

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/06/2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CAMPUS DE DRACENA

**Ação anti-helmíntica do extrato de *Piper cubeba* em
ovinos**

Clara de Araujo Sanchez
Médica Veterinária

Dracena
Dezembro/2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CAMPUS DE DRACENA

**Ação anti-helmíntica do extrato de *Piper cubeba* em
ovinos**

Clara de Araujo Sanchez

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Velludo Gomes de Soutello

Co-orientadora: Prof. Dra. Rosangela da Silva de Laurentiz

Dissertação apresentada a Faculdade de
Ciências Agrárias e Tecnológicas – Unesp,
Câmpus de Dracena como parte das exigências
para obtenção do título de Mestre em Ciência e
Tecnologia Animal.

Dracena
Dezembro/2019

FICHA CATALOGRÁFICA
Desenvolvida pela Seção Técnica de Biblioteca e Documentação
Campus de Dracena

S211a Sanchez, Clara de Araujo.
Ação anti-helmíntica do extrato de Piper cubeba em ovinos
/ Clara de Araujo Sanchez. -- Dracena: [s.n.], 2020.
42 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista
(Unesp). Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de
Dracena. Área do conhecimento: Produção Animal, 2020.

Orientador: Ricardo Velludo Gomes de Soutello
Co-orientadora: Rosangela da Silva de Laurentiz
Inclui bibliografia.

1. Fitoterápicos. 2. Helmintos. 3. Resistência. 4.
Ruminantes. Título.



Bibliotecário Fábio Sampaio Rosas
CRB 8/6665

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Ação anti-helmíntica do extrato de Piper cubeba em ovinos

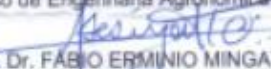
AUTORA: CLARA DE ARAÚJO SANCHEZ

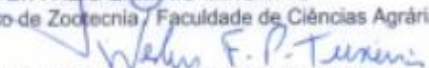
ORIENTADOR: RICARDO VELLUDO GOMES DE SOUTELLO

COORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA E
TECNOLOGIA ANIMAL, área: Produção Animal pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. RICARDO VELLUDO GOMES DE SOUTELLO
Curso de Engenharia Agrônoma / Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de Dracena


Prof. Dr. FÁBIO ERMINIO MINGATTO
Curso de Zootecnia / Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de Dracena


Prof. Dr. WESLEN FABRÍCIO PIRES TEIXEIRA
Universidade Federal de Goiás / Goiânia/GO

Dracena, 05 de dezembro de 2019

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Clara de Araujo Sanchez – nasceu em 28 de dezembro de 1990, na cidade de Andradina– SP. Ingressou no curso de Medicina Veterinária da Fundação Educacional de Andradina – SP em março de 2011, graduando –se em janeiro de 2016. Em março de 2018 ingressou no curso de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Animal, na FCAT/Unesp - Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas – Câmpus de Dracena.

DEDICATÓRIA

Dedico a minha mãe, cozinheira, da pele escura e do candomblé que enfrentou todas as barreiras e que trabalhou incansavelmente para eu conseguir me formar e realizar o mestrado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre me guiar, me orientar e me dar forças pra conseguir chegar onde eu quero.

Agradeço minha família, minha mãe Néia e meu pai Claudio por sempre me apoiarem em todas as minhas escolhas.

Agradeço ao meu namorado João Vitor por me ajudar em todas as coletas e análises e por sempre estar comigo em todos os momentos sendo eles bons ou ruins.

Agradeço ao meu orientador, professor Ricardo, pela oportunidade, por me orientar, confiar, transmitir seus conhecimentos e acreditar no meu trabalho.

Agradeço a professora Rosangela por ter me ensinado tanto e me ajudado estando perto ou mesmo longe sem medir esforços.

Agradeço a todos que me ajudaram nas atividades experimentais, Juliana, Rui, Vinícius, João Carlos e Giulia, principalmente a Juliana e a Giulia, minhas companheiras em todas as situações nesses dois anos de mestrado.

Agradeço aos funcionários das fazendas Santa Luzia e Córrego Seco, Mauricio, Iago, Antonio e Ubirajara pela ajuda nos experimentos.

Agradeço aos demais professores e funcionários da FCAT Unesp Dracena.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram até o presente momento.

