

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 17/06/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

DESEMPENHO PRODUTIVO DE CORDEIROS ILE DE FRANCE E
SANTA INÊS SUBMETIDOS A TRATAMENTO SUPRESSIVO OU
SELETIVO COM ANTI-HELMÍNTICO

ANA CLÁUDIA ALEXANDRE DE ALBUQUERQUE

Botucatu, SP
Dezembro 2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

DESEMPENHO PRODUTIVO DE CORDEIROS ILE DE FRANCE E
SANTA INÊS SUBMETIDOS A TRATAMENTO SUPRESSIVO OU
SELETIVO COM ANTI-HELMÍNTICO

ANA CLÁUDIA ALEXANDRE DE ALBUQUERQUE

Tese apresentada junto ao Programa de
pós-graduação em Medicina Veterinária
para a obtenção do título de Doutora.

Orientador: Alessandro Francisco Talamini
do Amarante.

Co-orientadores: Fabiana Alves de Almeida
e César Cristiano Bassetto.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Albuquerque, Ana Cláudia Alexandre de.

Desempenho produtivo de cordeiros Ile de France e Santa Inês submetidos a tratamento supressivo ou seletivo com anti-helmíntico / Ana Cláudia Alexandre de Albuquerque. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Alessandro Francisco Talamini do Amarante

Coorientador: Fabiana Alves de Almeida

Coorientador: César Cristiano Bassetto

Capes: 50502042

1. Anti-helmínticos. 2. Resposta imune. 3. Cordeiros.
4. Ruminante. 5. Santa Inês (Raça de ovino).

Palavras-chave: Nematódeos gastrointestinais; Pequenos ruminantes; Performance produtiva; Resposta imune.

Nome do autor: Ana Cláudia Alexandre de Albuquerque.

Título: DESEMPENHO PRODUTIVO DE CORDEIROS ILE DE FRANCE E SANTA INÊS SUBMETIDOS A TRATAMENTO SUPRESSIVO OU SELETIVO COM ANTI-HELMÍNTICO.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alessandro Francisco Talamini do Amarante
Presidente e orientador
Departamento de Parasitologia
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP- Botucatu

Prof^a. Dra. Renée Laufer Amorim
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP - Botucatu

Prof^a. Dra. Elizabeth Moreira dos Santos Schmidt
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP- Botucatu

Dr. Alessandro Pelegrini Minho
Membro
Embrapa Pecuária Sudeste - CPPSE
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA - São Carlos

Prof. Dr. Helder Louvandini
Membro
Centro de Energia Nuclear na Agricultura – CENA /USP
Universidade de São Paulo – USP - Piracicaba

Data da defesa: 17 de dezembro de 2019.

DEDICATÓRIA

*À minha mãe e minha madrinha,
por estarem de mãos dadas
comigo nessa jornada.*

AGRADECIMENTOS

Aos animais, que permitiram que esse estudo fosse possível.

À minha mãe Mírian Albuquerque e minha madrinha Beatriz Janahú por terem mudado de casa, de cidade e de vida só para estarem lado a lado comigo nesse caminho, no qual eu escolhi percorrer. Não existem palavras suficientes para agradecer todo o apoio, cuidado, amor e paciência direcionados a mim.

Ao meu filho Saulo, por me incentivar a me tornar uma pessoa melhor todos os dias e fazer meus dias mais felizes.

Aos meus familiares, que mesmo estando longe fisicamente, se fizeram perto emocionalmente. Obrigada por todo apoio e compreensão.

Ao professor Alessandro Amarante, por ter aceitado me orientar e por ter cumprido este papel da melhor maneira possível. Agradeço-lhe imensamente por todo conhecimento repassado, pela paciência e por acreditar no meu potencial como profissional. Que o senhor seja sempre esse exemplo de humildade, caráter e honestidade.

Aos antigos e novos companheiros do Laboratório de Helminologia Veterinária pela convivência harmoniosa, momentos de descontração, por toda a ajuda e companheirismo, em especial à Fabiana Almeida e César Bassetto, pela imensurável contribuição.

Aos amigos que fiz em Botucatu e aos que deixei em Jaboticabal. Agradeço a vocês por todos os momentos que passamos juntos, por toda amizade, companheirismo, preocupação, apoio, ajuda e torcida.

A todos os meus amigos de Belém, por sempre estarem presentes de alguma forma em minha vida, por se preocuparem comigo e sempre torcerem pelo meu sucesso.

Ao Professor João Pessoa, por sua disponibilidade e colaboração, à sua equipe de laboratório do IBTEC, principalmente à Camila Malossi, por toda atenção, colaboração e paciência.

Aos membros da banca Prof^a. Elizabeth Schmidt, Prof^a. Renée Laufer Amorim, Dr. Alessandro Minho e Prof. Helder Louvandini, por aceitarem participar da banca de defesa da minha tese, por disponibilizarem de seu

tempo e terem contribuído grandemente para o aperfeiçoamento do meu trabalho.

Aos membros da Pós-graduação de Medicina Veterinária, principalmente ao Carlos Pazini Junior, por ser sempre solícito, paciente e nos dar todo o suporte necessário.

I would like to thank immensely Dr Collette Britton from the University of Glasgow and Dr Tom McNeilly for wonderful reception, assistance and cooperation directed to me. In addition, I would like to thank Mark Dagleish for receiving me very well, for all assistance and advice, also Tom's lab staff, in particular, Katie Hildersley, who was very patient and helped me a lot. I will never be grateful enough for all teachings and good moments. To the girls from the PhD office, Holly Hill, Marissa Vacher, Maria García and Ana, thank you very much for the reception, good company, chatting and exchange knowledge.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, e bolsa PDSE/CAPES - 8881.188861/2018-01.

A T E S T A D O

Atesto que o Projeto de Pesquisa "Desempenho produtivo de cordeiros Ile de France e Santa Inês submetidos a tratamento seletivo com anti-helmíntico" **Protocolo CEUA 47/2016**, a ser conduzido por **Ana Cláudia Alexandre de Albuquerque**, orientador Prof. Alessandro Francisco Talamini do Amarante, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA.

Vigência do projeto	12/09/2016 a 17/04/2017
Finalidade	Pesquisa Científica
Espécie/Linhagem	Ovina/Ovis aries
Nº de animais	40
Peso/Idade	22 kg/60-90 dias
Sexo	Macho
Origem	Propriedades no Estado de SP

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião da CEUA em 13/05/2016



Prof^a.Ass.Dr^a. Ibiara Correia de Lima Almeida Paz

Presidente da CEUA da FMVZ, UNESP - Campus de Botucatu

LISTA DE TABELAS

	Pg
CAPÍTULO 2	
Table 1. Faecal egg count reduction (FECR) in lambs under target selective treatment with monepantel (high-exposure group). Data of treatment, number of eggs of strongyles per gram of faeces (EPG) on the day of treatment (pre-treatment) and 14 days post-treatment.	37
Table 2. Third stage larvae in faecal cultures of lambs under target selective treatment with monepantel.	38
Table 3. Third larvae (%) in faecal cultures of lambs under suppressive treatment with monepantel (low-exposure group).	40
CAPÍTULO 3	
Table 1. Developmental stages of <i>Haemonchus contortus</i> means (minimum-maximum values) of the Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintics.	47
Table 2. Averages (minimum-maximum values) of eosinophils (cells/mm ²), mast cells (cells/mm ²), globule leukocytes (cells/mm ²), POU2F3+ cells (%), T cells (cells/mm ²) and B cells (cells/mm ²) in abomasum mucosa of the Santa Ines and Ile de France under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintics. ...	50
CAPÍTULO 4	
Table 1. <i>Trichostrongylus colubriformis</i> means (minimum-maximum values) of the Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintics. ...	72
Table 2. <i>Cooperia curticei</i> means (minimum-maximum values) of the Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintics.	73
Table 3. <i>Strongyloides papillosus</i> and <i>Trichuris</i> spp. means (minimum-maximum values) of the Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintics.	73
Table 4. Means of anti- <i>Trichostrongylus colubriformis</i> L3 IgG plasma levels (% OD) (minimum-maximum values) of the Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintics.	74
Table 5. Means (minimum-maximum values) of eosinophils, mast cells and globule leukocytes (cells/mm ²) in the intestinal mucosa of the Santa Ines and Ile de France under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintic.	75
CAPÍTULO 5	

