

Quimioresistência aos anti-helmínticos em ovinos

Luiz Fernando Coelho da Cunha Filho¹

Resumo

A utilização inadequada de anti-helmínticos, juntamente com o aumento do número de aplicações sem um planejamento prévio, aliados à falta de estruturas de controle sanitário dos animais, tem ocasionado a resistência de cepas de helmintos aos benzimidazoles, levamisoles e lactonas macrocíclicas e, por consequência, o aumento da ocorrência das verminoses clínicas nas propriedades criadoras de ovinos. O monitoramento da eficácia destes medicamentos, através da realização de exames coprológicos periódicos, deve ser efetuado regularmente, para que a quimioresistência possa ser diagnosticada precocemente. Portanto evitando que os parasitos resistentes se estabeleçam de forma irreversível, sobretudo pela eliminação dos nematódeos sensíveis da população, sendo este o principal fator da quimioresistência. Esta avaliação propiciará a atuação prolongada das drogas empregadas no controle parasitário, viabilizando a criação de ovinos. O controle epidemiológico com manejo adequado, como rotação de pastagens, é de extrema importância nos programas preventivos ou de controle de cepas de nematódeos resistentes, sempre associados ao controle químico. Novas alternativas de controle parasitário deverão ser pesquisadas para que a indústria ovina não sucumba em futuro próximo.

Palavras-chave: quimioresistência, anti-helmínticos, ovinos.

CUNHA FILHO, L. F. C. da. Quimioresistência aos anti-helmínticos em ovinos. *UNOPAR Cient., Ciênc. Biol. Saúde*, Londrina, v. 1, n. 1, p. 91-102, out. 1999.

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).

A infecção por nematódeos é problema de ordem mundial, sendo esta de grande importância econômica na criação de animais domésticos (Prichard, 1994). Os prejuízos causados por esses parasitos causam depleção de proteína plasmática no trato gastrointestinal, que pode levar a perdas diárias de até 10% do volume plasmático total; por influenciar sobre a absorção de água e sódio e sobre a síntese proteica (Holmes & Coop, 1994), e também pela redução da absorção de fósforo, que inibe a mineralização de ossos. Esses parasitos também podem induzir a inapetência nos animais infectados (McRae, 1993).

Os prejuízos indiretos consistem nos gastos com o controle destes parasitos, que têm sido realizados, quase que exclusivamente, com a utilização de anti-helmínticos (Overend *et al.*, 1994). Nos dias atuais, basicamente três grandes grupos de produtos são utilizados, sendo eles: levamisole, morantel e pirantel; as lactonas macrocíclicas, e os benzimidazoles (Prichard, 1990).

O primeiro dos anti-helmínticos de amplo espectro de ação foi o tiabendazole, um benzimidazole,

¹ Docente de Clínica Médica de Grandes Animais (UNOPAR). Campus Universitário. Rod. PR 218, Km 01. Caixa Postal 560. CEP 86702-000 Araçongas, Paraná, Brasil.

introduzido comercialmente em 1961, por Brown *et al.*, nos Estados Unidos (Drudge *et al.*, 1964). Porém, a grande competição entre os fabricantes deflagrou a promoção de vendas desses medicamentos por preços muito baixos, fazendo com que os produtores tratassem seus animais de forma indiscriminada, o que levou ao rápido desenvolvimento de resistência pelos nematódeos (Hennessy, 1994).

O fenômeno de resistência foi registrado pela primeira vez em 1964, nos Estados Unidos, por Drudge *et al.* (1964), quando, avaliando a eficácia de diversos anti-helmínticos em ovinos, observaram que uma cepa de *Haemonchus contortus* foi resistente ao tratamento com tiabendazole na dosagem de 44mg/Kg, enquanto outras espécies de parasitos gastrintestinais foram eliminadas com a mesma dosagem.

O problema inicialmente foi considerado como de pouca importância, uma vez que era muito localizado geograficamente e restrito a poucos gêneros de nematódeos de ovinos e caprinos. Porém, o problema tem tomado tal proporção que algumas cepas são resistentes a produtos de grupos químicos distintos (Van Wyk & Malan, 1988). Atualmente, a resistência consiste também em grave entrave na criação de equinos, e alguns casos já foram relatados em bovinos e suínos (Waller, 1994).

Distribuição geográfica

Atualmente, a resistência anti-helmíntica está distribuída geograficamente, principalmente, entre as latitudes 10' Norte e 30' Sul, abrangendo a África do Sul (Van Wyk & Malan, 1988; Gill *et al.*, 1991), a Nova Zelândia (McKenna *et al.*, 1995; Whelan *et al.*, 1995), a Austrália (Waller *et al.*, 1985; Overend *et al.*, 1994; Le Jambre *et al.*, 1995; Sangster & Bjom, 1995), a Índia (Kumar & Yadav, 1994), a Malásia (Rahman, 1994), onde o clima é favorável à propagação de parasitos e, conseqüentemente, o emprego de anti-helmínticos é muito freqüente (Prichard, 1994). Contudo, o fenômeno tem sido também observado em países como os Estados Unidos (Devaney *et al.*, 1992; Uhlinger *et al.*, 1992; Miller & Barras, 1993), Inglaterra (Hong *et al.*, 1992) e Alemanha (Bauer & Conraths, 1994), para todos os grupos de anti-helmínticos de largo espectro de ação.

No Brasil, o primeiro caso de resistência foi verificado no Rio Grande do Sul, em 1967 (Echevarria & Pinheiro, 1989), em uma estirpe de *H. contortus* de ovinos infectados naturalmente e tratados com benzimidazole. Mais tarde, outros relatos foram feitos, indicando a resistência de *H. contortus* ao ivermectin (Echevarria & Trindade, 1989) e ao tiabendazole, e de *Trichostrongylus* e *Ostertagia* ao tetramisole (Echevarria & Pinheiro, 1989), no mesmo Estado. No Ceará, Vieira *et al.* (1992) verificaram a presença de *H. contortus*, resistentes em ovinos, provenientes do Rio Grande do Sul e do Paraná.