Comissão de Ética no Uso de Animais

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada "Ação anti-helmíntica do extrato bruto da Piper cubeba," (Anti-helminthic action of Piper cubeba crude extract), registrada com o nº 01/2019,R2 – CEUA, sob a responsabilidade do(a) Prof(a), Dr(a), Ricardo Velludo Gomes de Soutello – que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), 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), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA da Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas da UNESP - Câmpus de Dracena, em reunião de 18/04/2019.

Dracena, 18 de abril de 2019.




Prof. Dra. Sirlei Aparecida Maestá
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Ação anti-helmíntica do extrato de *Piper cubeba* em ovinos

RESUMO - O objetivo do estudo foi avaliar a atividade anti-helmíntica do extrato da *Piper cubeba* em helmintos gastrintestinais de ovinos naturalmente infectados. Foram realizados três estudos, Estudo 1: eficácia anti-helmíntica do extrato hidroetanólico da *Piper cubeba* na dosagem de 2,5 mg/kg de peso vivo (PV) fornecidas em três doses, uma a cada 14 dias; Estudo 2: eficácia anti-helmíntica do extrato hidroetanólico da *Piper cubeba* na dosagem de 5,0 mg/kg de PV em única dose no dia zero e a toxicidade desse produto; Estudo 3: eficácia anti-helmíntica do extrato hexânico da *Piper cubeba* na dosagem de 5,0 mg/kg de PV. Foram utilizados 33, 30 e 10 animais nos estudos 1, 2 e 3, respectivamente. Nos estudos 1 e 2, um grupo foi mantido sem tratamento anti-helmíntico e os outros dois foram tratados: um com extrato hidroetanólico da *Piper cubeba* e o outro com fosfato de levamisol em única dose no dia zero (10 mg/kg de PV) via subcutânea. As coletas das fezes foram realizadas nos dias 0, 4, 10, 14, 21, 28, 35 e 42 no estudo 1 e até os 35 no estudo 2 para posterior análises de ovos por grama de fezes (OPG) e culturas de larvas. No estudo 1, o percentual de redução do levamisol foi de 100%, permanecendo até 21 dias após o tratamento. O percentual do extrato foi de 45%, 81% e 93% após a primeira, segunda e terceira dose em relação ao grupo controle, respectivamente. Nas coproculturas os gêneros de larvas encontradas em ordem de prevalência foram *Haemonchus*, *Cooperia*, *Oesophagostomun* e *Trichostrongylus*. No estudo 2, o percentual de redução do fosfato de levamisol foi de 100% como controle negativo, permanecendo até 21 dias após o tratamento. O percentual de redução do extrato foi de 96,6%, 96,2% e 91,8% aos 14, 21 e 28 dias após a aplicação comparado ao grupo controle respectivamente. Nas coproculturas, os gêneros de larvas encontradas em ordem de prevalência foram *Haemoncus*, *Cooperia*, *Oesophagostomun*. Os testes de toxicidade visando função renal e hepática não apresentaram alterações após a administração do extrato. No estudo 3, após 10 dias o extrato hexânico apresentou redução de 56,6% no OPG dos animais. De acordo com os testes realizados, pode-se concluir que o extrato hidroetanólico da *Piper cubeba* demonstrou atividade anti-helmíntica sem apresentar toxicidade nos animais tratados, porém esta atividade não se dá pelos compostos apolares do extrato como mostrou no teste realizado com o extrato hexânico.

Palavras-chave: fitoterápicos, helmintos, resistência, ruminantes.