Table 1.	Packed cell volume (%) means (\pm standard error) of the Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics.	88
Table 2.	Total plasma protein (g/dL) means (\pm standard error) of the Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintics.	90
Table 3.	Means of initial body weight, final body weight, body weight gain, daily weight gain, carcass weight (kg) and hot carcass yield (%) (\pm standard error) of the Santa Ines and Ile de France under suppressive or targeted selective treatment (TST) programme with anthelmintic.	93

LISTA DE FIGURAS

	Pg
CAPÍTULO 2	
Figure 1. Average of eggs of strongyles per gram of faeces (EPG) of lambs under targeted selective treatment with monepantel. Arrows indicate the number of animals treated on each occasion owing to PCV \leq 20%.	37
Figure 2. Average number of strongyles eggs per gram of faeces (EPG) from lambs under suppressive anthelmintic treatment. The black arrows indicate the dates of treatment with monepantel, the orange arrow indicates the date of treatment with moxidectin, and the blue arrow indicates the date of treatment with combination of monepantel, levamisole and albendazole.	39
CAPÍTULO 3	
Figure 1. Means of <i>Haemonchus contortus</i> eggs per gram of faeces (EPG). EPG counting of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs naturally infected under with anthelmintics and under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Values represent mean \pm standard error.	47
Figure 2. Mean levels of anti- <i>Haemonchus contortus</i> L3 IgG (% OD) in plasma. IgG levels, of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs naturally infected with <i>H. contortus</i> and under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Values represent mean \pm standard error.	48
Figure 3. Total IgE plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$) . IgE concentration of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs naturally infected with <i>H. contortus</i> and under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Values represent mean \pm standard error.	49
Figure 4. Mean levels of anti- <i>Haemonchus contortus</i> L3 and adult – specific IgA (OD – blank). IgA levels measured in the abomasal mucus collected post mortem of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs naturally infected with <i>H. contortus</i> and under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Values represent mean \pm standard error.	49
Figure 5. Mean blood eosinophil count (cells/ μL). Blood eosinophil counting of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs naturally infected with <i>H. contortus</i> and under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Values represent mean \pm standard error.	50
Figure 6. Immunohistochemical labelling of abomasum mucosa sections showing positive cells. A B POU2F3+ cells; C, D – CD3+ T cells; E, F CD79 α + B cells ($\times 400$ magnification). The micrographics A, C, E show tissue from the Santa Ines lamb with no detectable <i>Haemonchus contortus</i> worm; while B, D, F show tissue from Ile de France lamb with a <i>H. contortus</i> burden of 1860.	51

CAPÍTULO 4

- Figure 1.** Means of eggs per gram of faeces (EPG) of *Strongyloides* spp. of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Bars are standard error. 71
- Figure 2.** Mean levels of anti-*Trichostrongylus colubriformis* L3 IgG (% OD) in plasma, of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Values represent mean \pm standard error. 71
- Figure 3.** Mean levels of anti-*Trichostrongylus colubriformis* L3 and adult – specific IgA (OD – blank) in the intestinal mucus collected at post mortem of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Values represent mean \pm standard error. 72

CAPÍTULO 5

- Figure 1.** Number of infective larvae by kilogram of dry matter (L3/kg DM) recovered from the herbage of (A) paddocks (P) 2 and 4 grazed by Santa Ines and Ile de France lambs under suppressive treatment and (B) P1 and P3 grazed by lambs under targeted selective treatment. 86
- Figure 2.** Total weekly precipitation (mm) and mean weekly temperature ($^{\circ}$ C) from 5th October to 21st February, Botucatu, São Paulo state, Brazil. 87
- Figure 3.** Packed cell volume (%) means of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Bars are standard error. 89
- Figure 4.** Total plasma protein (g/dL) means of the Santa Ines (SI) and the Ile de France (IF) lambs under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Bars are standard error. 91
- Figure 5.** Body weight (kg) means of the Santa Ines (SI) and Ile de France (IF) lambs under suppressive (SUP) or targeted selective treatment (TST) with anthelmintics. Bars are standard error. 92

SUMÁRIO

RESUMO	14
ABSTRACT	15
CAPÍTULO 1	16
1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
3. REFERÊNCIAS	27
CAPÍTULO 2 - Development of <i>Haemonchus contortus</i> resistance in sheep under suppressive or targeted selective treatment with monepantel.	35
1. Introduction	36
2. Material and methods	37
3. Results	39
4. Discussion	39
References	40
CAPÍTULO 3 – Differences in immune response to <i>Haemonchus contortus</i> infection in the susceptible Ile de France and the resistant Santa Ines sheep under anthelmintic different regimens	42
Introduction	43
Materials and methods	44
Results	46
Discussion	49
CAPÍTULO 4 – Immune response to intestinal nematode infection in the Ile de France and Santa Ines sheep under different anthelmintic treatment regimens	55
Introduction	56
Material and methods	58
Results	62
Discussion	64

Conclusion.....	66
References	66
CAPÍTULO 5 – Influence of targeted selective treatment on productive performance of Ile de France and Santa Ines lambs naturally infected with gastrointestinal nematodes.....	76
Introduction.....	78
Material and methods	80
Results.....	83
Discussion	94
Conclusion.....	97
References	98
CAPÍTULO VI.....	102
Discussão geral	102
Conclusões gerais	105
Bibliografia.....	105

ALBUQUERQUE, A.C.A. **Desempenho produtivo de cordeiros Ile de France e Santa Inês submetidos a tratamento supressivo ou seletivo com anti-helmíntico**. Botucatu, 2019. 109p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A infecção por nematódeos gastrintestinais (NGI) está entre os principais problemas sanitários e econômicos na ovinocultura. Como alternativa contra intensa utilização de anti-helmínticos surgiram os tratamentos seletivos. O presente estudo teve por objetivo avaliar e comparar o desempenho produtivo e a resposta imunológica de cordeiros Santa Inês e Ile de France, naturalmente infectados por NGI, submetidos a tratamento supressivo ou seletivo com anti-helmíntico. Trinta e oito cordeiros foram alocados em dois tratamentos anti-helmínticos: supressivo - 9 Santa Inês e 10 Ile de France tratados com monepantel a cada 14 dias; seletivo - 10 Santa Inês e 9 Ile de France tratados quando apresentaram volume globular $\leq 20\%$. A pesagem e as amostras de sangue e fezes foram coletadas semanalmente, para realização de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), determinação do volume globular (VG), proteína plasmática total (PPT) e contagem de eosinófilos sanguíneos, além de aferidos imunoglobulina G (IgG) e IgE no plasma sanguíneo. Após o abate, foram retirados 10% do conteúdo gastrointestinal e armazenados; posteriormente os parasitas foram contados e identificados. Adicionalmente, células inflamatórias foram quantificadas nas mucosas abomasais e intestinais, e níveis de IgA aferido no muco, além de realização de imunohistoquímica. Ocorreu redução da eficácia do monepantel para 0% no tratamento supressivo e 76% no seletivo. Os animais sob tratamento seletivo apresentaram desempenho produtivo inferior, com menores valores de peso vivo, ganho em peso médio diário, peso de carcaça e rendimento de carcaça quente. Os animais Santa Inês apresentaram melhor resposta imunológica em comparação aos Ile de France, principalmente contra *Haemonchus contortus*, com menores valores de OPG e carga parasitária, além de maiores contagens células inflamatórias e níveis de IgG e IgA. Concluímos que o tratamento seletivo não retardou o aparecimento de resistência anti-helmíntica e não preveniu perdas produtivas. A raça Santa Inês apresentou grande potencial em melhorar a resistência dos ovinos aos NGI em programa de seleção de animais, como uma medida de controle estratégico alternativo.

