



Universidade Federal Rural Do Semi-Árido
Programa de Pós-Graduação em Ambiente, Tecnologia e Sociedade

**POTENCIAL ECOTOXICOLÓGICO E ATIVIDADE ANTI-
HELMÍNTICA *in vitro* DE *Cnidoscolus quercifolius* Pohl
(Euphorbiaceae) SOBRE NEMATOIDES GASTRINTESTINAIS
DE OVINOS**

RENATA CRISTINNE DA SILVA FELIX

Mossoró-RN

Julho - 2021

RENATA CRISTINNE DA SILVA FELIX

**POTENCIAL ECOTOXICOLÓGICO E ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA *in vitro* DE
Cnidoscolus quercifolius Pohl (Euphorbiaceae) SOBRE NEMATOIDES
GASTRINTESTINAIS DE OVINOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, Campus de Mossoró, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ambiente, Tecnologia e Sociedade.

Orientadora: Profa. Dra Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra – UFERSA

Co-orientadora: Aline Fernanda Campagna Fernandes - UFERSA

Mossoró – RN
Julho - 2021

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei n° 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei n° 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

F316p Felix, Renata Cristinne da Silva .
POTENCIAL ECOTOXICOLÓGICO E ATIVIDADE ANTI-
HELMÍNTICA in vitro DE *Cnidoscolus quercifolius*
Pohl (Euphorbiaceae) SOBRE NEMATÓIDES
GASTRINTESTINAIS DE OVINOS / Renata Cristinne da
Silva Felix. - 2021.
57 f. : il.

Orientadora: Ana Carla Diógenes Suassuna
Bezerra.

Coorientadora: Aline Fernanda Campagna
Fernandes.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
Ambiente, Tecnologia e Sociedade, 2021.

1. Ovinocultura. 2. Resistência parasitária.
3. Ecotoxicidade. 4. Fitoterápico. I. Bezerra,
Ana Carla Diógenes Suassuna, orient. II.

Fernandes, Aline Fernanda Campagna, co-orient.

III. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

RENATA CRISTINNE DA SILVA FELIX

**POTENCIAL ECOTOXICOLÓGICO E ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA *in vitro*
DE *Cnidoscolus quercifolius* Pohl (Euphorbiaceae) SOBRE NEMATOIDES
GASTRINTESTINAIS DE OVINOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA, Campus de Mossoró, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ambiente, Tecnologia e Sociedade.

Orientadora: Profa. Dra Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra – UFERSA

Co-orientadora: Aline Fernanda Campagna Fernandes - UFERSA

Defendida em: 29/07/2021

BANCA EXAMINADORA

ANA CARLA
DIOGENES SUASSUNA
BEZERRA:8774326449
1

Assinado de forma digital por
ANA CARLA DIOGENES
SUASSUNA
BEZERRA:87743264491
Dados: 2021.07.29 16:41:44
-03'00'

Profa. Dra. Ana Cara Diógenes Suassuna Bezerra (UFERSA)
Presidente da banca e Orientadora

ALINE FERNANDA CAMPAGNA
FERNANDES:21462633854

Assinado de forma digital por ALINE FERNANDA
CAMPAGNA FERNANDES.21462633854
Dados: 2021.07.29 16:53:34 -03'00'

Profa. Dra. Aline Fernanda Campagna Fernandes (UFERSA)
Membro externo ao programa e Co-orientadora

Profa. Dra. Cynthia Cavalcanti de Albuquerque (UERN)
Membro externo a instituição

Profa. Dra. Gardênia Silvana de Oliveira Rodrigues
Membro externo a instituição

Renata Cristinne da Silva Felix

Discente

Dedico este trabalho a minha família e amigos. Por todo amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar forças em todos os momentos em que pensei em desistir. Mesmo nos momentos de fraqueza e de cansaço, com todas as dificuldades que essa pandemia trouxe para a vida de todos nós, Ele sempre me mostrou que não há nada como um dia após o outro.

A toda a minha família que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos e sempre torceram por mim. Amo vocês.

Ao meu namorado Higor, por toda ajuda direta e indiretamente, me apoiando e me incentivando. Obrigada por não me deixar desistir.

A minha orientadora Ana Carla, que sempre foi a primeira a acreditar no meu potencial e a incentivá-lo. Por ser tão solícita e estar sempre disposta a ajudar os seus alunos e orientandos. Tenha a certeza que a senhora é um exemplo de mulher e profissional para muitos, inclusive para mim. Muito obrigada.