Anthelmintic action of *Piper cubeba* extract on sheep

ABSTRACT - The present work aimed to evaluate the anthelmintic activity of *Piper cubeba* crude extract in gastrointestinal helminths of naturally infected sheep raised on pasture by in vivo testing. Two tests were performed, one to evaluate the anthelmintic efficacy of *Piper cubeba* crude extract, one to evaluate the anthelmintic efficacy of *Piper cubeba* hexane extract and to evaluate the toxicity of the tested product. Study 1 was conducted in a naturally infected herd using 33 Santa Inês sheep. One group was maintained without anthelmintic treatment and the other two were treated, one with 2.5 mg / kg PV extract in 3 doses every 14 days and the other with Levamisol phosphate 10 mg / kg PV in single dose. on D0. Stool collections were performed on days 0, 4, 10, 14, 21, 28, 35 and 42. The percentage reduction of Levamisol was 100%, remaining until 21 days after treatment. The percentage of the extract was 45% at 14 days after the first dose, 81% at 14 days after the second dose and 93% 14 days after the third dose compared to the control group. In coprocultures the genera of larvae found in order of prevalence were *Haemoncus* , *Cooperia*, *Oesophagostomun* and *Trichostrongylus* sp. Study 2 was conducted in another naturally infected herd using 30 sheep of the breed. One group was maintained without anthelmintic treatment and the other two were treated, one with 5 mg / kg single dose PV extract on D0 and the other with 10 mg / kg PV single dose levisol phosphate on D0. Fecal collections were performed on days 0, 7, 14, 21, 28 and 35. The percentage of reduction of Levisol phosphate was 100% as negative control, remaining until 21 days after treatment. The percentage of extract reduction was 96.6% at 14 days after application, 96.2% at 21 days and 91.8% at 28 days, compared to the control group. In coprocultures, the genera of larvae found in order of prevalence were *Haemoncus.*, *Cooperia*, *Oesophagostomun*. Toxicity tests with the parameters Urea, Creatinine and AST showed no changes after the administration of the extract. In study 3, the anthelmintic efficacy test was performed to evaluate the action of *Piper cubeba* hexane extract in 10 animals at a single dose of 5mg / kg in D0. After 10 days the extract obtained partial efficacy with a reduction of 56.6% in the opg of the animals. The crude extract of *Piper cubeba* showed anthelmintic activity without toxicity in treated animals but this activity is not due to the nonpolar compounds of the extract as shown in the test performed with hexane extract.

Keywords: herbal medicines, helminths, resistance, ruminants.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	10
1.1. INTRODUÇÃO	10
1.1.1. Objetivo Geral	11
1.1.2. Objetivos específicos	11
1.2. REVISÃO DE LITERATURA	12
1.2.1. Desenvolvimento dos Helmintos Gastrintestinais nos Ovinos.....	12
1.2.2. Controle Anti-Helmíntico.....	13
1.2.3. Fitoterápicos e Fitoconstituintes no Controle Anti-Helmíntico	14
CAPÍTULO 2 – AÇÃO ANTI-HELMÍNTICA DO EXTRATO DE PIPER CUBEBA EM OVINOS.....	22
Resumo	22
Abstract	23
1.1. INTRODUÇÃO	24
1.2. MATERIAL E MÉTODOS	25
1.2.1. Preparo dos extratos hidroetanólicos da Piper cubeba.....	25
1.2.2. Preparo do extrato hexânico	25
1.2.3. Estudo 1: Extrato hidroetanólico com múltiplas doses.....	26
1.2.4. Estudo 2: Extrato hidroetanólico em dose única.....	27
1.2.4.1. Análise dos parâmetros bioquímicos.....	28
1.2.5. Estudo 3: Extrato hexânico em dose única	28
1.2.6. Análise estatística.....	29
1.3. RESULTADOS	29
1.3.1. Estudo 1	29
1.3.2. Estudo 2	31
1.3.4. Estudo 3	34
1.4. Discussão	35
1.4.1. Estudo 1:	35
1.4.2. Estudo 2:	36
1.4.2.1. Análise dos parâmetros bioquímicos	38
1.4.3. Estudo 3:	38
1.5. CONCLUSÃO	39
1.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. INTRODUÇÃO

A criação de ovinos (*Ovis aries*) é uma atividade executada mundialmente, com produção de carne anual de 14 milhões de toneladas, o que constitui cerca de 3% da produção mundial de carne (FAO, 2016).

Os países tropicais e subtropicais comportam a maioria da população ovina, devido a fatores geoclimáticos aos quais os animais são adaptados Jimenez – Sanz et al. (2016). O Brasil vem ao longo dos anos se estabelecendo no cenário agropecuário global e a ovinocultura não se torna exceção nesse mercado, sendo uma atividade de grande rentabilidade por meio da carne, couro, leite e lã, possuindo menores exigências de extensão de pastagem com menos animais por área comparada a produção bovina (GIANLOURENÇO et al., 2013).

Segundo a FAO (2016), o Brasil ocupa a 18ª posição na classificação mundial de ovinos e a utilização das áreas de pastagens vem sendo cada vez mais exploradas como fonte primária de energia na dieta de ruminantes, proporcionando papel importante na pecuária de corte e incrementando a oferta de produtos Euclides et al. (2002). Porém sistemas que incluem pastejo de animais contribuem para o aumento de infecções por helmintos gastrintestinais (MENDONÇA et al., 2014).

