostrongylid nematodes: role in benzimidazole resistance? *Molecular and Biochemical Parasitology*, 120(2), 297-300.
- Soulsby, E.J.L., 1965. Textbook of veterinary clinical parasitology. v. 1. Helminths. (Blackwell Scientific Publications, Oxford)
- Spinosa, H.S., Gorniak, S.L. and Bernardi, M.M., 2017. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 6. ed. (Guanabara Koogan, Rio de Janeiro)
- Stratford, C.H., McGorum, B.C., Pickles, K.J. and Matthews, J.B., 2011. An update on cyathostomins: anthelmintic resistance and diagnostic tools. *Equine Veterinary Journal*, Supplement, 43, 133-139.
- Sumano, L.H. and Ocampo, C.L., 2006. Farmacología Veterinaria. 3. ed. (MacGraw-Hill Interamericana, México)
- Symons, L.E.A., 1985. Anorexia: occurrence, pathophysiology and possible causes in parasitic infections. *Advances in Parasitology*, 24, 103-133.
- Tada, Y., Fujitani, T. and Yoneyama, M., 1996. Subchronic toxicity of thiabendazole (TBZ) in ICR mice. *Food and Chemical Toxicology*, 34(8), 709-716.
- Tavassoli, M., Dalir-Naghadeh, B. and Esmaeili-Sani, S., 2010. Prevalence of gastrointestinal parasites in working horses. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 13(2), 319-324.

- Taylor, M.A., 1990. A larval development test for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of sheep. *Research in Veterinary Science*, 49(2), 198-202.
- Taylor M.A., Hunt K.R. and Goodyear, K.L., 2002. Anthelmintic resistance detection methods. *Veterinary Parasitology*, 103(3), 183-194.
- Torrano, C., 2003. Mode of action and resistance mechanisms of moxidectin and macrocyclic lactones. In: *International Seminar in Animal Parasitology*. Merida Anais, 5.
- Traversa, D., Iorio, R., Klei, T.R., Kharchenko, V.A., Gawor, J., Otranto, D. and Sparagano, O.A. E., 2007. New method for Simultaneous species-specific identification of equine strongyles (nematoda, strongylida) by reverse line blot hybridization. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(9), 2937-2942.
- Traversa, D., Kuzmina, T., Kharchenko, V.A., Iorio, R., Klei, T.R., and Otranto, D., 2008. Haplotypic variability within the mitochondrial gene encoding for the cytochrome c oxidase 1 (cox1) of *Cylicocycclus nassatus* (Nematoda, Strongylida): Evidence for an affiliation between parasitic populations and domestic and wild equid hosts. *Veterinary Parasitology*, 156(3-4), 241-247.
- Traversa, D., Iorio, R., Otranto, D., Giangaspero, A., Milillo, P., and Klei, T.R., 2009. Species-specific identification of equine cyathostomes resistant to fenbendazole and susceptible to oxibendazole and moxidectin by macroarray probing. *Experimental Parasitology*, 121(1), 92-95.
- Valdez, R.A., Dipietro, J.A., Paul, A.J., Lock, T.F., Hungerford, L.L., and Todd, K. S., 1995. Controlled efficacy study of the bioequivalence of Strongid® C and generic pyrantel tartrate in horses. *Veterinary Parasitology*, 60(1-2), 83-102.
- Várady, M., Cernanská, D. and Corba, J., 2006. Use of two in vitro methods for the detection of anthelmintic resistant nematode parasites on Slovak sheep farms. *Veterinary Parasitology*, 135(3-4), 325-331.
- Vieira, E.R., Rezende, A.S.C., Lana, A.M.Q., Barcelos, K.M.C., Santiago, J.M., Lage, J., Fonseca, M.G. and Bergmann, J.A.G., 2015. Caracterização da equideocultura no estado de Minas Gerais. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 67(1), 319-323.
- Fog, P., Vigre, H. and Nielsen, M.K., 2011. Strongyle egg counts in Standardbred trotters: Are they associated with race performance? *Equine Veterinary Journal*, 43(39), 89-92.
- Von Samson-Himmelstjerna, G., 2012. Anthelmintic resistance in equine parasites-detection, potential clinical relevance and implications for control. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 2-8.
- Uhlinger, C.A. and Kristula, M., 1992. Effects of alternation of drug classes on the development of oxibendazole resistance in a herd of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201(1), 51-55.
- Urquhart, G.M., Armour, J., Duncan, J.L., Dunn, A.M. and Jennings, F.W., 1998. *Parasitologia Veterinária*. (Guanabara Koogan, Rio de Janeiro)

Urquharth, G.M., Armour, J., Duncan, J.L., Dunn, A.M. and Jennings, F.W., 2007. *Parasitologia Veterinária*. 2. ed. (Guanabara Koogan, Rio de Janeiro)

Waller, P.J., 1997. Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 72(3-4), 391-405.

Wolstenholme, A.J., Fairweather, I., Prichard, R., Von Samson-Himmelstjerna, G. and Sangster, N.C., 2004. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology*, 20(10), 469-476.

Wood, I.B., Amaral, N.K., Bairden, K., Duncan, J.L., Kassai, T., Malone Jr, J.B., Pankavich, J.A., Reinecke, K.R., Slocombe, O. and Taylor, S.M., 1995. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Veterinary Parasitology*, 58(3), 181-213.

Young, K.E., Garza, V., Snowden, K., Dobson, R.J., Powell, D. and Craig, T.M., 1999. Parasite diversity and anthelmintic resistance in two herds of horses. *Veterinary Parasitology*, 85(2-3), 205-214.