A minha co-orientadora Aline e sua mestrandia Ana, por acreditar no meu trabalho e por disponibilizar o seu laboratório e o seu tempo para ajudar no meu experimento. Agradeço também pelas contribuições que ajudaram a melhorar os resultados da minha pesquisa.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório - LaBIP, João Inácio, Cristina Karine e Ismael Vinícius. Muito obrigada por toda ajuda e auxílio nas minhas atividades e pelos momentos de descontração que fizeram o trabalho ser mais prazeroso e menos cansativo.

Agradeço imensamente à Universidade Federal Rural do Semi-Árido e ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente, Tecnologia e Sociedade pela competência de sempre, por serem detentores de ótimos profissionais e pelo espaço no qual eu pude me especializar e aprender para conseguir alcançar os títulos de Graduada e agora de Mestre.

Por todos os momentos vividos e compartilhados, agradeço de coração a cada um que fez parte da minha jornada de pós-graduação. Vocês fazem parte dessa história e eu jamais os esquecerei.

ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA *in vitro* DAS FOLHAS DE *Cnidoscolus quercifolius* Pohl (Euphorbiaceae) SOBRE NEMATÓIDES GASTRINTESTINAIS DE OVINOS

RESUMO

A criação de pequenos ruminantes no Brasil é considerada uma atividade rentável e promissora no campo da agropecuária. Porém, a criação dos rebanhos é dificultada devido às doenças parasitárias que acometem os animais. Os antiparasitários químicos comercializados são o meio mais rápido e prático de controlar as parasitoses gastrintestinais; contudo, os erros de manejo, o uso excessivo desses anti-helmínticos e as condições climáticas da região favorecem o desenvolvimento da resistência parasitária. Com isso, uma alternativa ao tratamento químico é a fitoterapia, onde destaca-se a espécie *Cnidoscolus quercifolius* (Pohl), utilizada popularmente na cicatrização de ferimentos, contra dores e inflamação, além de ação diurética, porém ainda sem efeito comprovado contra os parasitos. Assim, o objetivo do estudo foi analisar *in vitro* a ação ovicida e a ecotoxicidade do extrato aquoso obtido a partir das folhas de *C. quercifolius* e, analisar os componentes fitoquímicos da folha. Para isso, cinco coletas de amostras fecais foram realizadas em *pool* amostral de 10% de um rebanho ovino. Posteriormente, realizou-se o teste de eclodibilidade, a partir da técnica de recuperação de ovos nas fezes animais, seguido da análise da ecotoxicidade aguda em espécies de microcrustáceos *Daphnia magna* e do teste fitoquímico das folhas. Os resultados mostraram que o extrato possui atividade inibitória sobre a eclosão dos ovos, apresentando 100% de inibição em todas as concentrações utilizadas (10%, 5%, 2,5% e 1,25%). Quanto ao ensaio de ecotoxicidade aguda, o extrato de *C. quercifolius* apresentou-se tóxico, imobilizando 100% dos organismos nas quatro concentrações testadas, tornando desnecessário a realização do teste crônico. Na análise fitoquímica, foi comprovada a presença de fenóis, flavonóides, taninos condensados, saponinas, alcalóides e triterpenos, o que pode estar relacionado com a ação ovicida do extrato. Assim, concluiu-se que o extrato aquoso de *C. quercifolius* apresenta atividade antiparasitária e possui metabólitos secundários de ação comprovada, no entanto, mostrou-se tóxico. Portanto, o extrato aquoso obtido das folhas de *C. quercifolius* necessita de estudos em concentrações menores, que reduzam a sua ecotoxicidade e encontrem uma dose eficaz para o tratamento dos pequenos ruminantes.

Palavras-Chave: Ovinocultura, resistência parasitária, ecotoxicidade, fitoterápico

In vitro ANTI-HELMINTHIC ACTIVITY OF LEAVES *Cnidoscolus quercifolius* Pohl
(Euphorbiaceae) AGAINST GASTROINTESTINAL NEMATODES OF SHEEP