Palavras-chave: Nematódeos gastrintestinais; Pequenos ruminantes; Performance produtiva; Resposta imune.

ALBUQUERQUE, A.C.A. **Productive performance of Ile de France and Santa Ines lambs under suppressive or targeted selective treatment with anthelmintic.** Botucatu. 109p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The gastrointestinal nematodes (GIN) infections are among the main health and economic problems affecting sheep farming. The targeted selective treatment (TST) arises as an alternative approach for worm control to reduce the anthelmintic use. The present study aimed to assess and compare productive performance and immunological response of Santa Ines and Ile de France lambs naturally infected with GIN under TST or suppressive anthelmintic treatments programs. Thirty eight lambs were allocated in two anthelmintic groups: suppressive - 9 Santa Ines and 10 Ile de France drenched with monepantel every 14 day; targeted selective treatment (TST) - 10 Santa Ines 9 Ile de France drenched when presented packed cell volume (PCV) \leq 20%. Animals were weighing and faecal and blood samples were collected weekly to perform eggs per gram of faeces (EPG), PCV, total plasma protein, blood eosinophils counts and immunoglobulin G (IgG) and IgE levels were measured in plasma. Post mortem parasites species were counted and identified. In addition, inflammatory cells were quantified in abomasums and intestine mucosa, and IgA were dosed in mucus, besides immunohistochemistry was performed. Monepantel showed reduction to 0% and 76% in efficacy in suppressive and TST group, respectively. Animals under TST presented inferior productive performance, with low body weight gain, daily weight gain, carcass weight and hot carcass yield. Santa Ines lambs showed greater immunological response than Ile de France, mainly to *Haemonchus contortus*, with lower EPG and worm burden, besides high inflammatory cells count and IgG and IgA levels. In conclusion, the targeted selective treatment does not prevent anthelmintic resistance and animal productive losses. Santa Ines breed presented potential value in improving the resistance of sheep to GIN infection in breeding program as sustainable alternative control strategy.

Key words: Gastrointestinal nematodes; Small ruminants; Productive performance; Immune response.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

O Brasil esteve no auge da ovinocultura no ano de 1991 com 20.127.952 cabeças de ovinos (FAO, 2016). No entanto, a queda no preço da lã nos anos 90 acarretou em considerável diminuição no rebanho (AMARANTE, 2014). Atualmente, o Brasil possui um rebanho de ovino com 18 milhões cabeças (IBGE, 2017), indicando um retorno no investimento na ovinocultura, voltado para a comercialização da carne de cordeiro.

A infecção por parasitas gastrintestinais é considerada um dos maiores obstáculos para criadores de ovinos e está entre os principais problemas sanitários que acometem essa espécie (CHAGAS et al., 2011; VALCÁRCEL et al., 2015). Os prejuízos econômicos são elevados, devido à redução na produtividade, apresentando menor eficiência de conversão alimentar, menor ganho em peso, diminuição na produção de leite e lã, qualidade de carcaça inferior, além de maiores despesas com produtos veterinários e mão de obra, além do aumento na mortalidade (CARDIA et al., 2011; BRITO et al., 2013; AMARANTE, 2014; COSTA JUNIOR; AMARANTE, 2015).

O Brasil possui um clima favorável para a sobrevivência e desenvolvimento das larvas de parasitos nas pastagens ao longo do ano, contribuindo para taxas elevadas de contaminação dos rebanhos (AMARANTE, 2009). Animais com altas cargas parasitárias apresentam significativa diminuição na produtividade (AMARANTE, 2014). Para o controle parasitário a principal medida adotada pelos produtores é a utilização de anti-helmínticos, no qual é realizada de forma repetitiva e indiscriminada sem orientação especializada (BRICARELLO, 2015; CARDOSO et al., 2015). Este tipo de estratégia visa maximizar a produção, porém não é economicamente sustentável, devido a presença de resíduos químicos nas carcaças e no ambiente, e ao aparecimento de populações de nematódeos resistentes (BRITO et al., 2013; AMARANTE, 2014; VALCÁRCEL et al., 2015).

A resistência de NGI à drogas anti-helmínticas é um problema global na ovinocultura que vem se intensificando com o passar dos anos, ocorrendo a diminuição da eficácia desses compostos (GILLEARD, 2006). Em cordeiros infectados artificialmente com *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis*, observou-se significativa diminuição da eficácia dos principais princípios ativos utilizados na ovinocultura: albendazol, levamisol, moxidectin, ivermectina, triclorfon e closantel (ALMEIDA et al., 2010). Evidenciando o cenário alarmante em que a produção de ovinos se encontra em relação à resistência aos antiparasitários.

Em 2008, o monepantel foi lançado como uma alternativa para o tratamento das helmintoses em rebanhos de ovinos onde havia caso de múltipla resistência (KAMINSKY et al., 2008). Contudo, a partir de 2013 surgiram relatos de populações de nematódeos resistentes a esse princípio ativo em vários países, principalmente envolvendo a espécie *H. contortus* (SCOTT et al., 2013; MEDEROS et al., 2014; VAN DENBROM, 2015; SALES; LOVE, 2016; MARTINS et al., 2017), até mesmo quando tratados seletivamente (ALBUQUERQUE et al., 2017). De forma que, medidas alternativas como o tratamento seletivo, não estão sendo suficientes para frear o rápido aparecimento de populações de nematódeos resistentes.

A não utilização de anti-helmínticos na rotina produtiva de ovinos é utópico, pois há momentos em que sua utilização é necessária, como: no periparto em que as fêmeas se tornam mais suscetíveis (ROCHA et al., 2004), quando há infecções maciças em cordeiros antes ou após a desmama (ROCHA et al., 2005) ou em adultos com manifestação clínica de parasitose (AMARANTE et al., 2009). Dessa forma, é importante que as drogas anti-helmínticas sejam utilizadas de forma racional em conjunto com outras práticas alternativas a fim de minimizar a seleção de populações resistentes (BRICARELLO, 2015).

Já existem alternativas para amenizar a utilização de anti-helmínticos, como: pastejo integrado com diferentes espécies de herbívoros (AMARANTE, 2014); sistemas integrados de produção agropecuária, que consiste na associação na produção de animais com produção agrícola de forma integrada, intercalada ou sucessão (MACEDO, 2009); seleção e cruzamento de raças

resistentes com raças comerciais (AMARANTE, 2009), maior aporte nutricional aos animais (AMARANTE, 2014; AMARANTE, 2015) e tratamentos seletivos (MEDINA-PÉREZ et al., 2015); vacinação dos animais contra *Haemonchus contortus*, porém infelizmente esta pratica ainda não pode ser adotada no Brasil devido a vacina ainda não estar disponível comercialmente no país (BASSETTO; AMARANTE, 2015).

A utilização de animais mais resistentes a infecções por nematódeos gastrointestinais (NGI) como método de controle alternativo permitirá a redução do número de larvas nas pastagens e a infecção dos animais por esses parasitas, reduzindo assim, a necessidade de administrar anti-helmínticos e por consequência o aparecimento de resistência à essas drogas (AMARANTE; AMARANTE, 2003; ZVINOROVA et al., 2018).

Apesar de tratamentos seletivos terem surgido como uma alternativa para desacelerar o aparecimento de resistência anti-helmíntica, ainda não foi observada mudança significativa que mostre alteração no cenário da produção de ovinos no Brasil (AMARANTE, 2014).

