

RESISTÊNCIA A ANTI-HELMÍNTICOS EM OVINOS DA REGIÃO DE LONDRINA – PARANÁ – BRASIL

LUIZ FERNANDO COELHO DA CUNHA FILHO¹
ADEMIR BENEDITO DA LUZ PEREIRA²
MILTON HISSASHI YAMAMURA²

CUNHA FILHO, L.F.C., PEREIRA, A.B.L., YAHAMAMURA, M.H. Resistência a anti-helmínticos em ovinos da região de Londrina – Paraná – Brasil. *Semina: Ci. Agr.*, Londrina, v.19, n.1, p.31-37, mar. 1998.

RESUMO: A helmintose constitui-se em um dos principais problemas sanitários da ovinocultura moderna, sendo a resistência a anti-helmínticos um sério impedimento para o seu controle. Com o objetivo de verificar a resistência frente ao albendazole, ivermectin e moxidectin, na região de Londrina, Paraná, Brasil, foram selecionados 850 animais de 10 propriedades, no período de janeiro a março de 1997. Estes ovinos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, T1- albendazole, T2- ivermectin, T3- moxidectin e T4- controle, e monitorados pelo método de contagem de ovos por grama de fezes para obtenção do índice percentual da redução da média de ovos de nematóides gastrintestinais. Os resultados apresentados demonstraram que a resistência a anti-helmínticos ocorreu em todas as propriedades com percentual de 100, 80 e 20%, respectivamente, para o albendazole, ivermectin e moxidectin. Pela análise das culturas de larvas, observou-se que o *Haemonchus* spp. foi o gênero de nematóide mais freqüente e, possivelmente, o principal responsável pela resistência às drogas utilizadas no experimento.

PALAVRAS - CHAVES: Resistência, ovino, anti-helmíntico, albendazole, ivermectin, moxidectin.

1. INTRODUÇÃO

A ovinocultura com um bilhão de animais no mundo, é hoje um forte ramo da pecuária mundial e brasileira. Economicamente, o Mercado Comum do Cone Sul (MERCOSUL – Brasil, Argentina, Uruguai e Paraguai), revela à ovinocultura um lugar de destaque, com um total aproximado de 83 milhões de exemplares, sendo a terceira atividade pecuária em número de animais, precedida somente da avicultura e bovinocultura enfatiza Severo (1995). Em 1988, o Governo do Estado do Paraná implantou um programa de fomento à ovinocultura, distribuindo aos pequenos e médios produtores, ovelhas importadas do Uruguai e do Rio Grande do Sul, em um total de 400.000 exemplares. A região de Londrina recebeu, desde 1993, 2.600 ovelhas, que foram distribuídas a 102 novos ovinocultores. A implantação deste programa estimulou a ovinocultura paranaense, tornando o Paraná um dos grandes criatórios nacionais (Hiroki, 1997).

As helmintoses são extremamente freqüentes, causando grandes transtornos e prejuízos econômicos à ovinocultura nacional. Pode-se dizer que a helmintose é uma das maiores preocupações da ovinocultura, afirma Pinheiro Junior (1973). Portanto, os parasitas internos constituem, o maior problema sanitário confrontado pelos ovinocultores, e a administração de anti-helmínticos é o método mais utilizado para combatê-los. O Rio Grande do Sul com uma população ovina de nove milhões de cabeças, "depende anualmente cerca de dois milhões de dólares com anti-helmínticos" (Echevarria et al., 1988).

(Morlan et al., 1987) "É muito difícil imaginar uma estratégia de controle que não se complemente com a utilização de anti-helmínticos".

Inúmeras informações de cepas de nematódeos resistentes a anti-helmínticos tem sido relatadas, principalmente 10 graus latitude norte e 30 graus latitude sul. Martin (1988) ratifica esta observação e pondera que "a resistência a anti-helmínticos tem sido observada principalmente nos trópicos, onde predomina o gênero *Haemonchus* e onde o número de gerações e tratamentos são mais abundantes". No Brasil, o primeiro caso de resistência foi verificado no Rio Grande do Sul, por Santos & Franco (1967) apud Echevarria & Pinheiro (1989) e Ueno & Gonçalves (1988), onde estirpes de *H. contortus* foram resistentes ao thiabendazole. Posteriormente, outros relatos foram realizados no Rio Grande do Sul (Amaral, 1985, apud Thomaz Soccol, 1996a; Echevarria & Trindade, 1989; Echevarria et al., 1996), no Ceará (Vieira et al., 1992), em Santa Catarina (Souza et al., 1993) e no Paraná (Thomaz Soccol et al., 1996b).