Em estudo recente sobre a prevalência de resistência de nematódeos, realizado no Rio Grande do Sul, envolvendo 182 propriedades em 26 municípios, Echevarria *et al.* (1996) verificaram 97% de resistência, com níveis de eficácia anti-helmíntica de 89,6%, 83,5%, 72,5%, 19,5% e 12,6%, respectivamente, para o albendazole, levamisole, uma combinação de albendazole e levamisole, ivermectina e closantel, utilizando-se a dosagem recomendada comercialmente. *Ostertagia* foi o nematódeo com maior índice de resistência, seguido por *Hamenochus* e *Trichostrongylus*.

Na Argentina, Eddi *et al.* (1996) registraram 40%, 22%, 11% e 6% de resistência para albendazole, levamisole, combinação de levamisole e albendazole e ivermectina, em 46% das propriedades pesquisadas. No Paraguai, esses níveis corresponderam a 68%, 73% e 47%, para fenbendazole, levamisole e ivermectina (Maciel *et al.*, 1996), enquanto que, no Uruguai, esses níveis foram, respectivamente, de 80%, 71% e 1,2%, para os mesmos produtos (Nari *et al.*, 1996). Nesses estudos, verificou-se que os parasitos com maior freqüência de resistência foram *Haemonchus*, *Ostertagia* e *Trichostrongylus*, e que a resistência a produtos de mais de um grupo químico foi observada na maioria das propriedades estudadas nos três países, assim como no Rio Grande do Sul.

Soccol (1997), ilustra os principais parasitas de ovinos, bem como sua localização preferencial e sua forma de alimentação (Quadro 1).

Quadro 1: helmintos gastrointestinais em ovinos.

PARASITAS	HABITAT	ALIMENTAÇÃO
<i>Haemonchus contortus</i>	Abomaso	Sangue
<i>Ostertagia</i> spp	Abomaso	Sangue
<i>Trichostrongylus axei</i>	Abomaso	Sangue
<i>Cooperia</i> spp	Intestino Delgado	Sangue, quimo e muco
<i>Nematodirus</i> spp	Intestino Delgado	Sangue
<i>Trichostrongylus columbriformis</i>	Intestino Delgado	Quimo e muco
<i>Strongyloides papillosus</i>	Intestino Delgado	Quimo e muco
<i>Moniezia expanza</i>	Intestino Delgado	Quimo
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	Intestino Grosso	Quimo
<i>Oesophagostomum venulosum</i>	Intestino Grosso	Quimo

Fonte: Soccol (1997).

Aspectos gerais da resistência anti-helmíntica

Os nematódeos exibem grande diversidade biológica, o que pode fazer com que indivíduos capazes de tolerar os efeitos de uma determinada dose de anti-helmíntico, continuem a se reproduzir, enquanto outros mais suscetíveis sejam mortos (Prichard, 1980). Segundo o autor, esses organismos podem desenvolver resistência a um ou mais produtos com mecanismos de ação semelhantes (resistência paralela), ou diferentes (resistência cruzada). Borgsteed & Duyn (1989) admitiram que uma vez ocorrida a resistência a um produto de um mesmo grupo, todos os seus similares serão ineficazes.

Diversos autores têm verificado resistência paralela em *H. contortus* (Kerboeuf, 1989; Rahman, 1994, Dorny *et al.*, 1994), em *Ostertagia* (Van Wyk & Malan, 1988) e em *Nematodirus* aos benzimidazoles, e resistência cruzada, principalmente entre levamisole e benzimidazoles, em *H. contortus* e *Trichostrongylus* e *Ostertagia* (Echevarria & Pinheiro, 1989; Uhlinger *et al.*, 1992, Hong *et al.*, 1992; Bauer & Conraths, 1994; Overend *et al.*, 1994; Le Jambre *et al.*, 1995). Para Jackson (1993) a taxa de emergência de nematódeos resistentes parece variar geograficamente de acordo com o clima, as espécies de parasitos e os regimes de tratamento adotados na região.

A velocidade de seleção para resistência será influenciada por diversos fatores, e a pressão de seleção será mais alta quando a proporção entre genótipos de resistência e suscetibilidade aumentar rapidamente. Se essa relação for baixa, a seleção será mais rápida se todos os heterozigotos e homozigotos resistentes sobreviverem (Mani & Wood, 1984).

Waller (1985) postulou que a resistência, por ser uma característica hereditária, poderia indicar que se a população resistente de nematódeos deixasse de ser exposta por um longo período a determinado produto, dentro de poucas gerações, ela poderia reverter a população para a suscetibilidade, e o mesmo medicamento seria eficiente outra vez. Contudo, estudos têm demonstrado que populações de *H. contortus*, resistentes aos benzimidazoles, não apresentaram nenhum sinal de sensibilidade a esses produtos, quando deixaram de ser expostas, após 12 gerações (Hall *et al.*, 1982), ou mesmo após seis anos (Borgsteede & Duyn, 1989), aumentando ainda sua infectividade e patogenicidade (Kelly *et al.*, 1978; Kerboeuf *et al.*, 1989). Esses autores concluíram também que as mudanças observadas nos indivíduos resistentes estariam ligadas à idade e/ou às características do parasito adulto e infectividade das larvas de terceiro estágio.