4 CAPÍTULO I - Eficácia de anti-helmínticos em strongilídeos de equídeos na região semiárida de Minas Gerais

Efficacy of anthelmintics in strongyloid of equines in the semiarid region of Minas Gerais

Resumo

Objetivou-se analisar a eficácia dos anti-helmínticos: closantel, fenbendazol, ivermectina e abamectina em equídeos localizados na região semiárida de Minas Gerais. O estudo foi realizado em 24 haras localizados na região do semiárido mineiro em equídeos de diferentes faixas etárias, infectados naturalmente por nematoides gastrintestinais. No dia -3 realizou-se a contagem de OPG em 752 equídeos, no dia 0 os animais foram submetidos aos seguintes tratamentos, considerando o peso corporal: closantel solução oral (20 mg/kg), pasta contendo fenbendazol (7,5 mg/kg), pasta contendo ivermectina (200mcg/kg), pasta contendo abamectina (200mcg /kg). Após 14 dias da administração dos anti-helmínticos, foram coletadas as fezes para análise das contagens de OPG. O teste de redução da contagem de ovos nas fezes (TRCOF) foi realizado em 569 equídeos. Os dados foram analisados com o pacote “*eggCounts 2.3*” no *RStudio*, usando um modelo Bayesiano com design pareado. O tratamento com closantel apresentou resistência anti-helmíntica confirmada em 100% dos haras, enquanto o tratamento com fenbendazol apresentou eficácia adequada de 58,5%, ivermectina e a abamectina obtiveram uma eficácia adequada 77,3% e 69,6% respectivamente. Foi detectada nos haras resistência múltipla aos anti-helmínticos. O controle de nematoides gastrintestinais apenas com a utilização de fármacos mostrou-se falho, sendo necessário estabelecer um controle parasitário integrado de forma que preserve a eficácia dos anti-helmínticos disponíveis comercialmente e retarde o desenvolvimento da resistência parasitária.

Palavras-chave: Controle parasitário. Pequenos estrôngilos. Resistência anti-helmíntica. TRCOF.

Abstract

The aim of this work is to analyse the anthelmintic efficacy of closantel, fenbendazole, ivermectin and abamectin anthelmintics in equines naturally infected on the region of semiarid in the state of Minas Gerais. This study has been realized on 24 yards on the semiarid Minas Gerais region in equines with different ages. On -3 day has been done the FEC in 752 equines, on 0 day the animals was submitted to the following treatments in an oral form, taking into account the healthy weight: Closantel oral solution (20 mg/kg), paste containing fenbendazole (7.5 mg/kg), paste containing ivermectin (200 mcg/kg) and paste containing abamectin (200 mcg/kg). After 14 days of anthelmintics administration, the faeces were collected to analyse of FEC. The faecal egg count reduction test (FECRT) was realized in 569 equines. The data has been analysed with “eggCounts 2.3” package, on RStudio software using Bayesian model with paired design. The treatment with Closantel shows confirmed anthelmintic resistance on 100% of yards, while the treatment with fenbendazole shows 58,5% of proper efficacy, ivermectin and abamectin obtained a proper efficacy of 77,3% and 69,6% respectively. The multiple resistances to three classes of anthelmintics were identified. The control of these parasites only with these drugs shows to be flawed, been necessary to establish an integrated parasite control in a way that the efficacy of anthelmintic available commercially is preserved and parasite resistance will be retarded.

Keywords: Parasite control. Small strongylides. Anthelmintic resistance. FECRT.

4.1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o estado de Minas Gerais tem tido tanto seu desenvolvimento social e econômico ligado à atividade equestre, sendo considerado um pólo de importantes criatórios de equídeos do país (Vieira, 2015). O Brasil é o quarto país com maior população de equídeos, com cerca de 5.751.798 animais, com o estado de Minas Gerais possuindo 874.513 cabeças de animais, de forma que 30% dos rebanhos do Brasil encontram-se na região Norte de Minas Gerais (IBGE, 2019). A região é um importante pólo da Equideocultura no Brasil, pois concentra o maior número de criatórios de equídeos, possivelmente por ser um importante pólo da bovinocultura de corte do estado (Silva, 2019).

A região Norte de Minas Gerais possui o clima semiárido, o qual apresenta índices pluviométricos que pode variar de 200 a 800 mm ao ano, a vegetação apresenta caducidade das folhas, sendo denominada como “mata seca”, “mata branca” ou cinzenta (Cruz, 2018). O semiárido corresponde a 61% do território do Norte de Minas, totalizando 85 municípios, abrangendo uma área de 102,6 mil km² (IBGE, 2019). O norte de Minas Gerais possui rica base de recursos naturais assentada em três biomas característicos do Nordeste brasileiro: caatinga, cerrado e mata atlântica, sendo a maior parte localizada no bioma cerrado (41,6%), ocupando uma área de 87,7 mil km², predominando no centro e parte oeste da região (Coelho, 2016). A Baixa precipitação, altas temperaturas e regimes de chuvas irregulares são características marcantes dos norte mineiros, que registram secas frequentes ao longo da história do Brasil (Cruz, 2018).

As infecções parasitárias representam perdas econômicas significativas na criação dos equídeos, acometendo-os tanto de forma direta, devido às doenças clínicas, e de forma indireta, por meio da perda de condições físicas e desempenho (Barrett et al., 2004). Isso ocorre pelas formas de criação dos equídeos que favorecem a grande incidência de infecções parasitárias já nas primeiras semanas de vida, uma vez que o contingente parasitário é vasto e compreende várias famílias /gêneros distintos (Molento, 2005). Os ciatostomíneos, ou pequenos estrôngilos, são os parasitos mais prevalentes e abundantes em equídeos (Kuzmina et al., 2016). As táticas de controle tradicionais são baseadas na aplicação de três principais classes de anti-helmínticos, atualmente representadas por: lactonas macrocíclicas, pirimidinas e imidazotiazóis e o grupo do benzimidazóis (Samson-Himmelstjern, 2012).