Apesar da resistência a drogas anti-helmínticas ser um fato crescente e difundido em todo o mundo, no Brasil, especificamente na região de Londrina, Paraná, não existem trabalhos que demonstrem a eficácia dos anti-helmínticos utilizados no controle da verminose ovina. Portanto, não se conhece dados precisos sobre a existência ou não de cepas helmínticas resistentes aos princípios ativos utilizados na região.

O presente trabalho tem por objetivo detectar a ocorrência de resistência a anti-helmínticos em ovinos

¹ Docente Assistente de Parasitologia da UNOESTE – Presidente Prudente - SP

² Docente do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da UEL – Londrina - PR

na região de Londrina, Paraná, bem como identificar os parasitos resistentes.

2. MATERIAL E MÉTODO

Propriedades

Foram utilizadas dez propriedades de ovinocultores da região de Londrina, abrangendo os Municípios de Cambé, Tamarana e o de Londrina e seus Distritos (Lerrovilla, Paiquerê e Irerê), localizados em latitude 23°8'47" a 23°51'16"; longitude 50°52'26" a 51°19'11" (Figura 1); altitude média de 625 metros acima do nível do mar; clima subtropical com chuvas em todas as estações; com solo tipo latossolo roxo e terra roxa estruturada; pluviosidade média anual de 1.611,9 mm

(no período do experimento a pluviosidade foi de 716,7 mm, sendo que a média histórica é de 515,3 mm para o período); umidade relativa do ar com média anual de 71%; temperatura média anual de 20,9°C.

Obedecendo-se aos seguintes critérios de escolha, para a realização do experimento:

- número de animais igual ou superior a 50.
- propriedades que não realizaram, em seus animais, nenhum controle antiparasitário nas oito semanas anteriores ao início do experimento.

Foi realizada uma avaliação prévia, utilizando-se de um questionário próprio, para a obtenção de dados qualificativos e quantitativos das propriedades, incluindo número de animais, atividades das propriedades, manejo e controle sanitário.

Figura 1. Localização geográfica das propriedades, na região de Londrina, Norte do Estado do Paraná.

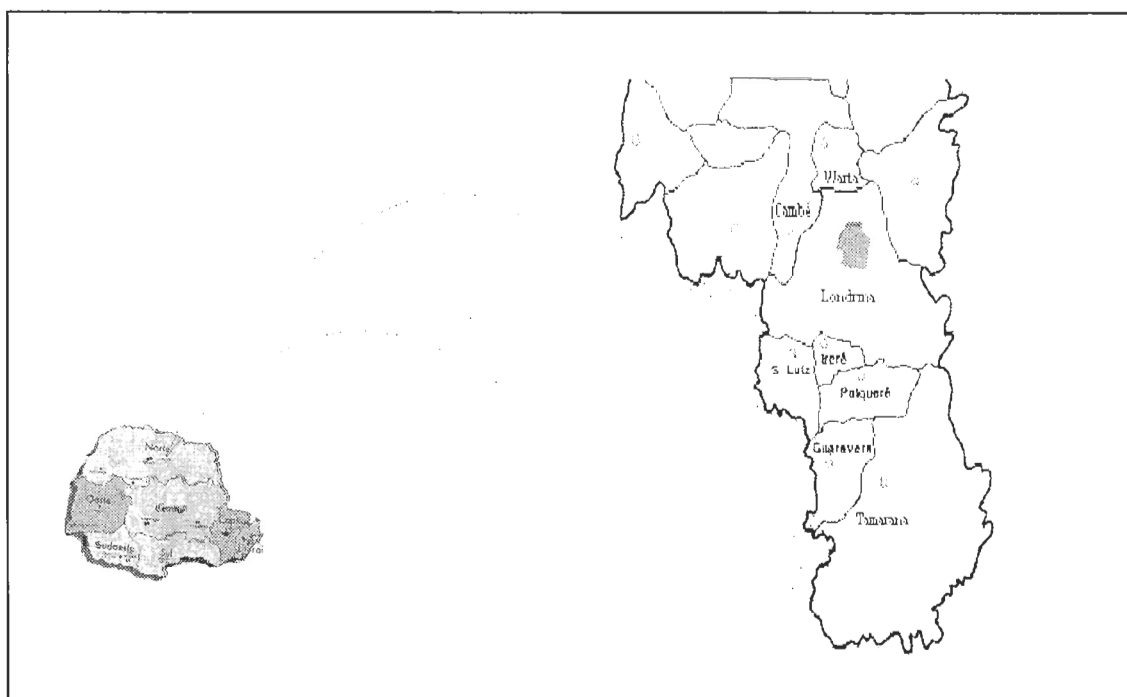


Figura 1.