ABSTRACT

The small ruminant rearing in Brazil is considered a profitable and promising activity in the agriculture. However, the rearing of herds is made difficult due to the parasitic diseases that affect the animals. Commercialized chemical antiparasitic drugs are the fastest and most practical way to control gastrointestinal parasites; however, incorrect handling, the excessive use of anthelmintics and the weather conditions at the region favor the development of parasite resistance. So, an alternative to chemical treatment is phytotherapy, which highlights the species *Cnidoscolus quercifolius* (Pohl), popularly used in wound healing, pain and inflammation, in addition to diuretic action, but still without proven effect against parasites. So, the aim of the study was to analyze *in vitro* the ovicidal action and ecotoxicity of the aqueous extract obtained from the leaves of *C. quercifolius* and to analyze the phytochemical components of the leaf. For this, five collections of fecal samples were carried out in a sample pool of 10% of a sheep herd. Subsequently, the hatchability test was carried out using the technique of recovering eggs in animal feces, followed by the analysis of acute ecotoxicity in planktonic crustacean species *Daphnia magna* and the phytochemical tests. The results showed that the extract has inhibitory activity on egg hatching, showing 100% inhibition in all concentrations used (10%, 5%, 2.5% and 1.25%). As for the acute ecotoxicity test, the extract of *C. quercifolius* was toxic, immobilizing 100% of the organisms at the four concentrations tested, doing the chronic test unnecessary. The phytochemical analysis showed the presence of phenols, flavonoids, condensed tannins, saponins, alkaloids and triterpenes, which may be related to the ovicidal action of the extract. So, it was concluded that the aqueous extract of *C. quercifolius* has antiparasitic activity and has proven secondary metabolites, however, it proved to be toxic. Therefore, the aqueous extract obtained from *C. quercifolius* it needs studies at lower concentrations, which reduce its ecotoxicity and find an effective dose for the treatment of small ruminants.

Keywords: Sheep farming, parasitic resistance, ecotoxicity, phytotherapy

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Larva e ovos de *Haemonchus contortus* visualizados através de microscópio de fluorescência.....14
- Figura 2:** Larva de *Trichostrongylus colubriformis* em sua fase infectante, obtida através de amostras fecais de caprinos.....15
- Figura 3:** *Oesophagostomum columbianum*. A- Visualização da extremidade anterior; B- Visualização da extremidade posterior.....16
- Figura 4:** Larva de *Strongyloides* sp.: A – Extremidade anterior de fêmea; B – Extremidade posterior de fêmea.....17
- Figura 5:** Controle biológico alternativo: A-D Larvas infectadas capturadas por fungos nematófagos das espécies *Duddingtonia flagrans* e *Monacrosporium thaumasium* (seta branca) em placas de Petri contendo 2% de ágar-água e formação de armadilhas pelos isolados fúngicos (seta preta).....20
- Figura 6:** Imagem ilustrativa do gênero *Cnidoscopus* (faveleira) com detalhe da folha24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 A OVINOCULTURA NO BRASIL.....	13
2.2 PRINCIPAIS PARASITOS DE OVINOS	13
2.2.1 <i>Haemonchus</i> sp.....	13
2.2.2 <i>Trichostrongylus</i> sp	14
2.2.3 <i>Oesophagostomum</i> sp.....	15
2.2.4 <i>Strongyloides</i> sp.....	16
2.3 CONTROLE QUÍMICO E RESISTÊNCIA PARASITÁRIA.....	17
2.4 MÉTODOS ALTERNATIVOS DE CONTROLE	19
2.4.1 Controle biológico	19
2.4.2 Manejo correto de pastagem e nutrição animal	20
2.4.3 Plantas medicinais com ação antiparasitária (Fitoterapia)	21
2.5 <i>Cnidocolus quercifolius</i> (Pohl).....	23
3. OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25

Capítulo 1 – O EMPREGO DA FITOTERAPIA COMO ALTERNATIVA À RESISTÊNCIA PARASITÁRIA EM PEQUENOS RUMINANTES E PRESERVAÇÃO DO MEIO AMBIENTE: UMA REVISÃO.....

1. INTRODUÇÃO	28
2. METODOLOGIA	29
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

Capítulo 2 - ATIVIDADE OVICIDA *in vitro* DAS FOLHAS DE *Cnidocolus quercifolius* Pohl (Euphorbiaceae) SOBRE NEMATÓIDES GASTRINTESTINAIS DE OVINOS.....