Em todo o mundo, a resistência anti-helmíntica dos ciatostomíneos é amplamente relatada (Peregrine et al., 2014). A situação de resistência parasitária é preocupante e de grande importância em países como Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil, onde são evidenciados os maiores níveis de resistência anti-helmíntica do mundo (Lara, 2003). No Brasil foram registrados casos de resistência às três classes de anti-helmínticos, o que pode ser em decorrência do maior período para contaminação, bem como das condições climáticas, que favorecem a proliferação dos helmintos nematoides (Molento et al., 2008).

Não se encontrou trabalho sobre resistência de estrongilídeos ao closantel e às lactonas macrocíclicas (abamectina e ivermectina), bem como casos de resistência múltipla em equídeos na região Semiárida no Norte de Minas Gerais. Diante do exposto, objetivou-se analisar a eficácia de quatro fármacos anti-helmínticos em equídeos naturalmente infectados por estrongilídeos na região Semiárida de Minas Gerais.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Área de estudo e seleção dos animais

A eficácia anti-helmíntica foi avaliada em equídeos naturalmente infectados por estrongilídeos gastrintestinais. O estudo foi realizado em 24 haras localizados na região Norte do estado de Minas Gerais, nos municípios de Catuti (dois haras), latitude 15° 21' 23" S, longitude 42° 57' 46" W; Claro dos Poções (um), latitude 16° 58' 24" S, longitude 44° 16' 02" W; Espinosa (três), latitude 14° 54' 22" S, longitude 42° 48' 40" W, Gameleiras (dois), latitude 15° 04' 42" S, longitude 43° 07' 20" W; Jaíba (um), latitude 15° 20' 14" S, longitude 43° 41' 09" W; Janaúba (nove), latitude 15° 48' 13" S, longitude 43° 19' 03" W; Mato Verde (três), latitude 15° 23' 50" S, longitude 42° 52' 08" W; Montes Claros (três), latitude 16° 44' 13" S, longitude 43° 51' 53" W, pertencentes ao território do Norte de Minas Gerais. Conforme a classificação de Köppen-Geiger: Aw, o clima é tropical com estação seca, considerado região semiárida do Estado de Minas Gerais, Brasil (**Fig. 09**), abrangendo um território de 425 km² de extensão. O total de equinos nessa área é de 19.905 (IBGE 2019) e, desse total, 3,8% foram analisados no estudo.

A escolha dos animais baseou-se em três critérios: anuência do produtor, rebanho maior que 12 animais e ausência de tratamento anti-helmíntico por pelo menos 60 dias (**Fig. 10**).

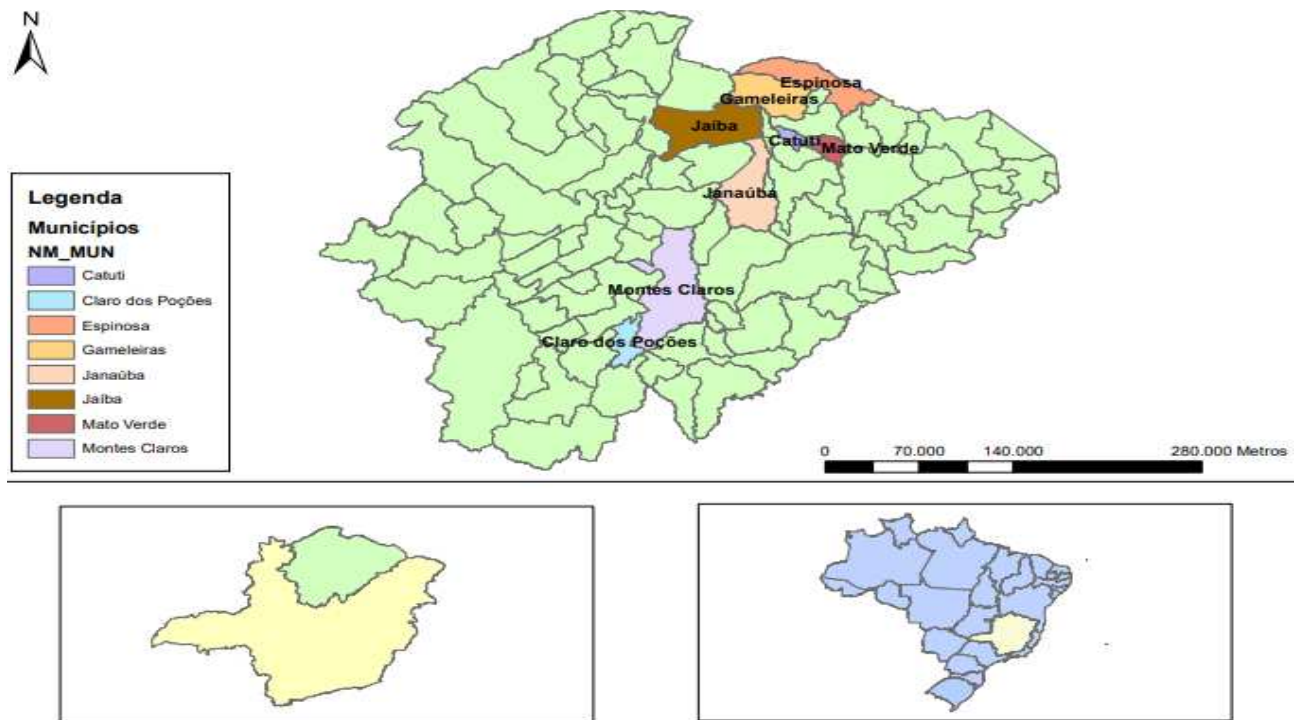


Fig. 09 Mapa das cidades onde estão localizados os haras estudados



Fig. 10 Imagem de alguns dos equídeos utilizados durante o estudo

4.2.2 Grupos experimentais e exame coproparasitológico

Foram coletados individualmente fezes de 752 equídeos, direto da ampola retal, três dias antes (-3) da administração dos anti-helmínticos. Desse total de animais, realizaram-se as contagens de ovos por gramas de fezes (OPG), utilizando a técnica de McMaster

modificada (Ueno e Gonçalves, 1998). Somente animais que apresentaram contagens de OPG maior ou igual a 150 foram utilizados para avaliação da eficácia dos anti-helmínticos totalizando 569 equídeos.