As doenças parasitárias representam impacto negativo em potencial para a produção animal, comprometendo, muitas vezes, o processo de transformação dos produtos de origem animal Stotzer et al. (2014), com perdas estimadas em 13,96 bilhões de dólares/ano, sendo mais da metade (US\$ 7,10 bilhões) relacionadas somente aos nematoides gastrintestinais (GRISI et al., 2014).

A sensibilidade desses animais a estes parasitas tornou-se grande problema na produção devido a estas helmintoses ocorrerem por meio de infecções de várias espécies de parasitas do trato gastrintestinal. Além disso, causam sérios problemas sanitários como perda de peso, anemia, letargia, anorexia e até a morte, levando a prejuízos como diminuição da produção e aumento do valor do produto final. (TAYLOR et al., 2007).

O controle dessas parasitoses é basicamente feito por meio de

desverminações que permanece essencialmente com bases químicas. Decorrente do insuficiente repasse de tecnologia, ou mesmo de informações inadequadas referentes à frequência de tratamento e à utilização incorreta das drogas antiparasitárias em ovinos, foi observada grande diminuição da eficácia desses produtos nas principais regiões produtoras brasileiras, inclusive, com o aparecimento de cepas resistentes a vários grupos químicos disponíveis no mercado (MOLENTO *et al.*, 2004)

Neste sentido, as pesquisas estão cada vez mais direcionadas à busca por tratamentos alternativos como, por exemplo, a fitoterapia (MOLENTO *et al.*, 2004).

Trabalhos preliminares com *Piper cubeba* indicaram que a pimenta apresenta atividades biológicas importantes como antioxidante, antimicrobiana e anti-helmíntica Carlis *et al.* (2019). Produtos naturais quando vindos de espécies vegetais, apresentam grande importância no desenvolvimento de novos medicamentos. A fitoterapia pode trazer grandes benefícios ao produtor, consumidor e meio ambiente. No entanto, estudos *in vivo* são escassos e carecem de informações.

1.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALBUQUERQUE, J. M. **Plantas medicinais de uso popular**. Brasília: Ministério da Educação, 1989.

AMARANTE, A. F. T.; BRICARELLO, P. A.; ROCHA R. A.; GENNARI, S. M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France lambs to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v. 120, p. 91-106, 2004.

AMARANTE, A. F. T.; SALES, R. O. Controle de endoparasitoses dos ovinos: uma revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 1, n. 2, p. 25-47, 2007.

AMARANTE, A. F. T. Atualidades no controle de endoparasitoses ovinas. *In*: SIMPÓSIO PAULISTA DE OVINOCULTURA, Campinas. **Anais [...]**. Campinas: CATI/SAA, 1995. p. 33- 49.

ANDRONICOS, N. M.; MCNALLY, J.; KOTZE, A. C.; HUNT, P. W.; AARON, I. Trichostrongylus colubriformis larvae induce necrosis and release of IL33 from intestinal epithelial cells *in vitro*: Implications for gastrointestinal nematode vaccine design. **Int. J. Parasitol.**, v. 42, p. 295-304, 2012.

CARLIS, M. S. P.; FÉBOLI, A.; LAURENTIZ, A. C.; FILARDI, R. S.; PRIZANTELLI, A. H. O.; SILVA, A. M. L.; ANJOS, L. A.; MAGALHÃES, L. G.; LAURENTIZ, R. S. In vitro anthelmintic activity of the crude hydroalcoholic extract of Piper cubeba fruits and isolated natural products against gastrointestinal nematodes in sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 000, p. 108932-000, 2019.

CEZAR, A. S.; TOSCAN, G.; CAMILLO, G. Multiple resistance of gastrointestinal nematodes to nine diferente drugs in a sheep flock in southern Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 173, p. 157-160, 2010.

CHOPRA, R. N.; NAYER, S. L.; CHOPRA, I. C. **Glossary of indian medicinal plants**. New Delhi: Council of Scientific and Industrial Research, 1956..

ELFAHMI RUSLAN, K.; BATTERMAN, S.; BOS, R.; KAYSER, O. WOERDENBAG, H. J.; QUAX, W. Lignan profile of *Piper cubeba*, an Indonesian medicinal plant. **Biochem. Syst. Ecol.**, v. 35, p. 397-402, 2007.