1. INTRODUCTION	39
2. MATERIALS AND METHODS	40
2.1 Area description.....	40
2.2 Collection of plant samples	40
2.3 Obtaining of the crude aqueous extract.....	40

2.4 Collection of fecal samples	41
2.5 Recovery and Egg Hatch Test (EHT)	41
2.6 Phytochemical analysis of leaves	41
2.7 <i>In vitro</i> acute ecotoxicity analysis	41
2.8 Statistical data analysis.....	42
3. RESULTS.....	42
4. DISCUSSION.....	42
References.....	44
4. CONSIDRAÇÕES FINAIS.....	48
Referências.....	49

1. INTRODUÇÃO

No agronegócio brasileiro, a criação de pequenos ruminantes é considerada um meio rentável e configura uma importante atividade pecuarista (DAVIS *et al.*, 2017) desde 1556, quando espécies de ovinos foram introduzidas no país, com o objetivo de produzir leite, carne e lã (DECKER *et al.*, 2016; NAEEM *et al.*, 2021), gerando empregos e trazendo melhorias para os produtores (AQUINO *et al.*, 2016).

Contudo, a utilização indiscriminada de antiparasitários químicos, associada a práticas inadequadas de manejo e condições climáticas, acabaram favorecendo o desenvolvimento de endoparasitos ocasionando resistência múltipla (IDRIS *et al.*, 2019; DEY *et al.*, 2020; NAEEM *et al.*, 2021), resultando em baixo rendimento da produção animal, devido aos sintomas da infecção (CALVETE *et al.*, 2014; IDRIS *et al.*, 2019).

Os anti-helmínticos alopáticos são a forma mais utilizada para tratar as doenças causadas por parasitos (MACIEL *et al.*, 2014; JIAO *et al.*, 2019). Porém, a utilização excessiva desses compostos contribuiu para o surgimento de cepas resistentes, aumento da taxa de mortalidade dos animais e maior custo com o tratamento de doenças parasitárias (COSTA *et al.*, 2018; ZAJAC;GARZA, 2020), o que pode acarretar perdas econômicas (RODRIGUEZ-VIVAS *et al.*, 2017) e desencadear problema de saúde pública devido ao desrespeito do período residual. Além disto, o uso excessivo de antiparasitários químicos, resultou em um maior número de embalagens com descarte inadequado (TARTARINE *et al.*, 2018), aumentando a quantidade de contaminantes que são eliminados no ambiente junto com os excrementos dos animais tratados, contribuindo para o crescimento dos danos ambientais (COOKE *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2020, Wu *et al.*, 2021).

Com isso, o emprego da fitoterapia no controle das endoparasitoses tornou-se uma alternativa viável em formulações como: extratos vegetais e óleos essenciais de diferentes composições (FERREIRA *et al.*, 2019), o que pode reduzir o uso de substâncias químicas sintéticas e prolongar a vida útil dos mesmos, devido às singularidades dos vegetais de produzirem uma ampla variedade de metabólitos secundários (IDRIS *et al.*, 2019). Ressalta-se também a pronta disponibilidade na natureza, baixa toxicidade, em sua maioria (LIMA *et al.*, 2019) e contribuição para a redução dos resíduos químicos no ambiente (STUCKI *et al.*, 2019).

Nesse contexto, destaca-se a espécie *Cnidoscolus quercifolius* (Pohl), conhecida popularmente como “faveleira” ou “favela”, no semiárido brasileiro em regiões de Caatinga como Rio Grande do Norte, Ceará, Paraíba, Alagoas, Pernambuco, Sergipe e Piauí

(OLIVEIRA *et al.*, 2008). É considerada uma planta forrageira, na qual os animais se alimentam de suas folhas, principalmente em épocas de seca (MEDEIROS, 2012). De acordo com a medicina popular, possui propriedades cicatrizantes, analgésicas, anti-inflamatória e diurética (AGRA, 2007), além de atividade farmacológica comprovada com ação antimicrobiana (PEIXOTO SOBRINHO *et al.*, 2012) e antifúngica (PAREDES *et al.*, 2016), despertando interesse para pesquisas com aplicações biotecnológicas. Entretanto, sem efeito ovicida comprovado em parasitos gastrointestinais de ovinos.

Portanto, o estudo avaliou a atividade ovicida e a ecotoxicidade do extrato aquoso das folhas de *C. quercifolius*, bem como analisou a composição fitoquímica das folhas, visando a geração de um produto útil para o controle alternativo de endoparasitos gastrintestinais de ovinos e que a sua utilização seja segura para o animal e também para o ambiente.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A OVINOCULTURA NO BRASIL

No Brasil, a ovinocultura tem uma grande importância econômica, visto que o número do rebanho chega a 9,5 milhões de cabeças, situadas principalmente na região Nordeste do país, com destaque para os estados do Piauí, Pernambuco, Bahia, Paraíba e Ceará (IBGE, 2017). Essa região, segundo os últimos levantamentos, apresentou um crescimento exponencial do ano de 2006 até o ano de 2017, de cerca de 16%, passando de 7,7 milhões para 9 milhões de cabeças no rebanho (IBGE, 2017). Dessa forma, a região semiárida acaba sendo responsável pela maior parte do fornecimento dos produtos derivados desses animais, atendendo a demanda do mercado (PESSOA *et al.*, 2013).