No caso de ovinos, um dos principais fatores pela emergência de cepas de nematódeos gastrointestinais resistentes deve-se ao fato de, em muitas regiões, estes animais serem criados juntamente com caprinos (Prichard, 1990), aumentando a taxa de lotação de pastagens e, conseqüentemente, a contaminação delas por nematódeos. Segundo Coles *et al.* (1994), populações resistentes, selecionadas e desenvolvidas em caprinos, podem ser transferidas para ovinos e vice-versa.

Além disso, estudos farmacocinéticos indicam que existe maior rapidez de eliminação de anti-helmínticos em caprinos, o que faz com que essas drogas sejam de baixa eficiência quando aplicadas em doses recomendadas para ovinos (Gillham & Obendorf, 1985; Sangster & Rickard, 1991). Segundo os autores, os níveis de pico plasmático de Oxifendazole (OFZ) em caprinos foram aproximadamente a metade daqueles em ovinos, utilizando-se a mesma dosagem. Outra possível razão para falhas, em tratamentos de caprinos, de acordo com Prichard & Hennessy (1981), seria a ativação do reflexo da goteira esofágica, permitindo que o anti-helmíntico, no caso o OFZ, passe, na sua maioria, diretamente para o abomaso, resultando em rápida absorção e depuração, com concomitante redução na eficácia de benzimidazoles contra parasitos.

Para agravar o problema, os fazendeiros têm em comum a característica de medicar todos os seus animais, estimando o peso médio do rebanho como padrão para seu tratamento, resultando em subdosagem (Waller, 1987), ou tratá-los com intervalos de aplicações inferiores ao do período pré-patente do parasito, aumentando assim a pressão de seleção (Conder & Campbell, 1995). Esses seriam, de acordo com Waller *et al.* (1995), os principais fatores responsáveis pelo aparecimento de cepas resistentes.

Mecanismos de ação e resistência

Benzimidazoles

Os benzimidazoles têm os seus mecanismos de ação e de resistência muito mais estudados do que os outros anti-helmínticos de amplo espectro de ação, apesar das suas complexidades (Prichard, 1990). Essas drogas ligam-se à tubulina de nematódeos (Lubega *et al.*, 1991), uma proteína de peso molecular de 25.000 daltons, irreversivelmente, impedindo sua polimerização em microtúbulos (Lacey & Gill, 1994). Os microtúbulos são estruturas exigidas na divisão celular embrionária, nos transportes de neurotransmissores nos neurônios e de substratos e metabólitos nas células e membranas mitocondriais.

Segundo Sangster *et al.* (1985) e Lubela & Prichard (1991), em cepas resistentes de *Trichostrongylus colubriformis* e *H. contortus*, ocorre uma redução da afinidade dos sítios de alta ligação da tubulina presentes nos ovos, larvas e adultos destes parasitos aos benzimidazoles. Para Prichard (1990), a menor afinidade da tubulina seria decorrente de uma mudança na seqüência de aminoácidos de tubulinas do tipo P (menos específica), enquanto os indivíduos sensíveis produziram tubulinas dos tipos A e P, com maior propriedade de associação nos seus sítios de alta ligação aos produtos desta classe de anti-helmínticos.

Em observações realizadas por Martin *et al.* (1988), a partir de retrocruzamentos de cepas sensíveis e resistentes de *T. colubriformis*, verificou-se que a resistência apresentou um caráter poligênico co-dominante com forte influência materna.

Os benzimidazoles são produtos com baixa toxicidade para o hospedeiro, embora, em alguns casos de alta dosagens, pode-se observar reações adversas. A DL₅₀ aguda para os animais é geralmente obtida com dosagens superiores entre cinco a 20 vezes daquela recomendada terapeuticamente, o que poderia ser explicado pelos resultados obtidos por Lacey & Gill (1994), em que à temperatura de 37° C, a afinidade dos sítios de ligação da tubulina nos parasitos foi muito superior àquela dos hospedeiros.

Grupo do levamisole morantel e pirantel

Levamisole e seus análogos, morantel e pirantel, são agonistas colinérgicos em gânglios, agindo no mesmo sítio ativo e produzindo paralisia espástica do parasito (Prichard, 1980). O pirantel, em estudo realizado com preparados de *Ascaris*, provocou rápido desenvolvimento de contração muscular, tendo atividade superior a 100 vezes àquela da acetilcolina (Aubry *et al.*, 1970).

Sangster *et al.* (1988) observaram que, em duas cepas de *T. colubriformis*, uma resistente ao morantel e outra ao levamisole e morantel, ocorreu uma redução na afinidade ou no número de receptores para a droga. Mais tarde, Sangster *et al.* (1991) verificaram que as concentrações de acetilcolina, requeridas por causarem contração equivalente em uma cepa resistente de *H. contortus*, foram cinco a seis vezes mais altas do que àquelas necessárias para causar os mesmos efeitos na cepa sensível, e que a resistência ao levamisole foi provocada por mudanças nas características dos receptores colinérgicos.

Lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas formam um grupo de drogas composto por 16 produtos, representado pelas avermectinas e milbemicinas. Esses agentes são produzidos a partir da fermentação de actinomicetos do gênero *Streptomyces* e apresentam atividades biológicas similares, atuando tanto em ecto como em endoparasitos. As avermectinas e milbemicinas diferem apenas pela alteração de radicais ligados aos seus anéis macrolídicos (Shoop *et al.*, 1995).

As milbemicinas foram descobertas em 1973 e utilizadas como acaricida e inseticida. Apenas recentemente, no início da década de 90, foram introduzidas no controle de endoparasitos, resistentes às ivermectinas, com o nome de moxidectina, um produto com maior persistência e potencial de ação (Kieran, 1994), quando empregado em doses de 0,2 a 0,4 mg/kg de peso vivo (Craig, 1993; Uriarte *et al.*, 1994).