Este estudo tem por objetivo avaliar o desenvolvimento da resposta imunológica e a influência do tratamento seletivo no desempenho produtivo de cordeiros das raças Santa Inês e Ile de France, naturalmente infectados por NGI, comparando-os com animais tratados de forma supressiva, mantidos em condições de baixa exposição a infecções helmínticas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1- Parasitas gastrintestinais em ovinos

O parasitismo por NGI é considerado o principal obstáculo ao desenvolvimento da ovinocultura responsável por grandes perdas produtivas e econômicas (KAPLAN et al., 2004; AMARANTE, 2014).

Os ovinos comumente são parasitados simultaneamente por várias espécies de NGI, ocorrendo o somatório de efeitos patogênicos de cada espécie de parasita (AMARANTE, 2015). A diversidade de espécies que são encontradas nesses animais depende do manejo utilizado, das condições ambientais e do tratamento anti-helmíntico (AMARANTE, 2009).

No Brasil, os nematódeos mais importantes presentes na produção de ovinos são *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis*, possuem elevada relevância sanitária por serem prevalentes e patogênicos, provocando diminuição do desempenho produtivo e em infecções severas podem levar o animal à óbito (AMARANTE, SALES, 2007; AMARANTE, 2014).

Haemonchus contortus habita o abomaso de ruminantes e é o principal causador de problemas de parasitismo clínico, acompanhado de significativa mortalidade. Esse parasita pode ser encontrado na região sudeste ao longo do ano e sua ação sobre o hospedeiro causa anemia, hipoproteïnemia, edema submandibular, podendo levar a óbito em infecções severas. Assim, essas características clínicas tornam a haemoncose facilmente reconhecida pelos produtores (AMARANTE; SALES, 2007; AMARANTE, 2014; WILMSEN et al., 2014).

Trichostrongylus colubriformis está entre os NGIs de importância para a ovinocultura, habita no intestino delgado, é encontrado presente em boa parte das criações de ovinos. Responsável por provocar lesões na mucosa intestinal dos hospedeiros causando lesões teciduais importantes, ocasionando intensa exsudação de proteínas para a luz do órgão, distúrbios na digestão e na absorção dos nutrientes, além de redução do apetite (AMARANTE; SALES, 2007). Em cargas parasitárias elevadas o animal pode apresentar enterite severa e anorexia (AMARANTE, 2015).

Outro nematódeo importante é o *Oesophagostomum columbianum*. Possui relativa frequência no rebanho ovino, alta patogenicidade e causa lesões nodulares no intestino grosso. Os sinais clínicos apresentados pelos animais são anorexia, perda de peso, diarreia e anemia. Outras espécies encontradas em ovinos são: *Strongyloides papillosus* e *Cooperia* spp., que ocorrem no intestino delgado, causando lesões na mucosa e *Trichuris* spp., que ocorre no intestino grosso, causando infecções leves nos hospedeiros (AMARANTE, 2015).

2.2- Monepantel

Uma nova classe de anti-helmíntico foi lançada na Nova Zelândia em 2008 chamada monepantel (Zolvix[®], Novartis), derivado do amino-acetonitrilo (MEDEROS et al., 2014). Esse anti-helmíntico chegou ao mercado como uma alternativa para o tratamento das helmintoses em rebanhos de ovinos, onde havia casos de resistência a outras classes de anti-helmínticos (FORTES; MOLENTO, 2013; CIUFFA et al., 2013).

Este princípio ativo atua no receptor nicotínico nAChR, encontrado apenas em nematódeos. Age como agonista dos canais iônicos, causando intensa contração da parede muscular do corpo do parasita e consequente paralisia, além de causar contração espástica da porção anterior da faringe, levando o nematódeo a morte (KAMINSKY et al., 2008).

É uma droga bem tolerada e com baixa toxicidade para ruminantes, com período de carência curto e sem contra-indicações. Possui um amplo espectro contra nematódeos gastrointestinais de ovinos, com ação comprovada contra *Haemonchus contortus*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia curticei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Trichostrongylus axei*, *Ostertagia ostertagi*, *Teladorsagia circumcincta*, *Chabertia ovina* e *Nematodirus spathiger* (KAMINSKY et al., 2008).

Com a disponibilidade do monepantel, que apresenta elevada eficácia contra os principais parasitas de ovinos, criou-se a possibilidade de avaliar os prejuízos causados pelos helmintos em animais mantidos no pasto, livres de parasitos (submetidos a tratamentos supressivos) em comparação com animais parasitados, tratados seletivamente.

2.3- Tipos de tratamento

Na produção de pequenos ruminantes existem variados tipos de tratamentos com anti-helmínticos que podem ser utilizados, cada um com seu objetivo, vantagens e desvantagens (COSTA et al., 2011). São eles: Tratamento Preventivo, o anti-helmíntico é administrado em todo o rebanho em períodos previamente estabelecidos para prevenir infecções clínicas ou subclínicas (MOLENTO, 2005); Tratamento Curativo, princípio ativo administrado apenas quando o animal que apresentar sinais clínicos

perceptíveis (HASSUM, 2009); Tratamento Tático, utilizando em períodos do ano em que as condições ambientais favorecem as infecções por NGI, no qual todos ou alguns animais são tratados (TORRES-ACOSTA; HOSTE, 2008); Tratamento Supressivo, todos os animais são tratados a cada duas a quatro semanas com anti-helmínticos, com o objetivo de o parasita não atingir o período pré-patente da infecção (HASSUM, 2009), porém, sabe-se que com a utilização do mesmo princípio ativo de forma frequente em um período prolongado, ocorre a pressão de seleção, sobrevivendo as populações de nematódeos mais resistentes (BRITO et al., 2013; ARECE-GARCÍA et al., 2016); Tratamento não intencional, quando é realizado tratamento com droga para outra afecção, mas também possui efeito anti-helmíntico (TORRES-ACOSTA; HOSTE, 2008); e o Tratamento seletivo, se baseia em tratar com anti-helmíntico apenas os animais que apresentem alguma alteração no estado fisiológico, baseada em critérios como grau de anemia pelo exame da conjuntiva ocular (FAMACHA[®]), aferição do volume globular (VG), condição corporal, indicadores de diarreia e contagem de ovos por grama de fezes (OPG) (AMARANTE, 2014; MEDINA-PÉREZ et al., 2015; VALCÁRCEL et al., 2015).

Com o aparecimento da resistência anti-helmíntica em rebanhos de ovinos, surgiu à necessidade de buscar novas alternativas de controle das helmintoses gastrintestinais, uma delas é o tratamento seletivo (BEVILAQUA et al., 2015). Atualmente, no Brasil, o método de tratamento seletivo mais utilizado é o FAMACHA[®] (MAIA et al., 2013).

O método FAMACHA[®] consiste no tratamento de animais que apresentem anemia clínica causada por *H. contortus*, no qual o grau de anemia é avaliado pela coloração da conjuntiva ocular com auxílio de um cartão padrão com categorias de cores que variam de 1 a 5, cada categoria representa um intervalo de valores de VG (COSTA et al., 2011; AMARANTE, 2014; ARECE-GARCÍA et al., 2016).

Dentre as vantagens do tratamento utilizando o FAMACHA[®] está a redução do número de animais tratados, diminuição na utilização de anti-helmínticos e dos custos com essas drogas, além de preservação da refugia, desacelerar o aparecimento da resistência parasitária e não ser um método

invasivo (ROSALINSKI-MORAES; SOTOMAIOR, 2015; VALCÁRCEL et al., 2015). Os fatores limitantes decorrentes da utilização desse método são: sensibilidade apenas para animais infectados por *H. contortus*, sendo que os ovinos geralmente apresentam infecções parasitárias mistas, aumentando a necessidade da realização de culturas de fezes periódicas para verificar os parasitas presentes no rebanho; a avaliação do grau de anemia é subjetiva, sendo funcional somente para animais com sinais clínicos, passando despercebidos os animais resilientes; há a necessidade dos animais serem avaliados individualmente e de forma frequente; necessidade de uma infraestrutura adequada e maior organização no manejo para a manipulação dos animais, além de mão de obra treinada para realizar as avaliações, elevando os custos de implementação e manutenção deste método (MAIA et al., 2013; ROSALINSKI-MORAES; SOTOMAIOR, 2015; VALCÁRCEL et al., 2015).