Dentre as principais dificuldades na criação e manutenção da saúde dos animais estão as parasitoses gastrintestinais, estando relacionadas à práticas sanitárias inadequadas durante o manejo, associadas às condições climáticas, que favorecem o desenvolvimento dos endoparasitos (SANTOS *et al.*, 2006), podendo ser responsáveis pela perda de peso e diminuição do potencial produtivo dos animais, o que influencia diretamente no rendimento da produção animal (IDRIS *et al.*, 2019).

2.2 PRINCIPAIS PARASITOS DE OVINOS

Os parasitos ou helmintos, conhecidos popularmente como “vermes”, são os que estão presentes em maior número nos animais e são classificados de forma mais geral como endoparasitos (NEVES *et al.*, 2016). Os principais gêneros responsáveis pelas infecções gastrintestinais em pequenos ruminantes são: *Haemonchus* sp., *Trichostrongylus* sp., *Oesophagostomum* sp. e *Strongyloides* sp. (SOUZA NETO *et al.*, 2017; ARSENOPOULOS *et al.*, 2021), e as principais espécies são: *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Oesophagostomum columbianum* e *Strongyloides papillosus* (AMARANTE *et al.*, 2014).

2.2.1 *Haemonchus* sp.

Haemonchus sp. é de grande importância, devido ao seu alto grau de patogenicidade e alta prevalência em pequenos ruminantes (AMARANTE, 2005; DAVULURE *et al.*, 2020; NAEEM *et al.*, 2021). Esse gênero se caracteriza por possuir parasitos que se encontram no

abomaso de ruminantes, com fêmeas maiores que os machos, chegando a medir 3 cm e 2 cm, respectivamente (SEQUEIRA; AMARANTE, 2001). Em sua forma adulta, é um hematófago de alto poder infectante (CARVALHO *et al.*, 2001; ARSENOPOULOS *et al.*, 2021), que causa uma patologia chamada de hemoncose, acometendo os ruminantes (MOHAMMEDSALIH *et al.*, 2021). Este parasito possui ciclo biológico direto com uma fase de vida livre e outra parasitária (ENDO *et al.*, 2014), onde os sintomas característicos da infecção são diarreia, anemia, hemorragia e tremores no início do processo inflamatório. Na fase crônica, podem desenvolver edemas submandibulares e debilidade (CAVALCANTI *et al.*, 2007).

Os ovinos, tem como principal parasito a espécie *Haemonchus contortus* (Figura 1), com alto grau de patogenicidade, trazendo sérios prejuízos econômicos aos criadores (AFONSO *et al.*, 2013; MOHAMMEDSALIH *et al.*, 2021). Além disso, essa espécie pode parasitar os animais em todas as faixas etárias, atingindo-os no desenvolvimento corporal, o que acaba interferindo na qualidade dos produtos derivados (DIAS *et al.*, 2018).

Figura 1: Larva e ovos de *Haemonchus contortus* visualizados através de microscópio de fluorescência.



Fonte: Oregon State University.

2.2.2 *Trichostrongylus* sp.

Trichostrongylus sp. são parasitos menores que encontram-se no intestino delgado (*Trichostrongylus colubriformis*) e no abomaso de ruminantes (*Trichostrongylus axei*). Os

machos chegam no máximo até 0,7 cm de comprimento e as fêmeas 0,9 cm (SEQUEIRA;AMARANTE, 2001) (Figura 2). O ciclo biológico caracteriza-se por larvas de primeiro estágio (L1) que eclodem dos ovos maduros liberados nas fezes e, no ambiente elas evoluem para larva de segundo estágio (L2) e de terceiro estágio (L3). A L3 tem a capacidade de sobreviver no ambiente no inverno e também em períodos de seca, produzindo surtos em ruminantes no início da primavera ou após períodos chuvosos (YOSHIHARA *et al.*, 2013; MICKIEWICZ *et al.*, 2021).