As avermectinas foram sintetizadas em 1975, sendo introduzidas para uso animal em 1981, e são apresentadas comercialmente em formulação injetável com solução estéril, contendo 1,0% de peso por volume de ivermectina, na dose de 1,0 mg/kg peso vivo, tópica («pour-on»), com solução estéril, contendo 0,5% de ivermectina, na dosagem de 1,0 mg/kg de peso vivo (Brander, 1991), e oral, contendo 0,4% de peso por volume de princípio ativo, na dosagem de 1,0 ml/20 kg de peso vivo (Merck Sharp & Dohme, 1990).

O mecanismo de ação das avermectinas não é totalmente conhecido, parecendo agir por bloqueio das transmissões neuro-musculares, estimulando a liberação pré-sináptica do ácido gama-aminobutírico (GABA), que abriria os canais iônico-clorídricos na membrana da célula muscular pós-sináptica bloqueando a recepção de estímulo (Bordin, 1990), reduzindo sinais entre os nervos e músculos, e provocando paralisia flácida e morte do parasito. Martin & Kusel (1992) verificaram, em *Ascaris suum*, que o sítio de ação de ivermectinas está localizado na membrana externa das células musculares pós-sinápticas. Todavia, o mecanismo de ação de avermectinas e milbemicinas observado por Arena (1994) e Arena *et al.* (1995), estudado no nematódeo de vida-livre *Caenorhabditis elegans*, foi decorrente da alta afinidade destas drogas ao portão-glutamato, que seria responsável pela abertura dos canais de íons cloro.

Assim como os mecanismos de ação, discute-se muito sobre a maneira como os nematódeos conseguiriam resistir à ação das lactonas macrocíclicas. Scott *et al. apud* Conder & Campbell (1995) sugeriram que a resistência à ivermectina em mosca doméstica deveu-se a alterações nos sítios de ligação da droga.

As avermectinas são pouco tóxicas aos mamíferos, uma vez que nesses animais o GABA está presente apenas no sistema nervoso central, e que estes produtos não atravessam a barreira hematoencefálica, com exceção de cães da raça collie, onde isto ocorre facilmente (Brander, 1991). Porém, Hadrick *et al.* (1995) descreveram dois casos de intoxicação em cães da raça australian shepherd, considerando os possíveis riscos que estas drogas podem ocasionar quando administradas nessa espécie animal.

Diagnóstico de resistência

Várias técnicas para verificação da eficácia de anti-helmínticos e resistência de nematódeos vêm sendo descritas na literatura. O teste de escolha para estudos em campo fundamenta-se na redução da contagem de ovos de nematódeos em fezes (FECRT) empregando-se a técnica de MacMaster. Contudo, alguns achados, obtidos com a sua utilização, poderiam reduzir a confiabilidade dos seus resultados. Rossanigo & Gruner (1991) detectaram apenas 16,5% de recuperação de ovos em amostras fecais de ovinos, enquanto Bjorn (1994), trabalhando com a mesma espécie de animal, diagnosticou resistência falso-positiva para levamisole e falso-negativa para ivermectina. Nicholls & Obendorf (1994) estabeleceram modificações na técnica que aumentaram sua sensibilidade, possibilitando o seu melhor emprego.

Diversos procedimentos têm sido desenvolvidos para a identificação de cepas resistentes de nematódeos *in vitro*. Geerts *et al.* (1989) e Gill *et al.* (1991) descreveram testes de motilidade de larvas de terceiro estágio para diagnóstico de resistência ao levamisole e pirantel e às ivermectinas, respectivamente. Técnicas que ampliam a verificação de resistência de larvas para todos os anti-helmínticos de amplo espectro de ação foram desenvolvidas por Coles (1988) e Reinecke & Loun (1994), assim como as que utilizam ovos para estudar a interferência destes produtos no desenvolvimento embrionário e eclosão de larvas (Dobson *et al.*, 1986).

Em 1995, diversas autoridades foram convidadas pela Associação Mundial para Avanço da Parasitologia Veterinária (W.A.A.V.P.) para elaborar uma metodologia para avaliação da eficácia de anti-helmínticos em ruminantes (Wood *et al.*, 1995). Esses pesquisadores preconizaram um teste em que animais infectados natural ou artificialmente são distribuídos casualmente em dois grupos, tratado e não tratado, e posteriormente sacrificados. Após o sacrifício, os helmintos são recuperados, identificados e contados. A diferença entre o número de parasitos serve como base para o cálculo da eficácia do produto testado, que poderá ser muito alta (acima de 98%), alta (90 a 98%), moderada (80 a 89%) ou insuficiente (menor que 80%). Segundo Prichard (1990), índices de eficácia menores que 90% asseguram o diagnóstico de resistência.

Controle de resistência anti-helmíntica

Segundo Barnes *et al.* (1995), as estratégias recomendadas para retardar a seleção de resistência devem ser fundamentadas em quatro pontos: (1) redução da frequência de tratamento; (2) evitar o uso de subdosagens; (3) rotação anual de grupos anti-helmínticos; (4) integração de tratamentos e manejo de pastagens.

Coles *et al.* (1994) consideram essencial que todo profissional ligado à área agrícola, deva receber treinamento básico na epidemiologia e controle de nematódeos, e no diagnóstico de resistência. Outras medidas foram tomadas. Na Inglaterra, os anti-helmínticos tiveram sua venda autorizada apenas com prescrição médico-veterinária, e foram rotulados com a mesma cor aqueles com mecanismo de ação similar.

Jackson (1993) observou que a rotação de anti-helmínticos foi muito mais eficaz que esquemas contínuos de alteração de produtos, e de acordo com Prichard *et al.* (1981), ela deve ser efetuada principalmente em propriedades onde não foi efetuado o diagnóstico de resistência. Naquelas cujo o problema foi confirmado, recomenda-se primeiramente que os animais sejam dosados com um produto de outra família, que deve ter sua atividade acompanhada com testes de eficácia, até que a população sensível seja restabelecida. Contudo, é importante ressaltar que a reversão de uma população à suscetibilidade pode ser impossível, uma vez que os genes que conferem os mais altos níveis de sensibilidade podem ser perdidos da população nos estágios iniciais de seleção promovida por drogas (Roos *et al.*, 1995).