Além da infecção por *H. contortus*, existem também outros fatores que podem interferir na coloração da mucosa dos animais, mostrando que o método não deve ser utilizado de forma isolada, sendo necessário adotar outras medidas de controle em conjunto (ROSALINSKI-MORAES; SOTOMAIOR, 2015).

Apesar de esta metodologia ter sido introduzida no Brasil há mais de 10 anos, ainda não foi possível observar nenhuma mudança no cenário da resistência parasitária no Brasil (AMARANTE, 2014).

2.4- Raças

Na década de 90 houve uma queda significativa no preço da lã, que levou os produtores de ovinos a mudarem o foco da produção, voltando os esforços para a produção de carne, devido ao aumento no consumo. Com o aumento na demanda na produção de carne, foram introduzidas no país raças comerciais que possuem maior ganho em peso e rendimento de carcaça como Ile de France, Texel, Suffolk e Dorper (AMARANTE, 2014). Essas raças apresentam qualidade de carcaça e ganho em peso superior em relação às raças locais, porém são mais sensíveis a infecções por NGI, o que influencia diretamente no seu desempenho produtivo (AMARANTE et al., 2009).

A produtividade das raças de ovinos pode ser influenciada por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos estão relacionados diretamente ao animal, à capacidade individual que o animal tem a resistir a infecções por NGI. Os fatores extrínsecos estão relacionados a fatores externos, ao ambiente em que o animal será criado, o tipo de criação, se será intensivo, semi-intensivo ou extensivo, ao tipo de manejo sanitário e nutricional, e tipo de produção. Animais de raças comerciais, que possuem maior susceptibilidade, quando criados em condições de baixa exposição a larvas infectantes e manejo nutricional adequado, apresentam alta produtividade. Já em situações de maior exposição a larvas infectantes, as raças locais possuem como vantagem maior resistência, apresentando maior produtividade em relação as raças comerciais (AMARANTE, 2015). Já é conhecido que as raças nativas apresentam maior resistência à infecção do que as raças comerciais introduzidas (AMARANTE et al., 2004; AMARANTE et al., 2009; ROCHA et al., 2004), porém os mecanismos subjacentes à resistência natural são mal compreendidos.

A capacidade de algumas raças apresentarem resposta imunológica mais eficiente ao parasitismo é decorrente do processo de seleção natural, no qual sobreviveram os indivíduos que tiveram melhor resposta imunológica aos parasitas comuns ao seu ambiente, repassando geneticamente essa habilidade aos herdeiros (AMARANTE, 2014).

A utilização de raças que apresentam maior grau de resistência a NGI, como Santa Inês, Crioula e Morada Nova, é um fator relevante que pode ser aproveitado para diminuir as perdas econômicas na produção de ovinos (AMARANTE et al., 2009; AMARANTE, 2014).

Nos estudos desenvolvidos no Brasil, a maioria utilizou a raça Santa Inês em comparação com outras raças, e esta se demonstrou mais resistente ao parasitismo, independente da idade e categoria em que se encontravam os ovinos (AMARANTE et al., 2004; ROCHA et al., 2005; AMARANTE et al., 2009; AMARANTE, 2015).

Estudos comparando a resistência a NGI de cordeiros da raça Santa Inês e Ile de France, mostrou que os cordeiros Santa Inês foram mais resistentes tanto nas fases de amamentação quanto na de desmame, mesmo

apresentando maior contagem de OPG em alguns momentos, com valor de VG e número de eosinófilos maior em todas as idades, além de não necessitarem de tratamentos anti-helmínticos para prevenir a mortalidade dos animais em comparação aos animais da raça Ile de France (AMARANTE et al., 2004; ROCHA et al., 2005; AMARANTE et al., 2014).

Estudo em ovelhas peri-parturientes e em lactação das raças Santa Inês e Ile de France mostrou que as ovelhas Santa Inês, embora no período de maior suscetibilidade, apresentaram uma alta capacidade de suportar o parasitismo, mesmo estando em um ambiente altamente contaminado com grande quantidade de larvas infectantes de NGI (ROCHA et al., 2011). Embora alguns indicadores de resistência à parasitas tenham sido detalhados, pouco se sabe sobre as respostas imunes dessas raças.

2.5- Resposta imunológica aos nematódeos gastrointestinais

Os parasitas gastrointestinais desencadeiam resposta imune inata com hiperplasia de mastócitos na mucosa, aumento do número de leucócitos globulares, elevação no número de eosinófilos circulantes e maior produção de muco (HUNTLEY, 1984; BALIC et al., 2000; SOROBETEA et al., 2018), com posterior resposta adaptativa ocorrendo a ativação de células T CD4⁺ “naive”, que se diferenciam em T “helper” 2 (Th2), com produção de citocinas específicas incluindo interleucina 4 (IL-4), IL-5, IL-10 e IL-13, e posterior produção de anticorpos específicos (MEEUSEN et al., 2005; BALIC et al., 2002; TAYLOR et al., 2012; SOROBETEA et al., 2018).

As principais imunoglobulinas que participam da resposta ao parasitismo pelos NGI são a IgE, IgA e o IgG. Esses anticorpos poderão agir através da opsonização, em que se fixam ao parasita atraindo células efectoras, como eosinófilos e mastócitos, para liberação de grânulos sobre os parasitas; ou se fixar em áreas que possam dificultar sua alimentação, estabelecimento, fixação e reprodução (ALEXANDER; HILNTON, 2004; MOREAU; CHAUVIN, 2009; TAYLOR et al., 2012; ALLEN; MAIZELS, 2004; TIZARD, 2014; SOROBETEA et al., 2018).

Estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de esclarecer os mecanismos envolvidos na resposta imune ao parasitismo por NGI (TEREFE et al., 2007; GONZALEZ et al., 2011; SHAKYA et al., 2011; JACOB et al., 2016; SOROBETEA et al., 2018). No entanto, ainda não foi totalmente esclarecida a dinâmica que ocorre na iniciação e desenvolvimento da resposta imunológica a esses patógenos.

As células epiteliais gastrointestinais são as primeiras células em que os parasitas entram em contato, e recentemente foram associadas ao processo de indução e ativação da resposta antiparasitária (TAYLOR et al., 2012; GERBE; JAY, 2016; SOROBETEA et al., 2018), porém faltam informações para elucidar como esse processo se desenvolve.

As células “*tuff*” são células epiteliais quimiossensoriais encontradas na mucosa gastrointestinal (GERBE et al., 2012; SOROBETEA et al., 2018), que expressam o fator de transcrição POU2F3 (MATSUMOTO et al., 2011) responsáveis por conduzir sinais precoces para iniciação da imunidade do tipo 2 (Th2) contra a infecção por helmintos em camundongos (GERBE et al., 2016). Essas células são a fonte dominante de IL-25, citocina responsável por induzir a produção de citocinas específicas Th2 através da ação de células linfóides inatas do grupo 2 (ILC2s) (SMITH et al., 2018; TING; VON MOLTKE, 2019). Estudos realizados em camundongos observaram que animais que tiveram ausência dessa célula apresentaram defeito na resposta Th2 e conseqüentemente comprometimento na expulsão dos vermes (GERBE et al., 2016; VON MOLTKE et al., 2016). Atualmente, um grupo de pesquisa da Escócia tem buscado detalhar a dinâmica dessas células durante a infecção por endoparasitas além de investigar o perfil de expressão gênica das células POU2F3+ no abomaso de ovinos para determinar se essas são equivalentes às células “*tuff*” de camundongo (HILDERSLEY et al., estudo ainda em andamento).