Animais

O critério para seleção dos animais, incluídos no presente estudo, foi realizado pela contagem de ovos por grama de fezes (opg) igual ou superior a 200 de acordo com Eddi, et al. (1996).

A maioria dos animais utilizados, no presente trabalho, foram provenientes de raças cruzadas (Suffolk, Ille de France, Hampshire Down, Santa Inês e Texel), com predomínio da raça Corriedale, de ambos os

sexos, porém com maior frequência de fêmeas (em torno de 71%). A idade média dos animais foi de 21 meses.

Anti-helmínticos

Foram testados três diferentes princípios ativos, o albendazole, o ivermectin e o moxidectin, sendo que a dosagem e a via de administração seguiram a indicação do fabricante (Tabela 1).

Tabela 1. Princípios ativos, dosagens e vias de aplicação dos anti-helmínticos utilizados no experimento.

Princípio ativo	Dosagem	Via de aplicação
Albendazole*	4,5 mg/Kg p.v.	oral
Ivermectin**	0,2 mg/Kg p.v.	oral
Moxidectin***	0,2 mg/Kg p.v.	sub-cutânea

* Ricobendazole - Lab. Ouro Fino

** Ivomec - Merck Sharp & Dohme

*** Cydectin - Cyanamid

Exames coprológico

O material fecal foi analisado pela técnica de contagem de ovos por grama de fezes (opg), segundo a técnica de Gordon & Whithlock (1939) modificada apud Ueno & Gonçalves (1988).

Utilizou-se a coprocultura para a obtenção de larvas infectantes (L3) de nematódeos gastrointestinais, segundo a técnica descrita por Roberts & O'Sullivan (1950). E adotou-se o critério de identificação preconizado por Bürger & Stoye (1968) apud Santiago (1972).

Estes exames foram realizados no Laboratório de Parasitologia e Moléstias Parasitárias da Central Regional de Diagnóstico em Sanidade Animal (CERDISA), da Universidade Estadual de Londrina.

Desenho experimental

Em cada uma das dez propriedades foram separados 50 animais de forma homogênea, posteriormente numerados com tinta "spray". Realizou-se em seguida a colheita de material fecal, mínimo de cinco gramas ou dez síbalas diretamente da ampola retal para determinação do nível de parasitismo (Coles et al., 1992).

Os animais com opg acima de 200 foram selecionados (mínimo de 28 animais) e, em seguida, divididos em quatro grupos com a aplicação do processo de "randomização", onde um deles era o grupo controle. Este processo permitiu que os animais fossem distribuídos em cada grupo com média de opg muito próximas. O grupo controle, não tratado, foi utilizado para determinar mudanças naturais na contagem de ovos durante o experimento. Por meio de sorteio, cada lote recebeu um tratamento, sendo T1 - albendazole, T2 - ivermectin, T3 - moxidectin e T4 - controle. Os lotes foram identificados com cores diferenciadas, e foi promovida a pesagem individual de cada animal. Logo após, administrou-se a medicação anti-helmíntica conforme o tratamento e este foi considerado o dia "zero" do experimento.

O acompanhamento do experimento foi efetuado com a colheita de fezes no 14º dia após o tratamento, de acordo com Overend et al. (1994). Nesta ocasião foram tratados o grupo controle (T4), bem como os animais que ficaram excluídos do experimento.

Para cada grupo tratado o material fecal restante foi acondicionado em um recipiente adequado e identificado, formando um "pool" para a realização de coprocultura no dia "zero" e 14º após o tratamento, e posterior contagem e identificação, 100 larvas no mínimo, seguindo a preconização de Coles et al. (1992).

Todos os animais foram mantidos sob as mesmas condições durante o experimento, que foi realizado no período de dez de janeiro a dez de março de 1997.

Análise estatística

A média aritmética da contagem de opg antes e depois do tratamento, foi calculada para cada grupo.