No dia caracterizado como zero durante esse estudo foram utilizados os seguintes anti-helmínticos: salicilanilidas (closantel), benzimidazóis (fenbendazol) e lactona macrocíclica (ivermectina e abamectina). As doses de anti-helmínticos foram administradas de forma oral, considerando o peso corporal e seguindo as recomendações do fabricante (dia zero): Closantel (20 mg/kg, Diantel® HIPRA), Fenbendazol (7,5 mg/kg, Provermin® pasta – INDUBRAS), Ivermectina (200mcg/kg, Ivermic Equinos® MICROSULES), Abamectina (200mcg/kg, Animax® Gel Agener União).

Após 14 dias da administração dos anti-helmínticos utilizados nos equídeos nesse estudo, foram coletadas as fezes dos animais para análise das contagens de OPG.

4.2.3 Análise estatística e interpretação dos dados coletados

As contagens de OPG nos períodos pré e pós-tratamentos à administração dos anti-helmínticos foram utilizadas para a estimativa da redução da contagem de ovos nas fezes (TRCOF). Os dados foram analisados com o pacote “eggCounts 2.3” no RStudio, usando um modelo Bayesiano com design pareado (Torgerson et al., 2014; R Core Team, 2018). A situação da resistência anti-helmíntica foi interpretada baseado nas diretrizes WAAVP (*World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*) sobre resistência anti-helmíntica, considerando também o limite de confiança inferior de 95% (LCI95) (Coles et al. 1992). Os grupos foram classificados como:

Eficaz:

TRCOF maior ou igual que 95% e o LCI95 maior ou igual que 90%.

Resistência anti-helmíntica confirmada:

TRCOF menor que 95% e o LCI95 menor que 90%.

Inconclusivo:

Nenhum dos critérios acima foi cumprido.

4.3 RESULTADOS

A análise das contagens de OPG fora realizada inicialmente em um total de 752 equídeos, divididos em 24 haras (N=24). Deste total, o TRCOF foi realizado em 569 equídeos (**Tabela 1**).

Avaliando-se a Ivermectina, pode-se observar que sua eficácia foi detectada em 77,3% dos haras (**Tabela 02**). Já em 22,7% dos haras, o medicamento teve resistência anti-helmíntica confirmada. A Abamectina apresentou eficácia em 69,6% dos haras. Em 26,1% dos haras, a resistência anti-helmíntica foi confirmada e em 4,3% dos haras, o medicamento teve resultado inconclusivo.

Em 100% dos haras, o Closantel apresentou resistência anti-helmíntica confirmada. (**Tabela 3**). O Fenbendazol apresentou eficácia adequada em 45,8% dos haras e resistência anti-helmíntica confirmada em 54,2%. Observando-se os dados das **Tabelas 2 e 3**, nota-se que em 25% dos haras foram detectados casos de resistência múltipla.

Tabela 1 Número de haras com eficácia adequada (EFA), resistência anti-helmíntica confirmada (RAC) ou inconclusiva (INC) para Closantel, Fenbendazol, Ivermectina, Abamectina. Número de haras (N haras) e de animais (N animais) para os anti-helmínticos testados

Anti-helmíntico	N haras	N animais	Situação		
			EFA	RAC	INC
Ivermectina	22	142	17	5	0
Abamectina	23	146	16	6	1
Closantel	22	133	0	22	0
Fenbendazol	24	148	11	13	0

Tabela 2 Média aritmética (Ma) das contagens de ovos fecais (OPG) antes (Pré) e depois (Pós) da administração de Ivermectina e Abamectina em cada grupo de equídeos (N equídeo) dos haras. Eficácia (%) do anti-helmíntico e os limites de confiança inferior (LCI95) e superior (LCS95)