2.6 – Resistência aos nematódeos gastrointestinais

A habilidade do animal em desenvolver melhor resposta imunológica aos NGI irá variar entre os indivíduos (STEAR; MURRAY, 1994). Fatores como

raça, idade, período da gestação podem influenciar na suscetibilidade dos animais, além da variação genética que ocorre dentro desses grupos (STEAR; MURRAY 1994; ROCHA et al., 2004; AMARANTE et al., 2004; ROCHA et al., 2005).

Animais com maior resistência aos NGI possuem habilidade em desenvolver resposta imune mais rápida e robusta, limitando o estabelecimento de larvas infectantes, diminuindo a fecundidade das fêmeas e/ou promovendo a expulsão de parasitas (MOWEN; GLIMCHER, 2004; AMARANTE et al., 2009; SHAKYA et al., 2011; DE LA CHEVROTIÈRE et al., 2012).

Hospedeiros que apresentaram maior resistência aos NGI exibiram maior capacidade e velocidade de desenvolver a resposta imune Th2, caracterizada pelo aumento de citocinas importantes como IL-4 e IL-5, recrutamento de células efectoras e produção de anticorpos específicos (JACOBS et al., 2016; SOROBETEA et al., 2018). Além de animais com maior resistência serem capazes de manter valores de variáveis fisiológicas como o VG e as proteínas plasmáticas totais (PPT) dentro dos valores normais para espécie (VG: 27-45%; PPT 6.0-7.5 g/dL WEISS; WARDROP, 2010) (AMARANTE et al., 2004; ROCHA et al., 2004; 2005).

A resistência aos NGI é uma característica genética com herdabilidade de moderada a alta, que pode ser utilizada em programas de seleção de animais como método de controle alternativo, com intuito de aumentar a resistência do rebanho (HUNT et al., 2013; AMARANTE, 2014).

Apesar de já terem sido realizados vários estudos diferenciando raças resistentes de suscetíveis (AMARANTE et al., 2004; TEREFE et al., 2007; GONZÁLES et al., 2011; BOWDRIDGE et al., 2015), pesquisas com finalidade de identificar os possíveis marcadores genéticos relacionados à resistência (BENAVIDES et al., 2002; KEMPER et al., 2011; BENAVIDES et al., 2015; ZVINOROVA et al., 2018) e avaliação da expressão gênica de diferentes raças submetidas à infecções por NGIs (GOSSNER et al., 2013; GUO et al., 2016; ZHANG et al., 2019), ainda não é bem esclarecido quais os principais fatores que conferem resistência aos animais.

3. REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, A.C.A.; BASSETTO, C.C.; ALMEIDA, F.A.; AMARANTE, A.F.T. Development of *Haemonchus contortus* resistance in sheep under suppressive or targeted selective treatment with monepantel. *Veterinary Parasitology*, v. 246, p. 112–117, 2017.
- ALEXANDER, W.S.; HILTON, D.J. The role of suppressors of cytokine signaling (socs) proteins in regulation of the immune response. *Annual Review of Immunology*, v. 22, p. 503–29, 2004.
- ALLEN, J.E.; MAIZELS, R.M. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, p. 375–388, 2011.
- ALMEIDA, F.A.; GARCIA, K.C.O.D.; TORGERSON P.R.; AMARANTE, A.F.T. Multiple resistance to anthelmintics by *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. *Parasitology international*, v. 59, n. 4, p. 622-625, 2010.
- AMARANTE, A.F.T. Nematoides gastrintestinais em ovinos. In: CAVALCANTE, A.C.R.; VIEIRA, L.S.; CHAGAS, A.C.S.; MOLENTO, M.B. Doenças parasitárias de caprinos e ovinos: epidemiologia e controle. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2009, p. 17-61.
- AMARANTE, A.F.T. Sustainable worm control practices in South America. *Small Ruminant Research*, v. 118, p. 56–62, 2014.
- AMARANTE, A.F.T. Os parasitas de ovinos. São Paulo: Editora Unesp, 2015.
- AMARANTE, A.F.T.; AMARANTE, M. R. V. Breeding sheep for resistance to nematode infections. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, v. 2, n. 3, p. 147-161, 2003.
- AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A.; ROCHA, R.A.; GENNARI, S.M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France sheep to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. *Veterinary Parasitology*, v. 120, p. 91–106, 2004.
- AMARANTE, A.F.T.; SALES, R. de O. Controle de Endoparasitoses dos Ovinos: Uma Revisão. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v. 1, n. 2, p. 14 – 36, 2007.
- AMARANTE, A.F.T.; SUSIN, I.; ROCHA, R.A.; SILVA, M.B.; MENDES, C.Q.; PIRES, A.V. Resistance of Santa Ines and crossbred ewes to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. *Veterinary Parasitology*, v. 165, p. 273–280, 2009.
- AMARANTE, F.T.A. Nematoides gastrintestinais em ovinos. In: CAVALCANTE, A.C.R.; VIEIRA, L. S.; CHAGAS, A.C.S.; MOLENTO, M.B. Doenças parasitárias

de caprinos e ovinos: epidemiologia e controle. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2009, p. 18-61.

ARECE-GARCÍA, J.; LÓPEZ-LEYVA, Y.; GONZÁLEZ-GARDUÑO, R.; TORRES-HERNÁNDEZ, G.; ROJO-RUBIO, R.; MARIE-MAGDELEINE C. Effect of selective anthelmintic treatments on health and production parameters in Pelibuey ewes during lactation. *Tropical Animal Health Production*, v. 48, p. 283–287, 2016.

BALIC, A.; BOWLES, V.M.; MEEUSEN, E.N.T. Cellular profiles in the abomasal mucosa and lymph node during primary infection with *Haemonchus contortus* in sheep. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 75, n. 1-2, p. 109-120, 2000.

BALIC, A.; BOWLES; V.M.; MEEUSEN, E.N.T. Mechanisms of immunity to *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Parasite Immunology*, v. 24, n. 1, pp. 39–46, 2002.

BASSETTO, C.C.; AMARANTE, A.F.T. Vaccination of sheep and cattle against haemonchosis. *Journal of helminthology*, v. 89, n. 5, p. 517-525, 2015.

BENAVIDES M.V.; WEIMER, T.A.; BORBA, M.F.S.; BERNE, M.E.A.; SACCO, A.M.S. Association between microsatellite markers of sheep chromosome 5 and faecal egg counts. *Small Ruminant Research*, v. 46, n. 2-3, p. 97-105, 2002.

BENAVIDES, M.V.; SONSTEGARD, T.S.; KEMP, S.; MUGAMBI J.M.; GIBSON, J.P.; BAKER, R.L.; HANOTTE, O.; MARSHALL, K.; TASSELL, C.V. Identification of novel loci associated with gastrointestinal parasite resistance in a Red Maasai x Dorper backcross population. *PLoS One*, v. 10, n. 4, p. e0122797, 2015.

BEVILAQUA, C.M.L.; CABARET, J.; SANTOS, J.M.L. Resistência anti-helmíntica em ovinos e caprinos. In: COSTA JUNIOR, L.M.; AMARANTE, A.F.T. Controle de helmintos de ruminantes no Brasil. Jundiaí: Paco Editorial, 2015, p. 57-88.

BOWDRIDGE, S.A.; ZAJAC, A.M.; NOTTER, D.R. St. Croix sheep produce a rapid and greater cellular immune response contributing to reduced establishment of *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology*, v. 208, p. 204–210, 2015.

BRICARELLO, P.A. Prejuízos causados por helmintoses em ruminantes. In: COSTA JUNIOR, L.M.; AMARANTE, A.F.T. Controle de helmintos de ruminantes no Brasil. Jundiaí: Paco Editorial, 2015, p. 15-38.