Utilizou-se ainda o teste de redução de contagem de ovos por grama de fezes (Faecal Egg Count Reduction Test – FECRT). Este procedimento permitiu estimar a eficácia das diferentes drogas, por comparação da redução da contagem de opg, antes e após tratamento (Taylor & Hunt, 1989). A percentagem do FECR foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $FECR\% = (1 - T2/T1 \times C1/C2) \times 100$, descrita por Boersema & Pandey (1997), onde T e C correspondem as médias aritméticas da contagem de ovos dos grupos tratados e controle. Os números 1 e 2 designam a contagem antes e depois dos tratamentos, respectivamente. A resistência foi considerada presente quando a redução de opg foi inferior à 90% (Wood et al., 1995).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos no inquérito preliminar das propriedades analisadas, observou-se que a maioria das propriedades, em torno de 80%, não realizavam rotação de pastagens e possuíam uma área média oito e meio hectares (média de 2,4 piquetes/propriedade) para o desenvolvimento da atividade ovina. Nenhuma das dez propriedades realizava rotação de atividades na área destinada aos ovinos, como também não dividiam os animais em categorias, ocorrendo o pastoreio de forma conjunta de todos os animais. A totalidade das propriedades já utilizou, ou ainda utiliza, a dosificação mensal do rebanho com anti-helmínticos, ficando a média anual de aplicações em torno de 8,1 (3-12), entretanto 40% aplica anti-helmínticos mensalmente. Estes dados são compatíveis com os obtidos por Echevarria & Pinheiro (1989), que encontraram uma média de 9,1 (6-12) aplicações de anti-helmínticos nos rebanhos estudados.

Os resultados obtidos, fundamentados na percentagem de redução de ovos por grama de fezes, evidenciaram a presença de resistência em todas as dez propriedades (Tabela 2). Dos três princípios ativos testados, o albendazole apresentou o mais baixo nível de redução de opg, e, em algumas propriedades (1, 4, 7, 9), constatou-se um aumento do número de ovos eliminados. O ivermectin também teve um nível de redução de opg insatisfatório, apresentando aumento

do número de ovos eliminados em quatro propriedades (1, 7, 8 e 9), no entanto, em 20% das propriedades (3 e 5) foram obtidos resultados de redução acima de 91% (Tabela 2). Com uma percentagem de redução de opg superior a 90% em oito das dez propriedades, o moxidectin foi o anti-helmíntico que apresentou os resultados mais satisfatórios, sendo constatada uma eficiência de 100% de redução em três propriedades (3, 4 e 6), porém, em duas propriedades (7 e 9), ou seja, 20% apresentaram resistência ao moxidectin (Tabela 2).

Tabela 2. Eficácia do albendazole (ABZ), ivermectin (IVM) e moxidectin (MOX), e o grupo controle (CTR), de acordo com a redução da contagem de ovos nas fezes (FECR%) em 10 rebanhos de ovinos da região de Londrina-PR.

Propriedade Nº	FECR%				R/E
	ABZ	IVM	MOX	CTR	
01	00*	00*	92,9	00*	RRE
02	4,3	68,8	94,1	32,9	RRE
03	61,6	91,1	100	00*	REE
04	00*	70,6	100	33,8	RRE
05	61,7	97,8	93,8	00*	REE
06	55,8	80,6	100	00*	RRE
07	00*	00*	5,4	00*	RRR
08	77,3	00*	93,7	33,3	RRE
09	00*	00*	00*	22	RRR
10	47,2	4,9	90,1	12,8	RRE

* Os princípios ativos para os quais foi observado um aumento de OPG, foram considerados com eficiência igual a zero.

** R de resistente.

** E de eficaz.

Os resultados da coprocultura demonstraram que o *Haemonchus* tem sido o gênero predominante e, portanto, o que apresentou maior resistência aos anti-helmínticos testados. Larvas dos gêneros *Strongyloides* e *Trichostrongylus* apareceram em seguida, porém, com menor incidência (22,26% e 5,93%, respectivamente), destacando resistência maior frente ao moxidectin. Foram constatadas a presença de larvas dos gêneros *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum* e *Ostertagia* em pequenos e esporádicos níveis (Tabela 3).