Haras	Anti-helmíntico	Nº equídeo	OPG Pré Ma (Min-Max)	OPG Pós Ma (Min-Max)	Eficácia			Situação
					%	LCI95	LCS95	
1	Ivermectina	6	592 (150-1200)	17 (0-100)	96,90	93,46	98,62	EFA
	Abamectina	6	575 (150-1100)	392 (0-2300)	65,56	33,75	82,81	RAC
2	Ivermectina	6	592 (150-1450)	17 (0-50)	98,77	95,36	99,73	EFA
	Abamectina	6	225 (150-350)	25 (0-100)	91,72	78,37	96,70	RAC
3	Ivermectina	9	967 (250-2250)	0 (0-0)	99,99	99,69	100	EFA
	Abamectina	10	900 (200-1800)	0 (0-0)	100	99,79	100	EFA
4	Ivermectina	6	650 (150-1800)	67 (50-150)	77,60	59,07	87,26	RAC
	Abamectina	5	1110 (200-3250)	90 (50-150)	76,00	55,74	87,82	RAC
5	Ivermectina	5	460 (150-1000)	40 (0-100)	88,10	72,04	95,31	RAC
	Abamectina	6	650 (150-2050)	0 (0-0)	99,99	99,55	100	EFA
6	Ivermectina	-	-	-	-	-	-	-
	Abamectina	5	440 (150-850)	0 (0-0)	100	98,92	100	RAC
7	Ivermectina	5	250 (150-450)	0 (0-0)	99,93	97,95	100	EFA
	Abamectina	5	280 (150-450)	0 (0-0)	100	98,26	100	EFA
8	Ivermectina	5	1290 (400-2900)	0 (0-0)	100	99,75	100	EFA
	Abamectina	6	783 (150-2900)	0 (0-0)	99,97	99,10	100	EFA
9	Ivermectina	9	550 (150-1150)	6 (0-50)	99,26	96,96	99,89	EFA
	Abamectina	9	578 (150-2250)	22 (0-100)	98,06	94,41	99,11	EFA
10	Ivermectina	6	2158 (500-3850)	8 (0-50)	99,91	99,37	100	EFA
	Abamectina	6	517 (200-850)	0 (0-0)	99,99	99,31	100	EFA
11	Ivermectina	-	-	-	-	-	-	-
	Abamectina	-	-	-	-	-	-	-
12	Ivermectina	6	425 (200-700)	0 (0-0)	100	99,02	100	EFA
	Abamectina	6	808 (350-1300)	0 (0-0)	100	99,56	100	EFA
13	Ivermectina	6	1508 (150-3600)	0 (0-0)	100	99,90	100	EFA
	Abamectina	6	2192 (1800-2500)	0 (0-0)	100	99,81	100	EFA
14	Ivermectina	8	925 (300-1950)	0 (0-0)	100	99,75	100	EFA
	Abamectina	6	1750 (650-5000)	92 (0-550)	95,32	90,03	98,05	EFA
15	Ivermectina	6	800 (250-2250)	0 (0-0)	99,97	98,78	100	EFA
	Abamectina	6	825 (300-1850)	0 (0-0)	100	99,57	100	EFA
16	Ivermectina	6	517 (200-1100)	92 (0-550)	89,33	73,93	94,74	RAC
	Abamectina	6	433 (250-850)	42 (0-200)	88,04	74,30	93,86	RAC
17	Ivermectina	6	1225 (450-2700)	0 (0-0)	100	99,86	100	EFA
	Abamectina	6	983 (150-2900)	8 (0-50)	99,34	98,40	99,74	EFA
18	Ivermectina	6	2183 (200-4700)	17 (0-100)	99,02	97,79	99,59	EFA
	Abamectina	7	1729 (200-4500)	29 (0-200)	98,17	96,40	99,05	EFA
19	Ivermectina	7	493 (150-850)	50 (0-350)	93,04	86,96	96,83	RAC
	Abamectina	6	217 (150-350)	8 (0-50)	95,87	84,47	99,26	INC
20	Ivermectina	6	783 (150-2200)	0 (0-0)	100	99,72	100	EFA
	Abamectina	6	725 (150-2050)	8 (0-50)	97,70	95,02	99,07	EFA
21	Ivermectina	9	2300 (900-3800)	11 (0-100)	99,62	99,20	99,88	EFA
	Abamectina	8	2325 (1150-5700)	0 (0-0)	100	99,89	100	EFA
22	Ivermectina	7	679 (200-1350)	7 (0-50)	99,97	99,32	100	EFA
	Abamectina	7	1329 (200-2350)	14 (0-100)	99,67	98,29	100	EFA
23	Ivermectina	6	1525 (200-4750)	17 (0-100)	99,98	99,06	100	EFA
	Abamectina	6	1092 (250-2200)	8 (0-50)	99,57	98,56	99,93	EFA
24	Ivermectina	6	542 (150-1250)	33 (0-100)	89,42	77,85	84,33	RAC
	Abamectina	6	600 (200-1500)	125 (0-550)	59,64	29,36	73,87	RAC

O status de resistência anti-helmíntica (Situação): eficácia adequada (EFA), resistência anti-helmíntica confirmada (RAC) ou inconclusiva (INC).

Tabela 3 Média aritmética (Ma) das contagens de ovos fecais (OPG) antes (Pré) e depois (pós) da administração de Closantel e Fenbendazol em cada grupo de equídeos (N equídeo) dos haras. Eficácia (%) do anti-helmíntico e os limites de confiança inferior (LCI95) e superior (LCS95)