Muitos estudos têm sido realizados para aumentar a eficácia dos produtos existentes. Essa preocupação por parte dos fabricantes deve-se ao fato de que os gastos para desenvolvimento de um produto com novo mecanismo de ação corresponderiam a aproximadamente 30 milhões de dólares, e que seriam necessários, pelo menos, cinco a oito anos para sua comercialização (Waller *et al.*, 1987). Segundo esses autores, possíveis modificações na estrutura dos anti-helmínticos promoveriam maior solubilidade e, conseqüentemente, retardariam a eliminação, assim como possibilitariam sua aplicação por novas vias.

Bennette *et al.* (1980) e Waller *et al.* (1990) obtiveram aumento de eficácia anti-helmíntica, quando promoveram tratamento de animais com a combinação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes, enquanto Echevarria *et al.* (1996) detectaram resistência cruzada, quando foi empregada uma combinação entre levamisole e albendazole, no Rio Grande do Sul.

Outras alternativas que dispensam o uso de produtos químicos também vêm sendo desenvolvidas. A manipulação genética de parasitos com cruzamentos de espécies que apresentam progenes estéreis (Le Jambre *apud* Waller, 1987) e o uso de fungos nematófagos (Yada *et al.*, 1994; Mendonza de Grives & Vasquez-Pratis, 1994), têm demonstrado resultados bastante significativos quando aplicado em laboratório.

O cruzamento de ovinos resistentes a nematódeos vem se apresentando como boa perspectiva para o controle de resistência. Estudos efetuados por Gill *et al.* (1993), utilizando *H. contortus*, permitiram a conclusão de que as imunoglobulinas do tipo A e G são responsáveis pela resposta imunológica nesses animais. Todavia, o intervalo entre partos do hospedeiro pode limitar a efetividade deste sistema a curto prazo (Waller, 1987).

As práticas mais recomendadas pelos pesquisadores envolvidos no estudo da resistência estabelecem a integração do uso de anti-helmínticos com o conhecimento das épocas menos favoráveis à manutenção dos parasitos durante a fase de vida livre.

Diversos modelos matemáticos foram desenvolvidos para registrar estes períodos (Gettinby, 1989; Camacho, 1994; Barnes *et al.*, 1995; Roberts, 1995). Nestes estudos, os dados meteorológicos sobre temperatura e umidade são processados, e é realizada uma simulação da difusão de fenótipos resistentes, para que sejam feitas projeções do comportamento da população de parasitos e de medidas de manejo, que resultariam em controle efetivo dos nematódeos.

Torgerson (1995) determinou que algumas medidas são fundamentais para que o controle de resistência seja satisfatório: (1) animais originários de outras propriedades devem ser dosados com uma lactona macrocíclica, que deve ter sua atividade acompanhada por testes de eficácia; (2) não permitir que ovinos e caprinos sejam mantidos juntos ou que seja introduzido um sistema de rotação de pastagens com estas espécies; (3) no caso de rotação de pastagens, os melhores resultados foram registrados com a alternância de bovinos e ovinos, e segundo Coles *et al.* (1988), os animais jovens devem ser colocados nos piquetes posteriormente aos animais adultos, uma vez que estes são muito mais imunocompetentes às infecções por nematódeos e contribuiriam para a redução do número de parasitos na pastagem, reduzindo assim, os riscos de infecção nos indivíduos jovens.

A rotação de culturas (Echevarria *et al.*, 1996) e a remoção de ovinos de pastagens contaminadas, por um intervalo mínimo de 30 dias nos períodos secos (Reinecke, 1994), têm apresentado redução significativa na infecção de animais por nematódeos.

Conclusão

O problema de resistência, desde sua primeira descrição em 1964, vem decorrendo da má utilização de anti-helmínticos e do aumento, sem prévio planejamento, da densidade populacional dos rebanhos em estabelecimentos sem estruturas para um bom manejo sanitário dos animais. O conhecimento

epidemiológico da região cuja propriedade rural está localizada, abrangendo os fatores ligados aos ovinos, ao clima e às espécies de parasitos envolvidos, associado ao melhor emprego dos produtos, tem uma característica de prevenção bastante avançada.

O monitoramento da eficácia desses medicamentos deve ser efetuado regularmente, para que a resistência seja diagnosticada em um estágio inicial, a fim de que os nematódeos sensíveis, presentes na população, não sejam extintos, e os indivíduos resistentes se estabeleçam de forma irreversível. Essa avaliação propiciará um prolongamento de atuação das drogas empregadas no controle parasitário, e possibilitará a realização de um bom esquema de rotação destes fármacos. Para isso, é necessário a conscientização de Médicos Veterinários e proprietários para a redução do número de dosagens com vermífugos, constituindo-se na pedra fundamental para uma possível solução do problema.

Os esquemas de rotações de pastagens são de extrema importância na elaboração de qualquer programa preventivo ou de controle de cepas resistentes de nematódeos. Echevarria *et al.* (1996) dizem que novas alternativas de controle parasitário terão de ser empregadas no Rio Grande do Sul, para que a indústria ovina não sucumba num futuro próximo, assim como registrado na África do Sul, onde muitos proprietários tiveram que fechar seus estabelecimentos em virtude do emprego excessivo de produtos anti-helmínticos e devido à falta de conhecimento de estratégias que poderiam ajudar a solucionar o problema.