Tabela 3. Percentagem média de resistência de nematódeos, identificados através das larvas de 3º estágio, obtidas da coprocultura após tratamento com albendazole (ABZ), ivermectin (IVM), moxidectin (MOX) e controle (CTR) em 10 rebanhos de ovinos na região de Londrina-PR

Larvas de nematódeos	Percentual de resistência			
	ABZ	IVM	MOX	CTR
<i>Haemonchus</i> spp	74	78,3	56,8	72,3
<i>Strongyloides</i> spp	17,4	16,6	32,8	12,4
<i>Trichostrongylus</i> spp	6,5	1,4	9,9	10,5
<i>Oesophagostomum</i> spp	0,3	0,6	0	0,3
<i>Ostertagia</i> spp	0,2	0	0	0,2
<i>Bunostomum</i> spp	1,3	2,0	0,5	2,0
<i>Cooperia</i> spp	0,3	1,1	0	2,3

Verificou-se, ainda, resistência aos benzimidazóis, albendazole, em todas as propriedades analisadas. Este resultado é comparável com os dados obtidos por Echevarria et al. (1996), que encontraram 89,6% de propriedades no Estado do Rio Grande do Sul com a presença da resistência a benzimidazóis e Thomaz Soccol et al. (1996a), registraram resistência aos benzimidazóis em 100% das propriedades analisadas, em diversas regiões do Estado do Paraná.

Trabalhos realizados por diversos autores em outros países, como no Zimbábue (Boersema & Pandey, 1997); no Uruguai (Nari et al., 1996); no Paraguai (Maciel et al., 1996); na Índia (Kumar & Yadav, 1994); na Austrália (Overend et al., 1994); na Nova Zelândia (McKenna, 1994); nos Estados Unidos (Uhlinger et al., 1992); na Inglaterra (Hong et al., 1992), confirmaram que, em todas as propriedades estudadas, detectou-se uma alta percentagem de parasitos resistentes aos benzimidazóis. Entretanto, Morales et al. (1989), na Venezuela, afirma que o albendazole, na dose de 7,5 mg/Kg p.v./via oral, determinou uma redução no número de ovos por grama de fezes, na ordem de 95%, não encontrando resistência frente ao anti-helmíntico administrado. Estes mesmos autores utilizaram uma dose maior do princípio ativo, o que poderia influenciar os resultados, todavia, Thomaz Soccol et al. (1996a), no Brasil, observaram 100% de resistência aos benzimidazóis no Estado do Paraná, utilizando 10 mg/Kg p.v. de albendazole.

O ivermectin obteve eficiência acima de 90% somente em duas propriedades, estabelecendo, portanto, a existência de uma alta resistência ao princípio ativo. Resultados semelhantes foram obtidos por Thomaz Soccol et al. (1996a), com eficácia ao ivermectin em somente 10% das propriedades analisadas, em algumas regiões do Estado do Paraná. No entanto, no Estado do Rio Grande do Sul, Echevarria et al. (1996) registraram 87,4% de eficiência. Outros autores, como Uhlinger et al. (1992) nos Estados Unidos; Eddi et al. (1996) na Argentina; Nari et al. (1996) no Uruguai; Overend et al. (1994) na Austrália; McKenna (1994) na Nova Zelândia, detectaram haver baixa incidência de resistência, ou não haver resistência ao ivermectin. Contudo, Maciel et al. (1996) registraram, no Paraguai, 47% de propriedades com resistência ao ivermectin.

A facilidade de administração, o relativo baixo custo, a grande variedade de marcas presentes no mercado, porém com o mesmo princípio ativo, tornaram os benzimidazóis o grupo químico de anti-helmínticos mais utilizados pelos produtores, e especificamente o albendazole, favorecendo o surgimento do fenômeno da resistência, pois muitos produtores trocam a marca e não o princípio ativo Waller (1992). Contudo, a preconização de programas supressivos de administração de anti-helmínticos, com aplicações de 30 em 30 dias, foram os maiores responsáveis pelo aparecimento da resistência não só ao albendazole bem como ao ivermectin. Prichard (1990) afirma que, quando os anti-helmínticos são utilizados

freqüentemente, ocorre uma rápida seleção de parasitas resistentes e é este um dos principais fatores para o desenvolvimento do fenômeno de resistência. Urquhart et al. (1990) ratifica que o uso freqüente de anti-helmínticos, sobretudo os que possuem o mesmo modo de ação, está associado à resistência, principalmente em regiões geográficas onde predomina o gênero *Haemonchus*.

Alguns autores discorrem sobre a possibilidade de "importação" ou aquisição de resistência, quando da compra de animais. Este fato configura pertinente quanto ao albendazole, pois justamente os animais adquiridos pelo governo paranaense, junto ao Rio Grande do Sul e Uruguai, onde existem cepas de helmintos altamente resistentes aos benzimidazóis constatadas por Echevarria et al. (1996) e Nari et al. (1996) respectivamente, são os que apresentaram maiores problemas de verminose. Porém, a resistência ao ivermectin provavelmente não foi adquirida através da aquisição dos animais, pois tanto o Rio Grande do Sul, quanto o Uruguai revelam, de acordo com diversos autores, baixa ou nenhuma incidência de resistência ao ivermectin, portanto, a resistência se desenvolveu, possivelmente, devido ao uso indiscriminado do produto.