ESPERANDIM, V. R. in vitro antiparasitic activity and chemical composition of the essential oil obtained from the fruits of *Piper cubeba*. **Planta Medica**. v. 79, p. 1653–1655, 2013.

FAO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. Statistics division. **Production, live animals, regions, sheep**. 2014. Disponível em: <http://www.fao.org/brasil/pt/>. Acesso em: 31 out. 2019.

GEARY, T. G. Ivermectin 20 years on: Maturation of a wonder drug. **Trends**

Parasitol., v. 21, n. 11, p. 530-532, 2005.

GIANLORENÇO, V. K. **Produção de carne ovina pode ser mais rentável que bovina**. São Paulo: SEBRAE. 2013. Disponível em: <https://www.sebrae.com.br/>
Acesso em: 03 maio de 2019.

GIRÃO, E. S.; CARVALHO, J. H. de; LOPES, A. S.; MEDEIROS, L. P.; GIRÃO, R. N. **Avaliação de plantas medicinais com efeito anti-helmintico para caprinos**. Teresina: Embrapa Meio-Norte. (Pesquisa em andamento, n. 78).

GRISI, L.; LEITE, R. L.; MARTINS, J. R. S.; BARROS, A. T. M.; ANDREOTTI, R.; CANÇADO, P. H. D.; LEÓN, A. A. P.; PEREIRA, J. B.; VILLELA, H. S. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. **Braz. J. Veterinary. Parasitology**. v. 23, n. 2, p. 150-156, 2014.

HOLMES, C. R. Application of a weighing system for measuring total evaporative water losses in large ruminants. **Journal of Thermal Biology**. v. 10, p. 5-7, 1985.

HORAK, I. G.; CLARK, R. **The pathological physiology of helminth infestations**. [S.l.: s.n.], 1966.

HORAK, I. G.; CLARK, R. The pathologicigal physiology of helminth infestations: Oesophagostomum columbianum. **Onderstepoort J. Vet. Res.**, v. 33, p. 139-60, 1966.

JAMARILLO, M. A.; MANOS, P. S. Phylogeny and patterns of floral diversity in the genus Piper (Piperaceae). **American Journal of Botany**, v. 88, n. 4, p. 706-716, 2001.

JIMENEZ-SANZ, A. L.; QUIRINO, C. R.; PACHECO, A.; COSTA, R. L. D.; BELTRAME, R. T.; RUA M, A. S.; MADELLA-OLIVEIRA, A. F. Relação entre fatores associados às parasitoses gastrointestinais, desempenho e estado fisiológico de ovelhas Santa Inês. **Agropecuária Técnica**, v. 37, n. 1, p. 88-95, 2016.

KATIKI, L. M.; BARBIER, A. M. E.; ARAUJO, R. C.; VERÍSSIMO, C. J.; LOUVANDINI, H.; FERREIRA, J. F. S. Synergistic interaction of ten essential oils against *Haemonchus contortus* *in vitro*. **Vet. Parasitol.** v. 243, p. 47-51, 2017.

KRYCHACKY-FURTADO, S. **Alternativas fitoterápicas para o controle da verminose ovina no estado do Paraná: testes *in vitro* e *in vitro***. 2006. 127 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids. **The Scientific World Journal**, New York, v. 1, n. 1, p. 1-16, 2013.

LAURENTIZ, R. S. Avaliação da atividade antimicobacteriana da lignana diidrocarbocubebina extraída da *Piper cubeba* e de seus derivados semissintéticos. **Revista Brasileira de Plantas medicinais**, v. 17, n. 4, p. 782-789, 2015.

LIMA, R. G.; BARROS, M. T.; LAURENTIZ, R. S. Medicinal Attributes of Lignans

Extracted from *Piper cubeba*: **Current Developments. ChemistryOpen**, v. 7, p. 180- 191, 2018.

MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, L. M. B.; RIBEIRO, W. L. C.; SANTOS, J. M. L.; SILVA, K. C.; ARAÚJO FILHO, J. V.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C. M. L. Anthelmintic activity of *Cymbopogon citratus* against *Haemonchus contortus*. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, v. 24, n.3, p. 268-275, 2015.