Haras	Anti-helmíntico	Nº Equídeo	OPG Pre Ma (Min-Max)	OPG Pós Ma (Min-Max)	Eficácia			Situação
					%	LCI95	LCS95	
1	Closantel	6	500 (150-900)	550 (0-1550)	26,29	9,18	51,74	RAC
	Fenbendazol	6	583 (150-1450)	17 (0-50)	96,74	90,79	98,70	EFA
2	Closantel	6	808 (150-1900)	542 (300-900)	25,85	9,21	52,63	RAC
	Fenbendazol	6	242 (150-400)	8 (0-50)	98,39	94,02	99,74	EFA
3	Closantel	-	-	-	-	-	-	-
	Fenbendazol	9	917 (150-2300)	0 (0-0)	100	99,79	100	EFA
4	Closantel	5	1770 (400-5400)	540 (50-1250)	40,80	12,53	61,38	RAC
	Fenbendazol	5	1770 (150-5250)	90 (0-350)	76,80	50,14	86,90	RAC
5	Closantel	5	770 (150-1750)	580 (0-1250)	19,92	9,44	55,20	RAC
	Fenbendazol	5	720 (300-1850)	50 (0-150)	95,75	90,30	98,04	EFA
6	Closantel	-	-	-	-	-	-	-
	Fenbendazol	5	570 (150-1100)	70 (0-200)	77,89	56,04	87,19	RAC
7	Closantel	6	600 (150-2650)	500 (150-1700)	18,82	8,76	43,21	RAC
	Fenbendazol	6	633 (150-1800)	108 (0-350)	77,15	59,19	88,09	RAC
8	Closantel	5	770 (150-2000)	680 (0-1600)	29,88	11,78	58,49	RAC
	Fenbendazol	5	1170 (600-2100)	180 (50-300)	86,22	73,15	93,19	RAC
9	Closantel	8	588 (200-1800)	444 (100-1450)	32,81	10,83	51,99	RAC
	Fenbendazol	6	533 (150-1850)	83 (0-400)	93,53	79,30	97,95	RAC
10	Closantel	7	1057 (150-2000)	864 (0-3950)	15,63	8,42	36,89	RAC
	Fenbendazol	6	2150 (1200-3600)	50 (0-100)	97,39	94,51	98,54	EFA
11	Closantel	6	508 (150-900)	300 (50-1050)	48,00	17,10	69,22	RAC
	Fenbendazol	6	358 (150-600)	75 (0-300)	87,09	74,91	92,82	RAC
12	Closantel	6	742 (350-1050)	700 (400-950)	19,09	8,29	41,36	RAC
	Fenbendazol	6	617 (400-900)	8 (0-50)	99,08	96,74	99,79	EFA
13	Closantel	6	1575 (400-2300)	1475 (150-2150)	21,04	9,09	45,25	RAC
	Fenbendazol	6	383 (150-800)	92 (0-450)	80,42	62,84	89,59	RAC
14	Closantel	6	1142 (200-5100)	1108 (0-3100)	16,91	8,75	40,62	RAC
	Fenbendazol	8	919 (200-2050)	6 (0-50)	98,07	96,16	99,22	EFA
15	Closantel	6	600 (200-1100)	208 (0-450)	72,31	53,68	86,39	RAC
	Fenbendazol	6	883 (300-1650)	17 (0-50)	98,47	95,60	99,41	EFA
16	Closantel	6	292 (150-800)	708 (0-2500)	44,33	18,29	83,36	RAC
	Fenbendazol	6	500 (150-1050)	33 (0-100)	92,96	85,57	96,84	RAC
17	Closantel	5	1060 (150-2650)	730 (50-1950)	45,91	17,70	71,14	RAC
	Fenbendazol	5	1590 (200-4650)	100 (0-450)	90,92	81,97	95,28	RAC
18	Closantel	7	1843 (200-5300)	1243 (0-3800)	14,88	7,90	36,29	RAC
	Fenbendazol	6	1667 (300-3900)	200 (0-500)	71,12	46,36	82,81	RAC
19	Closantel	6	608 (150-1650)	558 (100-1400)	19,80	8,91	41,75	RAC
	Fenbendazol	6	700 (150-1550)	0 (0-0)	99,99	99,92	100	EFA
20	Closantel	6	883 (150-2050)	292 (0-550)	57,56	29,62	75,11	RAC
	Fenbendazol	7	443 (150-1150)	57 (0-300)	73,54	52,54	83,72	RAC
21	Closantel	7	1936 (200-3450)	543 (100-1300)	62,81	37,16	76,91	RAC
	Fenbendazol	9	2133 (450-5600)	89 (0-400)	92,27	87,92	95,41	RAC
22	Closantel	6	1250 (450-3000)	293 (100-550)	74,51	60,94	84,19	RAC
	Fenbendazol	6	1258 (650-2200)	8 (0-50)	99,99	99,42	100	EFA
23	Closantel	6	1075 (200-2350)	367 (0-600)	69,71	47,22	84,23	RAC
	Fenbendazol	6	1292 (150-2550)	25 (0-100)	98,34	96,14	99,38	EFA
24	Closantel	6	750 (350-1300)	1117 (350-3200)	19,90	10,07	50,61	RAC
	Fenbendazol	6	642 (250-1700)	425 (0-1100)	19,90	9,23	46,58	RAC

O status de resistência anti-helmíntica (Situação): eficácia adequada (EFA), resistência anti-helmíntica confirmada (RAC) ou inconclusiva (INC)

4.4 DISCUSSÃO

O presente trabalho constitui um estudo que avaliou a resistência anti-helmíntica em strongilídeos de equídeos presentes em haras localizados na região semiárida de Minas Gerais. De acordo com Nielsen (2012) nas últimas décadas, os pequenos estrôngilos são os helmintos mais prevalentes em equídeos.

As lactonas macrocíclicas são consideradas um dos grupos químicos mais modernos, sendo vistas como a principal classe anti-helmíntica empregada no tratamento de helmintoses. A ivermectina desencadeia o influxo de cloro que, ao hiperpolarizar o neurônio, ocasiona a paralisia nos helmintos.

Os resultados obtidos no presente estudo são contrários ao encontrados por outros pesquisadores, que apontaram para a eficácia das lactonas macrocíclicas contra os ciatostomíneos em várias partes do mundo (Kaplan, 2002; Slocombe et al., 2008). Borges et al. (2010) obtiveram o mesmo valor de eficácia na administração de ivermectina em equinos de três propriedades do município de Douradina-PR. Duarte et al. (2008) em um estudo realizado no controle de verminose em equinos no Norte de Minas Gerais, obteve eficácia de 98,6% por meio da associação entre a ivermectina e pamoato de pirantel.

Embora haja eficácia adequada no uso das lactonas, em 22,7% dos haras onde foram administrada a ivermectina e em 26,1% a abamectina, os animais apresentaram resistência as mesmas como forma de tratamento. No Brasil, a resistência dos ciatostomíneos às lactonas macrocíclicas foi descrita por Molento et al. (2008), que avaliaram abamectina 2%, ivermectina 1,8% e 2%, moxidectina 2% em equídeos, observando eficácia de 84%, 5%, 65% e 16%, respectivamente. Os resultados obtidos indicam que as lactonas macrocíclicas apresentaram eficácia variável no tratamento da helmintose em equídeos nos haras analisados.

Deve-se ter atenção quanto à resistência dos ciatostomíneos à ivermectina no Brasil (Molento et al., 2008) e no mundo (Trawford et al., 2005; Traversa et al., 2009), por isso o TRCOF sempre deve ser realizado. No caso de resistência parasitária, o anti-helmíntico deve ser trocado por outro, com mecanismo de ação diferente (Silva, 2019).