O moxidectin apresentou eficiência média de 95,5% em oito propriedades analisadas, contudo, detectou-se resistência ao produto em duas propriedades. Estes dados vêm confirmar a observação da existência de genes pré-disponíveis para resistência, como encontrou Thomaz Soccol et al. (1996b) em 5% dos rebanhos estudados e Souza et al. (1997) que encontrou resistência em 30,8% dos rebanhos paranaense estudados. Estes dados se contrapõem aos encontrados por Pankavich et al. (1992), que detectaram a redução de 100% na contagem do número de ovos, utilizando o moxidectin, frente a cepas de *H. contortus* resistentes ao ivermectin.

Kerboeuf et al. (1995) reportaram que o moxidectin é 100% eficaz contra cepas de nematódeos resistentes aos benzimidazóis, resultados semelhantes encontraram Uriate et al. (1994). "Entretanto o desenvolvimento de resistência a uma droga, poderá conferir resistência a outras drogas com modo de ação semelhante" (Prichard, 1997).

Shoop et al. (1995) fazem referência à resistência recíproca entre as avermectinas e a milbemicina (moxidectin), pois estas drogas possuem o mesmo mecanismo de ação anti-helmíntica.

É importante destacar que as duas propriedades que apresentaram parasitos resistentes ao moxidectin foram a Fazenda Escola e o Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, que possuem características peculiares, e que apresentam uma alta lotação (30 cabeças/ hectare) e grande rotatividade de animais, o que promove uma enorme reinfestação e disseminação de parasitos. Todavia, já não se utilizam

mais o tratamento dos animais com programas supressivos, o que conduz à possibilidade do desenvolvimento mais rápido da resistência, uma vez que há poucos meses estas propriedades citadas utilizam o moxidectin, ocorrer devido a resistência cruzada com outras lactonas macrocíclicas de última geração.

Bauer & Conranths (1994) trabalharam experimentalmente utilizando uma grande variedade de gêneros de nematódeos, incluindo o *Strongyloides*, e observaram que o moxidectin foi 100% eficaz contra adultos de *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* e *Cooperia* e a larva de quinto estágio de *Oesophagostomum*, no entanto observaram que somente 76% de eficácia contra adultos de *Strongyloides*. Em outra experiência, em ovinos, ele foi altamente eficaz contra baixo nível de infecção por *Strongyloides* quando administrado oralmente, mas ineficaz quando administrado subcutaneamente detectaram Oosthuizen et al. (1993) apud Bauer & Conraths (1994). Os resultados destes trabalhos justificam o aparecimento de *Strongyloides* (32,8 %) nas culturas pós tratamento com o moxidectin.

O sistema de criação e manejo dos animais que propicia uma alta reinfestação, ou seja, animais que estão expostos continuamente às larvas dos parasitos e, principalmente, a utilização de um programa supressivo de anti-helmínticos (30 em 30 dias), impondo uma alta pressão de seleção de parasitas resistentes, são os fatores apontados para o surgimento da resistência a anti-helmínticos. Porém, a introdução de cepas resistentes, através da compra de animais, e a resistência cruzada entre drogas de mesmo mecanismo de ação devem ser consideradas.

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste experimento permitem afirmar que os rebanhos de ovinos da região de Londrina, no Estado do Paraná, apresentam parasitos com elevada resistência aos anti-helmínticos albendazole e ivermectin, e começam a apresentar o mesmo fenômeno a uma lactona macrocíclica de última geração, o moxidectin. O nematódeo mais incidente e, portanto, o mais importante a se combater é o do gênero *Haemonchus*.

Este panorama é preocupante, pois leva à crença de que, no Estado do Paraná, bem como em outras regiões onde a ovinocultura está se desenvolvendo, como o Sul do Mato Grosso do Sul, Sudoeste do Estado de São Paulo, Planalto Catarinense e outras, a resistência a anti-helmínticos caminha a passos largos, o que pode acarretar a inviabilização da atividade ovina, num exíguo prazo, se não ocorrer mudanças no procedimento de controle da helmintos ovina.