BRITO, D.L.; DALLAGO, B.S.L.; LOUVANDINI, H.; SANTOS, V.R.V.; TORRES, S.E.F.A.; GOMES, E.F.; AMARANTE, A.F.T.; MELO, C.B.; MCMANUS, C.M. Efeitos do pastejo alternado e simultâneo sobre a infecção de endoparasitas em Ovinos e Bovinos. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 22, n. 4, p. 485-494, 2013.

CARDIA, D.F.F.; ROCHA-OLIVEIRA, R.A.; TSUNEMI, M.H.; AMARANTE, A.F. T. Immune response and performance of growing Santa Ines lambs to artificial *Trichostrongylus colubriformis* infections. *Veterinary Parasitology*, v. 182, p. 248– 258, 2011.

CARDOSO, M.V.; PINO, F.A.; FEDERSONI, I.S.P.; LUCCHESI FILHO, A.; FELÍCIO, A.L. Caracterização da caprinocultura e ovinocultura no estado de São Paulo. *Arquivos do Instituto. Biológico*, v. 82, p. 1-15, 2015.

CHAGAS, A.C.S.; BIER, D.; PONDELEK, D.A.S.; FORTES, F.S.; MOLENTO, M.B.; OLIVEIRA, M.C.S.; ZUBIETA, M.R.C.; NICIURA, S.C.M. Manual prático: Metodologias de diagnóstico da resistência e de detecção de substâncias ativas em parasitas de ruminantes. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2011, 153p.

CIUFFA, A.Z.; BRASÃO, S.C.; URZEDO, M.C.; RAMOS, G.B.; GOMES, D.O.; ROSALINSKI-MORAES, F. Monepantel efficacy to control gastrointestinal Strongylid parasites in sheep. *Ars Veterinaria*, v. 29, n. 4, p. 52, 2013.

COSTA JUNIOR, L.M.; AMARANTE, A.F.T. Controle de helmintos de ruminantes no Brasil, 2015. 316p.

COSTA, V.M.M.; SIMÕES, S.V.D.; RIET-CORREA, F. Controle das parasitoses gastrintestinais em ovinos e caprinos na região semiárida do Nordeste do Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 31, n. 1, p. 65-71, 2011.

DE LA CHEVROTIÈRE, C.; BAMBOU, J.C.; ARQUET, R.; JACQUIET, P.; MANDONNET, N. Genetic analysis of the potential role of IgA and IgE responses against *Haemonchus contortus* in parasite resistance of Creole goats. *Veterinary Parasitology*, v. 186, p. 337–343, 2012.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS STATISTICS. FAOSTAT – Production: Live animals. Disponível em: <http://faostat.fao.org/ftp-faostat/Bulk/FAOSTAT.zip> Acesso em: 17 de fevereiro de 2016.

FORTES, F.S.; MOLENTO, M.B. Resistência anti-helmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 33, n. 12 , p.1391-1402, 2013.

GERBE, F.; JAY, P. Intestinal tuft cells: epithelial sentinels linking luminal cues to the immune system. *Mucosal immunology*, v. 9, n. 6, p. 1353, 2016.

GERBE, F.; LEGRAVEREND, C.; JAY, P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 69, p. 2907-2917, 2012.

GERBE, F.; SIDOT, E.; SMYTH, D.J.; OHMOTO, M.; MATSUMOTO, I.; DARDALHON, V.; CESSÉS, P.; GARNIER, L.; POUZOLLES, M.; BRULIN, B.; BRUSCHI, M.; HARCUS, Y.; ZIMMERMANN, V.S.; TAYLOR, N.; MAIZELS,

R.M.; JAY, P. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature*, v. 529, n. 7585, p. 226-230, 2016.

GILLEARD, J.S. Understanding anthelmintic resistance: The need for genomics and genetics. *International Journal for Parasitology*, v. 36, p. 1227–1239, 2006.

GONZÁLEZ, J.F.; HERNÁNDEZ, Á.; MEEUSEN, E.N.T.; RODRÍGUEZ, F.; MOLINA, J.M.; JABER, J.R.; RAADSMA, H.W.; PIEDRAFITA, D. Fecundity in adult *Haemonchus contortus* parasites is correlated with abomasal tissue eosinophils and $\gamma\delta$ T cells in resistant Canaria Hair Breed sheep. *Veterinary Parasitology*, v. 178, n. 3-4, p. 286-292, 2011.

GOSSNER, A.; WILKIE, H.; JOSHI, A.; HOPKINS, J. Exploring the abomasal lymph node transcriptome for genes associated with resistance to the sheep nematode *Teladorsagia circumcincta*. *Veterinary Research*, v. 44, p. 68, 2013.

GUO, Z.; GONZÁLEZ, J.F.; HERNANDEZ, J.N.; MCNEILLY, T.N.; CORRIPIO-MIYAR, Y.; FREW, D.; MORRISON, T.; LU, P.; LI, R.W. Possible mechanisms of host resistance to *Haemonchus contortus* infection in sheep breeds native to the Canary Islands. *Scientific Reports*, v. 6, p. 26200, 2016.

HASSUM, I.C. Dicas gerais para controle da verminose na produção de pequenos ruminantes. Embrapa Pecuária Sul-Comunicado Técnico (INFOTECA-E), 2009.

HUNT, P.W.; KIJAS, J.; INGHAM, A. Understanding parasitic infection in sheep to design more efficient animal selection strategies. *The Veterinary Journal*, v. 197, n. 2, p. 143-152, 2013.

HUNTLEY, J.F.; NEULANDS, G.; MILLER, H.R.P. The isolation and characterization of globule leucocytes: their derivation from mucosal mast cells in parasitized sheep. *Parasite Immunology*, v. 6, p. 371-390, 1984.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Produção da Pecuária Municipal. Rio de Janeiro, v. 45, 2017. 8p. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/84/ppm_2017_v45_br_informativo.pdf>. Acesso em: 18 de setembro de 2019.

JACOBS, J.R.; SOMMERS, K.N.; ZAJAC, A.M.; NOTTER, D.R.; BOWDRIDGE, S.A. Early IL-4 gene expression in abomasum is associated with resistance to *Haemonchus contortus* in hair and wool sheep breeds. *Parasite Immunology*, v. 38, p. 333–339, 2016.

KAMINSKY, R.; GAUVRY, N.; SCHORDERET WEBER, S.; SKRIPSKY, T.; BOUVIER, J.; WENGER, A.; SCHROEDER, F.; DESAULES, Y.; HOTZ, R.; GOEBEL, T.; HOSKING, B. C.; PAUTRAT, F.; WIELAND-BERGHAUSEN, S.; DUCRAY, P. Identification of the amino-acetonitrile derivative monepantel (AAD 1566) as a new anthelmintic drug development candidate. *Parasitology research*, v. 103, n. 4, p. 931-939, 2008.

KAPLAN, R.M.; BURKE, J.M.; TERRILL, T.H. Validation of the FAMACHA[®] eye color chart for detecting clinical anemia in sheep and goats on farms in the southern United States. *Veterinary Parasitology*, v. 123, p. 105-120, 2004.

KEMPER, K.E.; EMERY, D.L.; BISHOP, S.C.; ODDY, H.; HAYES, B.J.; DOMINIK, S.; HENSHALL, J.M.; GODDARD, M.E. The distribution of SNP marker effects for faecal worm egg count in sheep, and the feasibility of using these markers to predict genetic merit for resistance to worm infections. *Genetics research*, v. 93, n. 3, p. 203-219, 2011.

MACEDO, M.C.M. Integração lavoura e pecuária: o estado da arte e inovações tecnológicas. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 38, supl. especial, p. 133-146, 2009.

MAIA, D.; ROSALINSKI-MORAES, F.; SOTOMAIOR, C.S. Revisão da literatura – O método FAMACHA[®] como tratamento seletivo de pequenos ruminantes. *Veterinária Notícias*, v.19. n. 1, p. 41-66, 2013.

MAIZELS, R.M.; BALIC, A.; GOMEZ-ESCOBAR, N.; NAIR, M.; TAYLOR, M.D.; ALLEN, J.E. Helminth parasites – master of regulation. *Immunological Reviews* v. 201, p. 89-116, 2004.