Referências Bibliográficas

- ARENA, J. R. *et al.* The mechanism of action of avermectin in *Caenorhabditis elegans*: Correlation between activation of glutamate-sensitive chloride channel membrane binding and biological activity. *J. Parasitol.*, v. 81, p. 286-94, 1995.
- ARENA, J. R. Expression of *Caenorhabditis elegans* MRNA in *Xenopus* oocytes: A model system to study the mechanism of action of avermectins. *Parasitology Today*, v. 10, n. 4, p. 35-7, 1994.
- AUBRY, M. L. *et al.* Aspects of the pharmacology of a new anthelmintic: pyrantel. *Br. J. Pharmac.*, v.38, p. 32-44, 1970.
- BARNES, E. H.; DOBSON, R. J.; BARGER, I. A. Worm control and anthelmintic resistance: Adventures with a model. *Parasitology Today*, v. 11, n. 2, p. 56-63, 1995.
- BAUER, C.; CONRATHS, F. J. Comparative efficacy of moxidectin and mebendazole against gastrointestinal nematodes in experimentally infected lambs. *Vet. Rec.*, v. 135, p. 136-8, 1994.
- BENNETT, E. M. *et al.* Synergistic action of mebendazole and levamisole in the treatment of benzimidazole-resistant *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Parasitol.*, v. 7, p. 207-14, 1980.
- BJORN, H. Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, v. 54, p. 321-5, 1994.
- BORDIN, E. L. *Haematobia irritans*: controle químico com ivermectin formulação pour-on. *Hora Veterinária*, v. 11, n. 65, p. 20-1, 1990.
- BORGSTEEDE, F. H. M.; DUYN, P. J. Lack of reversion of a benzimidazole resistant strain of *Haemonchus contortus* after six years of levamisole usage. *Res. Vet. Sci.*, v. 47, p. 270-2, 1989.
- BRANDER, G. C. Pesticides In: APPLIED Pharmacology Therapeutics. 5. ed. London : Baillière Tindall., 1991. p. 497-512. (*Caenorhabditiselegans*. *Nature*, v. 371, p. 707-11, 1994.)
- CAMACHO, F. F. Programa de controle parasitario através de computador. *Hora Veterinária*, v. 13. n. 77, p. 18-22, 1994.
- COLES, G. C. Strategies for control of anthelmintic resistant nematodes of ruminants. *JAVMA*, v. 192, n. 3, p. 330-3, 1988.
- COLES, G. C.; BORGSTEEDE, F. H. M.; GEERTS, S. Recommendations for the control of anthelmintic resistant nematodes of farm animals in the EU. *Vet. Rec.*, v. 26, p. 205-6, 1994.
- CONDER, G. A.; CANIIPBELL, W.C. Chemotherapy of nematode infection of veterinary importance, with special reference to drug resistance. *Adv. Parasitol.*, v. 35, p. 1-84, 1995.

- CRAIG, T. M. Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, v. 46, p. 121-31, 1993.
- DEVANEY, J. A.; CRAIG, T. M.; ROWE, L. D. Resistance to ivermectin by *Haemonchus cortas* in goats and calves. *Int. J. Parasitol.*, v. 22, n. 3, p. 369-76, 1992.
- DOBSON, R. J. *et al.* An egg-hatch assay for resistance to levamisole in trichostrongiloid nematode parasites. *Vet. Parasitol.*, v. 19, p.77-84, 1986.
- DORNY, P. *et al.* Anthelmintic resistance in goats in peninsular Malaysia. *Vet. Parasitol.*, v. 55, p. 327-42, 1994.
- ECHEVARRIA, F. *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.
- ECHEVARRIA, F.; PINHEIRO, A. Avaliação de resistência anti-helmíntica em rebanhos ovinos no município de Bagé, RS. *Pesq. Vet. Brasil.*, v.9, n. 3/4, p. 69-71, 1989.
- ECHEVARRIA, F. A. M.; TRINDADE, G. N. P. Anthelmintic resistance by *Haemonchus cortas* to ivermectin in Brazil: A preliminary report. *Vet. Rec.*, v. 124, p. 147-8, 1989.
- EDDI, C. *et al.* The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern fungi to calves. *J. Helm.*, v. 67, p. 31-6, 1996.
- GEERTS, S. *et al.* Reliability and reproductibility of the larva paralysis test as an *in vitro* model for the detection of anthelmintic resistance of nematodes against levamisole and morantel tartrate. *Vet. Parasitol.*, v. 30, p. 223-32, 1989.
- GETTINBY, G. Computational Veterinary Parasitology with an application to chemical resistance. *Vet. Parasitol.*, v. 32, p. 57-72, 1989.
- GILL, H. S. *et al.* Isotype-specific antibody responses to *Haemonchus cortas* in genetically resistant sheep. *Parasit. Immun.*, v. 15, p. 61-7, 1993.
- GILL, J.H. *et al.* Detection of resistance to ivermectin in *Haemonchus cortas*. *Int. J. Parasitol.*, v.21, n. 7, p. 771-6, 1991.
- GILLHAM, R. J.; OBENDORF, D. L. Therapeutic failure of levamisole in dairy goats. *Aust. Vet. J.*, v. 62, p.426-7, 1985.
- HADRICK, M. K.; BUNCH, S. E.; KORN-EGAY, J. N. Ivermectin toxicosis in two Australian Shepherds. *JAVMA*, v. 206, n. 8, p. 1147-50, 1995.
- HALL, C. A.; RITCHIE, L.; KELLY, J. D. Effect of removing anthelmintic selection pressure on the benzimidazole resistance status of *Haemonchus cando* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Res. Vet. Sci.*, v. 33, p. 54-7, 1982.
- HENNESSY, D. R. The disposition of antiparasitic drugs in relation to the development of resistance by parasites of livestock. *Acta Tropical*, v. 56, p. 125-41, 1994.
- HOLMES, P. H.; COOP, R. L. Pathophysiology of gastrointestinal parasites. *Vet. Parasitol.*, v. 54, p. 299-303, 1994.
- HONG, C. *et al.* A survey of benzimidazole resistant nematodes in sheep in three counties of southern England. *Vet. Rec.*, v. 131, p. 5-7, 1992.
- JACKSON, F. Anthelmintic resistance - The state of play. *Bril. Vet. J.*, v. 149, p. 123-38, 1993.
- KELLY, J. D. *et al.* Physiological characteristics of free-living and parasitic stages of strains of *Haemonchus cando* susceptible or resistant to benzimidazole anthelmintics. *Res. Vet. Sci.*, v. 25, p. 376-85, 1978.
- KERBOUEF, D.; HUBERT, J.; MALLETT, S. *Haemonchus cando* Infectivity and resistance to benzimidazoles. *Vet. Rec.*, v. 124, p. 399-400, 1989.
- KIERAN, P. J. Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes- A global view. *Aust. Vet. J.*, v. 71, n. 1, p. 18-20, 1994.
- KUMAR, R.; YADAV, C. L. Prevalence of fenbendazole resistance in ovine nematodes in North West India. *Trop. Anim. Hith. Prod.*, v. 26, p. 230-4, 1994.