ABSTRACT: Helminthosis is one of the main sanitary problems of modern sheep raising whereas the resistance to anthelmintic is a severe impediment for its control. With the objective of verifying the phenomenon in relation to albendazole, ivermectin and moxidectin in the region of Londrina, Paraná, Brazil, 850 animals from 10 properties were selected, from January to March 1997. These animals were distributed in four randomic groups, T1-albendazole, T2-ivermectin, T3-moxidectin and T4-control, and were monitored by the method of counting eggs by each gram of faeces in order to obtain the percentage of reduction in the average of gastrointestinal nematode's eggs. The results showed that anthelmintic resistance occurred in all properties with percentages of 100, 80 and 20% for albendazole, ivermectin and moxidectin, respectively. Through the analysis of larvae's culture it was observed that *Haemonchus spp.* was the most frequent type of nematodes and, probably, the major reason for the resistance to the drugs used in the experiment.

KEY WORDS: resistance, sheep, anthelmintic, albendazole, ivermectin, moxidectin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAUER, C., CONRATHS, F.J. Comparative efficacy of moxidectin and mebendazole againsts gastrointestinal nematodes in experimentally infected lambs *Vet. Rec.* v.135, p.136-138, 1994.
- BOERSEMA, J. H., PANDEY, V. S. Anthelmintic resistance of trichostrongylids in sheep in the highveld of Zimbabwe. *Vet. Parasitol.*, v.68, p.383-388, 1997.
- COLES, G. C., BAUER, C., BORGSTEEDE, F. H. M., et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology : methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.*, v.44, p.35-44, 1992.
- ECHEVARRIA, F. A. M., PINHEIRO, A. Avaliação de resistência anti-helmíntica em rebanhos de ovinos no município de Bagé-RS. *Pesq. Vet. Bras.*, v.9, n.3/4, p.69-71, 1989.
- ECHEVARRIA, F. A. M., TRINDADE, G. N. P. Anthelmintic resistance by *Haemonchus contortus* to ivermectin in Brazil: a preliminary report. *Vet. Rec.*, v.124, p.147-148, 1989.
- ECHEVARRIA, F. A. M., PINHEIRO, A. C., CORRÊA, M. B. C. Alternativas para o controle da verminose ovina no Rio Grande do Sul. *Comunicado Técnico do Centro Nacional de Pesquisa de Ovinos da EMBRAPA*, n. 8, p.1-6, 1988.
- ECHEVARRIA, F., BORBA, M. F. S., PINHEIRO, A. C. et al. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Brazil. *Vet. Parasitol.*, v.62, p.199-206, 1996.
- EDDI, C., CARACOSTANGOLO, J., PEÑA, M., et al. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Argentina. *Vet. Parasitol.*, v.62, p.189-197, 1996.
- HIROKI, P. *Ovinocultura Paranaense* (Comunicação Pessoal-EMATER/SEAB - PR), 1997.
- HONG, C., HUNT, K. R., HARRIS, T. J. et al. A survey of benzimidazole resistant nematodes in sheep in three counties of southern England. *Vet. Rec.*, v.131, p.5-7, 1992.
- KERBOEUF, D., HUBET, J., CARDINAUD, B., et al. Efficacy of oral moxidectin against benzimidazole-resistant isolates of gastrointestinal nematodes in sheep. *Vet. Rec.*, v.136, p.16-17, 1995.
- KUMAR, R., YADAV, C. L. Prevalence of febendazole resistance in ovine nematodes in north west India. *Trop. Anim. Hlth. Prod.*, v.26, p.230-234, 1994.
- MACIEL, S., GIMENEZ, A. M., GAONA, C., et al. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Paraguay. *Vet. Parasitol.*, v.62, p.207-212, 1996.
- MARTIN, W. B. *Enfermedades de la Oveja*. Zaragoza: Acribia, 1988. 275p.
- McKENNA, P.B. The occurrence of anthelmintic-resistant sheep nematodes in the southern North Island of New Zealand. *New Zeland Vet. J.*, v.42, p.151-152, 1994.
- MORALES, G., PINO, L.A., CALLES, Y. et al. Eficacia antihelmíntica del albendazole en ovinos y caprinos infestados en condiciones naturales. *Rev. Fac. Ciênc. Vet.*, v.36, n.1-4, p.53-62, 1989.
- MORLÁN, J. B., DEL CAMPO, A. D., MARI, J. J. *Enfermedades de los Lanares*. Montevideo: Hemisfério Sur, 1987. t. 1, 43p.
- NARI, A., SALLES, J., GIL, A. et al. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Uruguay. *Vet. Parasitol.*, v.62, p.213-222, 1996.
- OVEREND, D. J., PHILLIPS, M. L., POULTON, A. L. et al. Anthelmintic resistance in Australian sheep nematode populations. *Aust. Vet. J.*, v.71, p.117, 1994.
- PANKAVICH, J. A., BERGER, H., SIMKINS, K. L. Efficacy of moxidectin, nemadectin and ivermectin against an ivermectin-resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Rec.*, v.130, p.241-243, 1992.
- PINHEIRO JUNIOR, G. C. *Ovinos no Brasil*. 4.ed. Belo Horizonte: Itatiaia, 1973. 98 p.
- PRICHARD, R. K. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Int. J. Parasitol.*, v.20, n.4, p.515-523, 1990.
- PRICHARD, R. K. How do anthelmintic drugs work? *Vet. J.*, v.154, p.5-7, 1997.
- ROBERTS, F. H. S., O'SULLIVAN, P. J. Methods for eggs counts and larval cultures for Strongyles infesting the gastro-intestinal tract of cattle. *Aust. J. Agric. Res.*, v.1, p.99-103, 1950.