MARTINS, A.C.; BERGAMASCO, P.L.F.; FELIPPELLI, G.; TEBALDI, J.H.; DUARTE, M.M.F.; TESTI, A.J.P.; LAPERA, I.M.; HOPPE, E.G.L. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep: fecal egg count reduction tests and randomized controlled trials. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 38, n. 1, p. 231–238, 2017.

MATSUMOTO, I.; OHMOTO, M.; NARUKAWA, M.; YOSHIHARA, Y.; ABE, K. Skn-1a (Pou2f3) specifies taste receptor cell lineage. *Natures Neuroscience*, v. 14, n. 6, p. 685, 2011.

MEDEROS, A.E.; RAMOS, Z.; BANCHERO, G.E. First report of monepantel *Haemonchus contortus* resistance on sheep farms in Uruguay. *Parasites & Vectors*, v. 7, p. 1-4, 2014.

MEDINA-PÉREZA, P.; OJEDA-ROBERTOSB, N.F.; REYES-GARCÍA, M.E.; CÂMARA-SARMIENTO, R.; TORRES-ACOSTA, J.F.J. Evaluation of a targeted selective treatment scheme to control gastrointestinal nematodes of hair sheep under hot humid tropical conditions. *Small Ruminant Research*, v. 127, p. 86–91, 2015.

MEEUSEN, E.N.T.; BALIC, A.; BOWLES, V. Cells, cytokines and other molecules associated with rejection of gastrointestinal nematode parasites. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 108, p. 121–125, 2005.

MOLENTO, M.B. Avanços no diagnóstico e controle das helmintoses em caprinos. I Simpósio Paulista de Caprinocultura (SIMPAC). Multipress, Jaboticabal, p.101-110, 2005.

MOREAU E.; CHAUVIN A. Immunity against Helminths: Interactions with the host and the intercurrent infections. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, v. 2010, p. 1-9, 2009.

MOWEN, K.A.; GLIMCHER, L.H. Signaling pathways in Th2 development. *Immunological reviews*, v. 202, n. 1, p. 203-222, 2004.

ROCHA, R.A.; AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A. Comparison of the susceptibility of Santa Ines and Ile de France ewes to nematode parasitism around parturition and during lactation. *Small Ruminant Research*, v. 55, p. 65–75, 2004.

ROCHA, R.A.; AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A. Resistance of Santa Ines and Ile de France suckling lambs to gastrointestinal nematode infections. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 14, p. 17-20, 2005.

ROCHA, R.A.; BRICARELLO, P.A.; SILVA, M.B.; HOUDIJK, J.G.M.; ALMEIDA, F.A.; CARDIA, D.F.F.; AMARANTE, A.F.T. Influence of protein supplementation during late pregnancy and lactation on the resistance of Santa Ines and Ile de France ewes to *Haemonchus contortus*. *Veterinary parasitology*, v. 181, n. 2-4, p. 229-238, 2011.

ROSALINSKI-MORAES, F.; SOTOMAIOR, C.S. Tratamento seletivo em pequenos ruminantes: a experiência no sul e sudeste do Brasil. In: COSTA JUNIOR, L.M.; AMARANTE, A.F.T. Controle de helmintos de ruminantes no Brasil. Jundiaí: Paco Editorial, 2015, p. 115-136.

SALES, N.; LOVE, S. Resistance of *Haemonchus* sp. to monepantel and reduced efficacy of a derquantel/abamectin combination confirmed in sheep in NSW, Australia. *Veterinary Parasitology*, v. 228, p. 193–196, 2016.

SCOTT, I.; POMROY, B.; PAUL, K.; GREG, S.; BARBARA, A.; MOSS, A. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology*, v. 198, p. 166–171, 2013.

SHAKYA, K.P.; MILLER, J.E.; LOMAX, L.G.; BURNETT, D.D. Evaluation of immune response to artificial infections of *Haemonchus contortus* in Gulf Coast Native compared with Suffolk lambs. *Veterinary Parasitology*, v. 181, p. 239–247, 2011.

SMITH, K.A.; LOSER, S.; VARYANI, F.; HARCUS, Y.; MCSORLEY, H.J.; MCKENZIE, A.N.J.; MAIZELS, R.M. Concerted IL-25R and IL-4Ra signaling drive innate type 2 effector immunity for optimal helminth expulsion. *eLife*, v. 7, p. e38269, 2018.

SOROBETEA, D.; SVENSSON-FREJ, M.; GRENCIS, R. Immunity to gastrointestinal nematode infections. *Mucosal Immunology*, v. 11, n. 2, p. 305–315, 2018.

- STEAR, M. J.; MURRAY, M. Genetic resistance to parasitic disease: particularly of resistance in ruminants to gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*, v. 54, n. 1-3, p. 161-176, 1994.
- TAYLOR, M.D.; VAN DER WERF, N.; MAIZELS, R.M.T cells in helminth infection: the regulators and the regulated. *Trends in Immunology*, v. 33, n. 4, p. 181-189, 2012.
- TEREFE, G.; LACROUX, C.; ANDREOLETTI, O.; GRISEZ, C.; PREVOT, F.; BERGEAUD, J.P.; PENICAUD, J.; ROUILLON, V.; GRUNER, L.; BRUNEL, J.C.; FRANCOIS, D.; BOUIX, J.; DORCHIES, P.; JACQUIET, P. Immune response to *Haemonchus contortus* infection in susceptible (INRA 401) and resistant (Barbados Black Belly) breeds of lambs. *Parasite Immunology*, v. 29, n. 8, p.415-424, 2007.
- TING, H.A.; VON MOLTKE, J. The immune function of tuft cells at gut mucosal surfaces and beyond. *Journal of Immunology*, v. 202, n. 5, p. 1321-1329, 2019.
- TIZARD, I.R. *Imunologia Veterinária*. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 551p.
- TORRES-ACOSTA, J. F. J.; HOSTE, H. Alternative or improved methods to limit gastro-intestinal parasitism in grazing sheep and goats. *Small Ruminant Research*, v. 77, n. 2-3, p. 159-173, 2008.
- VALCÁRCEL, F.; AGUILAR, A.; SÁNCHEZ, M. Field evaluation of targeted selective treatments to control subclinical gastrointestinal nematode infections on small ruminant farms. *Veterinary Parasitology*, v. 211, p. 71–79, 2015.
- VAN DEN BROM, R.; MOLL, L.; KAPPERT, C.; VELLEMA, P. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep. *Veterinary Parasitology*, v. 209, n. 3-4, v. 278–280, 2015.
- VON MOLTKE, J.; JI, M.; LIANG, H.E.; LOCKSLEY, R.M. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit. *Nature*, v. 529, p. 221-225, 2016.
- WEISS DJ, WARDROP K.J. *Schalm's veterinary hematology*. 6th ed. John Wiley & Sons, 2010, 1232p.
- WILMSEN, M.O.; SILVA, B.F.; BASSETO, C.C.; AMARANTE, A.F.T. Gastrointestinal nematode infections in sheep raised in Botucatu, state of São Paulo, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 23, n. 3, p. 348-354, 2014.
- ZHANG, R., LIU, F., HUNT, P., LI, C., ZHANG, L., INGHAM, A.; LI, R. W. (2019). Transcriptome analysis unraveled potential mechanisms of resistance to *Haemonchus contortus* infection in Merino sheep populations bred for parasite resistance. *Veterinary research*, v. 50, n. 1, p. 7, 2019.

ZVINOROVA, P.I.; HALIMANI, T.E.; MUCHADEYI, F.C.; MATIKA, O.; RIGGIO, V.; DZAMA, K. Breeding for resistance to gastrointestinal nematodes – the potential in low-input/output small ruminant production systems. *Veterinary Parasitology*, v. 225, p.19-28, 2016.