MAGALHÃES, L. G.; SOUZA, J. M.; WAKABAYASHI, K. A.; LAURENTIZ, R. S.; VINHÓLIS, A. H.; REZENDE, K. C.; SIMARO, G. V.; BASTOS, J. K.; RODRIGUES, V.; ESPERANDIM, V. R.; FERREIRA, D. S.; CROTTI, A. E.; CUNHA, W. R.; SILVA, M. L. A. *In vitro* efficacy of the essential oil of *Piper cubeba* L. (Piperaceae) against *Schistosoma mansoni*. **Parasitol Res.**, v. 110, n. 5, p. 1747-1754, 2012.

MAIOLI-AZEVEDO, V.; FONSCECA-KRUEL, V. S. da. Plantas Medicinais e ritualísticas vendidas em feiras livres no município do Rio de Janeiro, R. J.: Brasil: estudo de caso da zona norte e sul. **Acta Botânica Brasílica**, São Paulo, v. 21, n. 2, 2007.

MARQUADT, W. H.; DEMAREE, R. S.; GRIEVE, R. B. **Parasitology and Vector Biology**. 2. ed. [S.l.]: Academic Press, 2000.

MARQUES, A. M.; VELOZO, L. S. M.; MOREIRA, D. L.; GUIMARÃES, E. F.; KAPLAN, M. A. C. Aristolactams from roots of *Ottonia anisum* (Piperaceae). **Natural Product Communications**, v. 6, p. 939-942, 2011.

MENDONÇA, V. M.; SANTOS, A. J.; NASCIMENTO, I. R.; OLIVEIRA, M. A. S.; ROCHA, S. S.; CABRAL, E. S. Perspectivas da fitoterapia veterinária: plantas potenciais na terapia dos animais de produção. **Cadernos de Agroecologia**, v. 9, n. 4, p.1-5, 2014.

MOLENTO, M. B.; TASCA, C.; GALLO, A.; FERREIRA, M.; BONONI, R.; STECCA, E. Método FAMACHA como parâmetro clínico individual de infecção por *Haemonchus contortus* em pequenos ruminantes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, p. 1139- 1145, 2004.

OLIVEIRA, D. B.; AMORIM, A.; BRAGA, M. M.; MATTOS, D. G.; ALMOSNY, N. R. P. Atividade anti- Helmíntica da babaneira (*Musa* sp) em caprinos. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA, Salvador. **Anais [...]**. Salvador: Sociedade Brasileira de Parasitologia, 1997. p. 65.

OLIVEIRA F, AKISUE M. K. **Fundamentos de farmacobotânica**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1997.

OLIVEIRA, P. A.; PINTO, D. M.; RUAS, J. L.; SANTOS, T. R. B.; PAPPEN, F. G.; SALVADEGO, T. A.; BORBA, T. C.; FERIGOLLO, A. P. Eficácia de diferentes fármacos no controle parasitário em ovinos. **Science and Animal Health**, v. 2, n. 2, p. 126- 136, 2014.

PAIVA, F. Resistência a ivermectina constatada em *Haemonchus placei* e *Cooperia punctata* em bovinos. **A Hora Veterinária**, v. 20, n.120, p.29-32, 2001.

PISSURNO, A. P. R.; LAURENTIZ, R. S. Cubebina: uma molécula com grande potencial. **Revista virtual de química**, v. 9, n. 2, p. 656-671, 2017.

SEQUEIRA, T. C. G. O.; AMARANTE, A. F. T. **Parasitologia veterinária**: animais de produção. Rio de Janeiro: EPUB, 2001.

SOLDERA-SILVA. Assessment of anthelmintic activity and bio-guided chemical analysis of *Persea americana* seed extracts. **Veterinary Parasitology**, v. 251, n.15, p. 34-43, 2018.

STOTZER, E. S.; LOPES, L. B.; ECKSTEIN, C.; MORAES, M. C. M. M.; RODRIGUES, D. S.; BASTINETTO, E. Impacto econômico das doenças parasitárias na pecuária: uma Revisão. **Brazilian Journal of Hygiene and Animal Sanity**, v. 8, n. 3, p. 198-221, 2014.

SUNILA, E. S.; KUTTAN, G. Immunomodulatory and antitumor activity of Piper longum Linn. And piperine. **J. Ethnopharmacol.**, v. 90, n. 2-3, p. 339- 346, 2004. TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. **Veterinary parasitology**. 3. ed. Philadelphia: Oxford: Blackwell Publishing, 2007. 874 p.

URQUHART, G. M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J. L.; DUNN, A. M.; JENNINGS, F. W. **Parasitologia veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 273.