- SANTIAGO, M. A. M. Identificação das Larvas dos Nematódeos Parasitas dos Ruminantes. [s.i.] : Johnson & Johnson, 1972. p.3-17.
- SEVERO, J. E. V. A avaliação no Mercosul. *Rev. Conselho Fed. Med. Vet.*, v.1, n.1., p.36,1995.
- SHOOP, W. L., MROZIK, H., FISHER, M. H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.*, v.59, p.139-156, 1995.
- SOUZA, A. P., BELLATO, V., RAMOS, C. J. Resistência de *Haemonchus contortus* ao Ivermectin e ao Albendazole em Santa Catarina. In: SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 7., 1993, Londrina. *Anais...*, Londrina, 1993. p. H21.
- SOUZA, F. P., SOCCOL, V. T., CASTRO, E. A., et al. Contribuição para o estudo da resistência de helmintos gastrointestinais de ovinos (*Ovis aries*) aos anti-helmínticos, no estado do Paraná. In: *Seminário de Parasitologia Veterinária dos Países do Mercosul*, 1., Itapema, 1997. *Anais...*, Itapema, 1997. p.H42.
- TAYLOR, M. A., HUNT, K. R. Anthelmintic drug resistance in the UK. *Vet. Rec.*, v.125, p.143-147, 1989.
- THOMAZ SOCCOL, V., CASTRO, E. A., SOTOMAIOR, C. et al. Situação da resistência dos helmintos gastrintestinais de ovinos aos anti-helmínticos, no Estado do Paraná. In: Simpósio sobre controle de parasitas, 1., Campinas, 1996. *Anais...*, Campinas, 1996a. p. 79-91.
- THOMAZ SOCCOL, V., SOTOMAIOR, C., SOUZA, F. P. et al. Occurrence of resistance to anthelmintics in sheep in Parana, State, Brazil. *Vet. Rec.*, v.139, n.17, p.421-422, 1996b.
- UENO, H., GONÇALVES, P. C. *Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes*. 2.ed. Tokyo: Japan International Cooperation Agency, 1988. p.17.
- UHLINGER, C., FLEMING, S., MONCOL, D. Survey for drug-resistant gastrointestinal nematodes in 13 commercial sheep flocks. *JAVMA*, v.201, n.1, p.77-80, 1992.
- URIATE, J., GRACIA, M. J., ALMEIRA, S. Efficacy of moxidectin against gastrointestinal nematode infections in sheep. *Vet. Parasitol.*, v.51, p.301-305, 1994.
- URQUHART, G. M., ARMOUR, J., DUNCAN, J. L. et al. *Parasitologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p.285-286.
- VIEIRA, L. S., BERNE, M. E. A., CAVALCANTE, A. C. R. et al. *Haemonchus contortus* resistance to ivermectin and netobimin in Brazilian sheep. *Vet. Parasitol.*, v.45, p.111-116, 1992.
- WALLER, P.J. Resistência dos nematóides aos anti-helmínticos na Austrália. *Hora Vet.*, v.12, n.69, p.24-26, 1992.
- WOOD, I. B., AMARAL, N. K., BAIRDEN, K. et al. Word Association for the Advancement of Veterinary Parasitology: second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants. *Vet. Parasitol.*, v.58, p.181-213, 1995.