- LACEY, E.; GILL, J. H. Biochemistry of benzimidazole resistance. *Acta Tropica*, v. 56, p. 245-62, 1994.
- LE JAMBRE, L. F. *et al.* Characterisation of an avermectin resistant strain of Australian *Haemonchus contortus*. *Int. J Parasitol.*, v. 25, n. 6, p. 691-8, 1995.
- LUBEGA, G. W.; PRICHARD, R. K. Interaction of Benzimidazole anthelmintics with *Haemonchus contortus* tubulin: Binding affinity and anthelmintic efficacy. *Experim. Parasitol.*, v. 73, p. 203-13, 1991.
- MACIEL, S. *et al.* The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in South Latin America: Paraguay. *Vet. Parasitol.*, v. 62, p. 207-12, 1996.
- MANI, G. S.; WOOD, R. J. Persistence and frequency of applications of an insecticide in relation to the rate of evolution of resistance. *Pest. Sci.*, v. 15, p. 325-36, 1984.
- MARTIN, P. J.; KUSEL, J. R. On the distribution of a fluorescent ivermectin probe (4',5,7 dimethylbipy propionylivermectin) in *Ascaris membranas*. *Parasitology*, v. 104, p. 549-55, 1992.
- MARTIN, P. J.; MCKENZIE, J. A.; STONE, R. A. The inheritance of thiabendazole resistance in *Trichostrongylus colubriformis*. *Int. J. Parasitol.*, v. 18, n. 6, p. 703-9, 1988.
- MCKENNA, P. B. *et al.* The prevalence of anthelmintic resistance in ovine case studies in animal health laboratories in New Zealand in 1993. *N. Zel. Vet. J.*, v. 43, p. 96-8, 1995.
- McRAE, J. C. Metabolic consequences of intestinal parasitism. *Proc. Nut. Society*, v. 52, p. 121-30, 1993.
- MENDONZA DE GRIVES, P.; VAZQUEZ-PRATS, V. M. Reduction of *Haemonchus contortus* infective larvae by three nematophagous fungi in sheep faecal cultures. *Vet. Parasitol.*, v. 55, p. 197-203, 1994.
- MERCK SHARP & DOHME. São Paulo. *Informação Técnica Oramec*. São Paulo, 1990, 5p.
- MILLER, J. E.; BARRAS, S. R. Ivermectin resistant *Haemonchus contortus* in Louisiana lambs. *Vet. Parasitol.*, v. 50, p. 151-5, 1993.
- NARI, A. *et al.* The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Uruguay. *Vet. Parasitol.*, v. 62, p. 213-22, 1996.
- NICHOLLS, J.; OBENDORF, D. L. Application of a composite faecal egg count procedure in diagnostic parasitology. *Vet. Parasitol.*, v. 52, p. 337-42, 1994.
- OVEREND, D. J. *et al.* Anthelmintic resistance in Australian sheep nematode populations. *Aust. Vet. J.*, v. 71, n. 4, p. 117-21, 1994.
- 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. 515-23, 1990.
- PRICHARD, R. K. Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, v. 54, p. 259-68, 1994.
- PRICHARD, R. K.; HENNESSY, D. R. Effect of oesophageal groove closure on the pharmacokinetic behaviour and efficacy of oxfendazole in sheep. *Res. Vet. Sci.*, v. 30, p. 22-7, 1981.
- RAHMAN, W. A. Resistance to benzimidazole anthelmintics by *Haemonchus contortus* in goats in peninsular Malaysia. *Vet. Parasitol.*, v. 55, p. 155-7, 1994.
- REINECKE, R. K. Parasitic control in intensive vs. non-intensive systems-ruminants. *Vet. Parasitol.*, v. 54, p. 49-67, 1994.
- REINECKE, R. K.; LOUN, J. P. Overberg Research Projects XVI. First-stage larval reduction test versus the controlled anthelmintic test to assess the efficacy of anthelmintics against nematode parasites of sheep. *Tydskr. S. Afr. Vet.*, v. 65, n. 3, p. 108-12, 1994.
- ROBERTS, M.G. A pocket guide to host-parasite models. *Parasitology Today*, v. 11, n. 5, p. 172-7, 1995.
- ROOS, M. H.; KWA, M. S. G.; GRANT, W. N. New genetic and practical implications of selection for anthelmintic resistance in parasitic nematodes. *Parasitologia Today*, v. 11, n. 4, p. 148-50, 1995.