Os resultados relacionados ao fenbendazol concordam com aqueles presentes na literatura, onde a resistência dos strongilídeos ao fármaco (54,2% dos haras onde o fármaco foi administrado) supera os ambientes onde o mesmo apresentou eficácia adequada no controle da helmintose (45,8% dos haras onde o anti-helmíntico foi utilizado).

A resistência parasitária do gênero *Strongyloides* aos benzimidazóis foi observada em vários países como a Inglaterra, Canadá e Brasil (São José dos Pinhais – Paraná) (Slocombe et al., 2008; Lester et al., 2013; Vera, 2014). No Chile, Von Samson-Himmelstjerna et al. (2002) relataram resistência em três propriedades testadas (Valdivia, Riñihue e Frutillar) com fenbendazol usando R-EPG com uma eficácia média de 27%, 26,5% e 83,9% respectivamente.

A resistência ao fenbendazol também foi diagnosticada por Molento et al. (2008) e Canever et al. (2013) nos estados do Paraná, Minas Gerais, (municípios de Inconfidentes e Inhaúma) São Paulo e Rio de Janeiro, comprovando que a resistência aos benzimidazóis é presente no Brasil. Pereira et al. (1994) observaram eficácia de 44,6%, 0% e 20,1% para mebendazol e de 94,4%, 88,4% e 0% para oxibendazol em equinos em três propriedades rurais no município de Londrina, PR. Este processo de resistência aos benzimidazóis é controlado por um gene e o processo de seleção é rápido, com a mutação de um único aminoácido no gene da beta-tubulina em equídeos (Molento, 2005).

A identificação da resistência parasitária ao Closantel não era esperada, pois a base química não era utilizada nas propriedades estudadas. O closantel é uma salicilanilida que apresenta o mecanismo de ação com potente ação desacopladora da fosforilação oxidativa da mitocôndria e exerce seu efeito sobre os parasitas através de sua capacidade de interferir com a síntese de ATP pela mitocôndria do parasita (Michiels et al. 1987), o que provoca alteração na ultraestrutura dos parasitos hematófagos, levando a edemas e desprendimento do tegumento e gastrodermais, o que pode ser devido a atividade do ciclo de Krebs ser restrita a camada externa do parasito (Swan, 1999).

A resistência anti-helmíntica confirmada está de acordo com os resultados encontrados por Borges et al. 2010, que utilizaram o tratamento com closantel, solução oral (10mg/kg) em equinos sem raça definida, de diferentes faixas etárias e portadores de nematodiose gastrintrestinal. Os autores identificaram uma reduzida margem de segurança clínica, o que torna seu uso pouco comum para o tratamento em equídeos.

Os resultados obtidos neste estudo apontam a resistência dos estrongilídeos aos três grupos de fármacos utilizados, sendo este o primeiro caso de resistência múltipla identificada na região semiárida do Estado de Minas Gerais. Segundo Cezar et al. (2010), este fato pode ter ocorrido devido a utilização de grupos químicos que possuem mecanismos de ação diferentes causarem pressão de seleção nos nematoides. Estudos demonstram que

algumas populações de ciatostomíneos são portadores de resistência a múltiplas drogas (Peregrine et al., 2014; Flores et al., 2020).

Assim, pode-se concluir que é necessário estabelecer um controle parasitário integrado de forma que a eficácia dos anti-helmínticos disponíveis comercialmente seja preservada e o desenvolvimento da resistência parasitária seja retardado.

4.5 REFERÊNCIAS

- Barrett, E.J., Farlam, J. and Proudman, C.J., 2004. Field trial of the efficacy of a combination of ivermectin and praziquantel in horses infected with roundworms and tapeworms. *The Veterinary Record*, 154(11), 323-325.
- Borges, A.F., Nakamura, A.Y., Almeida, G.D. and Cadamuro, V.H.A., 2010. Eficácia de formulações anti-helmínticas comerciais em equinos no município de Douradina, Paraná. *Ciência Animal Brasileira*, 11(3), 618-622.
- Canaver, R.J., Braga, P.R., Boeckh, A., Grycajuck, M., Bier, D., and Molento, M.B., 2013. Lack of *Cyathostom* sp. reduction after anthelmintic treatment in horses in Brazil. *Veterinary Parasitology*, 194(1), 35-39.
- Cezar, A.S, Toscan, G., Camillo, G., Sangioni, L.A., Ribas, H.O., and Vogel, F.S.F., 2010. Multiple resistance of gastrointestinal nematodes to nine different drugs in sheep flock in southern Brazil. *Veterinary Parasitology*, 173(1-2), 157-160.
- Coles, G.C., Bauer, C., Borgsteede, F.H., Geerts, S., Klei, T.R., Taylor, M. A. and Waller, P.J., 1992. 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*, 44(1-2), 35-44.
- Cruz, G.C., Ribeiro, E.M. and Galizoni, F.M., 2018. Semiárido, Seca e “Gerais” do Norte de Minas: uma revisão da bibliografia sobre o Alto-Médio São Francisco. *Campo-Território: Revista de Geografia Agrária*, 13(31), 29-56.
- Duarte, E.R., Oliveira, N.J.F., Silveira, J.T., Ribeiro, F.L.A. and Souza, R.M., 2008. Controle de verminose em equinos no norte de Minas Gerais com associação de pamoato de pirantel e ivermectina. *Caatinga, Mossoró-Brasil*, 21(1), 1-4.
- Flores, A.G., Osmari, V., Ramos, F., Marques, C.B., Ramos, D.J., Botton, A.S., Vogel, F.S.F. and Sangioni, L.A., 2020. Multiple resistance in equine cyathostomins: a case study from military establishments in Rio Grande do Sul, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 29(3),1-9.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2019. Banco de dados agregados/SIDRA, 2019. Pesquisa da Pecuária Municipal/Efetivo dos rebanhos, por tipo de rebanho, n, 3939. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3939#resultado>. Acesso em 19 Jan 2020.
- Kaplan, R.M., 2002. Anthelmintic resistance in nematodes of horses. *Veterinary Research*, 33(5), 491-507.
- Kuzmina, T.A., Igor Dzeverin, I. and Kharchenko, V.A., 2016. Strongylids in domestic horses: Influence of horse age, breed and deworming programs on the strongyle parasite community. *Veterinary Parasitology*, 227, 56-63.
- Lara, D.M., 2003. Resistencia a lós antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Corpoica Ciência Tecnologia Agropecuaria*, 4(1), 55-71.