- ROSSANIGO, C. E.; GRUNER, L. Accuracy of two methods for counting eggs of sheep nematode parasites. *Vet. Parasitol.*, v. 39, p. 115-21, 1991.
- SANGSTER, N. C.; BJORN, H. Levamisole resistance in *Haemonchus contortus* selected at different stages of infection. *Int. J. Parasitol.*, v. 25, n. 3, p. 343-8, 1995.
- SANGSTER, N. C.; DAVIS, C. W.; COLLINS, G. H. Effects of cholinergic drugs on longitudinal contraction in levamisole-susceptible and-resistant *Haemonchus contortus*. *Int. J. Parasitol.*, v. 21, n. 6, p. 689-695, 1991.
- SANGSTER, N. C.; PRICHARD, R. K.; LACEY, E. Tubulin and benzimidazole-resistance in *Trichostrongylus colubriformis* (Nematoda). *J. Parasitol.*, v. 71, n. 5, p. 645-51, 1985.
- SANGSTER, N. C.; RICKARD, J. M. Disposition of oxfendazole in goats and efficacy compared with sheep. *Res. Vet. Sci.*, v. 51, p. 258-63, 1991.
- SANGSTER, N. C.; RILEY, F. L.; COLLINS, G. H. Investigation of the mechanism of levamisole resistance in Trichostrongylid nematodes of sheep. *Int. J. Parasitol.*, v. 18, n. 6, p. 813-8, 1988.
- SEVERO, J. E. V. A avaliação no Mercosul. *Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária*, v. 1, n. 1, p. 36, 1995.
- SHOOP, W. L.; MROZIK, H.; FISHER, M. H. Structure and activity of avermectin and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.*, v. 59, p. 139-56, 1995.
- SOCOL, V. T. Controle da verminose no rebanho ovino. *Revista dos Criadores*, p. 42-44, 1997.
- TORGERSON, P. R. Current anthelmintic therapy in cattle and sheep practice. *Ir. Vet. J.*, v. 48, p. 107-111, 1995.
- UHLINGER, C.; FLEMING, S.; MONCOL, D. Survey for drug-resistant gastrointestinal nematodes in commercial sheep flocks. *JAVMA*, v. 201, n. 1, p. 77-80, 1992.
- URIARTE, J.; GRACIA, M. J.; ALMERIA, S. Efficacy of moxidectin against gastrointestinal nematode infections in sheep. *Vet. Parasitol.*, v. 51, p. 301-5, 1994.
- VAN WYK, J. A.; MALAN, F. S. Resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin, closantel, rafoxanide and the benzimidazoles in South Africa. *Vet. Rec.*, v. 123, p. 226-8, 1988.
- VAN WYK, J. A.; VAN SCHALKWYK, P. C. A novel approach to the control of anthelmintic-resistant *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Parasitol.*, v. 35, p. 61-9, 1990.
- VIEIRA, L. S. *et al.* *Haemonchus contortus* resistance to ivermectin and netobimin in Brazilian sheep. *Vet. Parasitol.*, v. 45, p. 111-6, 1992.
- WALLER, P. J. *et al.* Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep: Learning from the Australian experience. *Vet. Rec.*, v. 136, p. 411-3, 1995.
- WALLER, P. J. *et al.* Selection studies on anthelmintic resistant and susceptible populations of *Trichostrongylus colubriformis* of sheep. *Int. J. Parasitol.*, v. 15, p. 669-76, 1985.
- WALLER, P. J.; DOBSON, R. J.; HAUGHEY, K. G. The effect of combinations of anthelmintics on parasite populations in sheep. *Aust. Vet. J.*, v. 67, n. 4, p. 138-40, 1990.
- WALLER, P. J. Anthelmintic resistance and future for round worm control. *Vet. Parasitol.*, v. 25, p. 177-91, 1987.
- WALLER, P. J. Hed developmento fant helminticresistance in ruminant livestock. *ActaTropica*, v. 56, p. 233-43, 1994.
- WHELAN, N. C. *et al.* Efficacy of ivermectin against benzimidazole-resistant *Nematodirus staphiger* in sheep. *N. Zel. Vet. J.*, v. 43, p. 99-100, 1995.
- WOOD, J. B. *et al.* 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). *Vet. Parasitol.*, v. 58, p. 181-213, 1995.
- YADA, R. S. *et al.* Ação do fungo *Paecilomyces lilacinus* no controle biológico de nematódeos de ruminantes. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 23., 1994, Olinda. *Anais...* Olinda (PE) : Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária, 1994. 656p.

Chemoresistance to the antihelminthic in sheep

Abstracts

The inadequate use of antihelminthics, together with the increased number of applications without a previous planning, allied to the lack of sanitary control structures of the animals have caused the resistance of helminthic stumps to benzimidazoles, levamisoles and macrocyclic lactones and, as a consequence, the increasing number of clinical verminosis on sheep raising farms. The monitoring of the effectiveness of these drugs, by the accomplishment of periodical fecal exams, should be done regularly in order that the chemoresistance can be diagnosed earlier. The chemoresistance main factor is to avoid the resistant parasites to settle down in an irreversible way especially by eliminating the sensitive nematodes of the population. This evaluation will propitiate an extended action of the drugs used on parasitic control, thus making the sheep raising possible. The epidemiologic control with appropriate management such as rotation of pastures is of extreme importance either in preventive programs or in the control of stumps of resistant nematodes, always associated with the chemical control. New alternatives for parasitic control should be researched so that the sheep industry do not succumb in the near future.

Key words: chemoresistance, antihelminthics, sheep.

CUNHA FILHO L. F. C. da. Chemoresistance to the antihelminthic in sheep. *UNOPAR Cient., Ciênc. Biol. Saúde*, Londrina, v. 1, n. 1, p. 91-102, out. 1999.