- Lester, H.E., Spanton, J., Stratford, C.H., Bartley, D.J., Morgan, E.R., Hodgkinson, J.E., Coumbe, K., Mair, T., Swan, B., Lemon, G., Cookson, R. and Matthews, J. B. 2013. Anthelmintic efficacy against cyathostomins in horses in Southern England. *Veterinary Parasitology*, 197(1-2), 189-196.
- Lyons, E.T., Tolliver, S.C. and Drudge, J.H., 1999. Historical perspective of cyathostomes: prevalence, treatment and control programs. *Veterinary Parasitology*, 85(2-3), 97-111.
- Michiels, M., Meuldermans, W. and Heykant, J., 1987. The metabolism and fate of closantel (Flukiver) in sheep and cattle. *Drug Metabolism Reviews*, 18(2-3), 235-251.
- Molento, M.B., 2005. Resistência parasitária em helmintos de equinos e propostas de manejo. *Ciência Rural*, 35(6), 1469-1477.
- Molento, M.B., Antunes, J., Bentes, R.N. and Coles, G.C., 2008. Anthelmintic resistant nematodes in Brazilian horses. *The Veterinary Record*, 162(12), 384-385.
- Nielsen, M.K., 2012. Sustainable equine parasite control: perspectives and research needs. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 32-44.
- Peregrine, A.S., Molento, M.B., Kaplan, R.M. and Nielsen, M.K., 2014. Anthelmintic resistance in important parasites of horses: does it really matter?. *Veterinary Parasitology*, 201(1-2), 1-8.
- Pereira, A.B.L., Cavichioli, J.H., Guimarães, J.J.S., Batiston, A., Gusmão, R.A.M., 1994. Eficácia a campo de mebendazole, oxbendazole, pamoato de pirantel e doramecti contra pequenos estrongilídeos (Cyathostominae) de equínos. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 3, 93-97.
- R Core Team., 2018. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>. Accessed 15 Jan 2020.
- Silva, R.H.P., 2019. Controle de helmintoses em potros Mangalarga Marchador criados extensivamente no Norte de Minas Gerais. (Tese de doutorado-Universidade Federal de Minas Gerais)
- Slocombe, J.O.D., Coté, J.F. and Gannes, R.V.G., 2008. The persistence of benzimidazole-resistant cyathostomes on horse farms in Ontario over 10 years and the effectiveness of ivermectin and moxidectin against these resistant strains. *The Canadian Veterinary Journal*, 40(1), 56-60.
- Swan, G.E., 1999. The pharmacology of haloenated salicylanilides and their anthelmintic use in animals. *Journal of the South African Veterinary Association*, 70(2), 61-70.
- Traversa, D., Iorio, R., Otranto, D., Giangaspero, A., Milillo, P. and Klei, T.R., 2009. Species-specific identification of equine cyathostomes resistant to fenbendazole and susceptible to oxbendazole and moxidectin by macroarray probing. *Experimental Parasitology*, 121(1), 92-95.

Trawford, A.F., Burden, F.A. and Hodgkinson, J.E., 2005. Suspected moxidectin resistance in cyathostomes in two donkey herds at the Donkey Sanctuary, UK. Proceedings of the 20th International Conference of the World, (Association for Advancement of Veterinary Parasitology, Christchurch, New Zealand)

Ueno, H., Gonçalves, V.C., 1998. Manual for diagnosis of helminthiasis in ruminants, (Japan International Cooperation Agency, Tokyo)

Vera, J.H.S., 2014. Resistência anti-helmíntica em equinos na Região Oeste do Estado de São Paulo, (Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de São Paulo)

Vieira, E.R., Rezende, A.S.C., Lana, A.M.Q., Barcelos, K.M.C., Santiago, J.M., Lage, J., Fonseca, M. G. and Bergmann, J.A.G., 2015. Caracterização da equideocultura no estado de Minas Gerais. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, 67(1), 319-323.

Von Samson-Himmelstjerna G., 2012. Anthelmintic resistance in equine parasites detection, potential clinical relevance and implications for control. Veterinary Parasitology, 185(1), 2-8.

Wolstenholme, A.J., Fairweather, I., Prichard, R., Von Samson-Himmelstjerna, G. and Sangster, N.C., 2004. Drug resistance in veterinary helminthes. Trends Parasitology, 20(10), 469-476.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência parasitária é considerada importante no atual cenário da equideocultura no Brasil e o problema vem se agravando pela pressão de seleção dos helmintos resistentes aos fármacos encontrados no mercado. Os resultados obtidos neste estudo indicam que a resistência dos estrogilídeos aos fármacos utilizados está instalada. O conhecimento prévio deste fato é importante para os criadores, que muitas vezes, buscam um produto comercial aos quais os parasitas de seu rebanho ainda não apresentam resistência. Dessa forma, o conhecimento gerado pelo estudo poderá indicar uma estratégia, tanto com relação ao tratamento quanto ao medicamento a ser utilizado, visto que o grupo das lactonas macrocíclicas apresentou melhor performance.

Portanto, a realização de práticas simples de manejo em lotes de animais em sistema de confinamento, aliado ao uso racional dos produtos existentes no mercado, pode propiciar um controle eficiente desses parasitos, os quais são traduzidos em lucro para o produtor.