A identificação da espécie de infecção é difícil, visto que na maioria das vezes ocorrem infecções por vários gêneros ao mesmo tempo. Contudo, animais acometidos por esses gênero apresentam diarreia prolongada, fraqueza e perda de peso, podendo o animal chegar à morte, dependendo do nível da infecção (OLOUNLADÉ *et al.*, 2017; MANCILLA-MONTELONGO *et al.*, 2020), entretanto, pequenas quantidades não são capazes de causar danos aparentes (BOWMAN, 2010).

Figura 2: Larva de *Trichostrongylus colubriformis* em sua fase infectante, obtida através de amostras fecais de caprinos.



Fonte: BARBOSA, 2019.

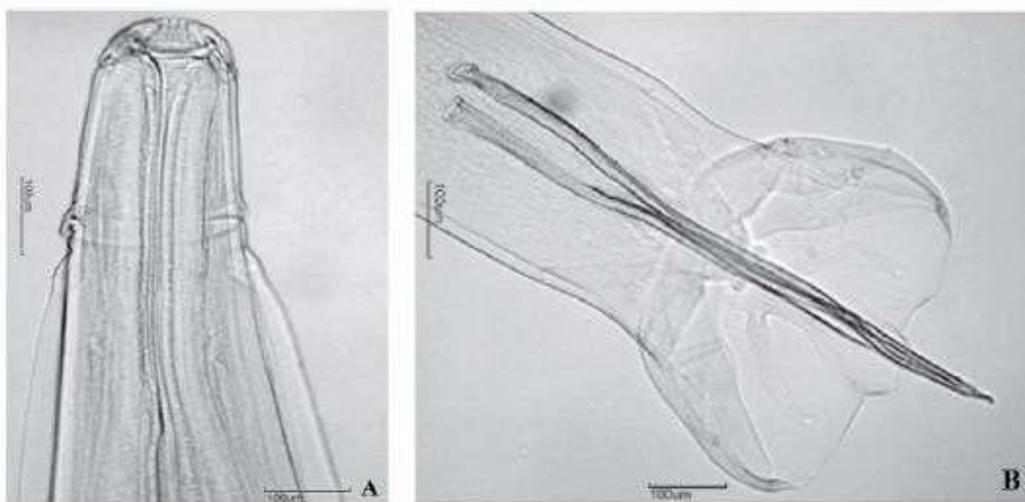
2.2.3 *Oesophagostomum* sp.

Oesophagostomum sp. tem como habitat o intestino de ruminantes; são parasitos que medem cerca de 2,2 cm de comprimento, sendo considerados vermes adultos pouco patogênicos (SEQUEIRA;AMARANTE, 2001). Seu ciclo de vida é caracterizado pela presença de uma fase pré-parasitária, seguida de uma fase parasitária, quando ocorre a ingestão da forma infectante (L3) pelo hospedeiro, onde a larva penetra na mucosa do

intestino do animal, formando nódulos e evoluindo para a larva L4, que emerge para a superfície da mucosa, migrando para o cólon e se desenvolvendo para a forma adulta (TAYLOR *et al.*, 2010). As principais características da infecção por esse gênero são nódulos amarelos no intestino grosso e delgado dos ruminantes e o sintoma mais aparente é uma grave diarreia no hospedeiro (NWOSU *et al.*, 2011). Por ser uma lesão com aspecto nodular característico desse parasito, isso pode auxiliar na identificação dos vermes presentes no trato gastrintestinal do animal (SEQUEIRA;AMARANTE, 2001).

Oesophagostomum columbianum tem por habitat o intestino delgado de pequenos ruminantes (NATH *et al.*, 2021) (Figura 3). É responsável pela doença conhecida como esofagostomose, caracterizada por resposta inflamatória com formação de nódulos visíveis, úlceras na mucosa e colite ulcerativa, levando o animal a um quadro crônico, causando efeitos negativos sobre a produção da carne e da lã (NWOSU *et al.*, 2011; ENDO *et al.*, 2014).

Figura 3: *Oesophagostomum columbianum*. A- Visualização da extremidade anterior; B- Visualização da extremidade posterior.



Fonte: AMARANTE, 2014.

2.2.4 *Strongyloides* sp.

Strongyloides sp. é o mais comum presente no intestino delgado de pequenos ruminantes jovens, onde as fêmeas são capazes de infectar o hospedeiro. Esse gênero possui corpo delgado, com menos de um centímetro de comprimento (SEQUEIRA;AMARANTE, 2001). O seu habitat principal está na região do duodeno de mamíferos, tanto seres humanos como animais domésticos (cães, gatos, ovelhas, cabras e cavalos) (CARDIA *et al.*, 2016).

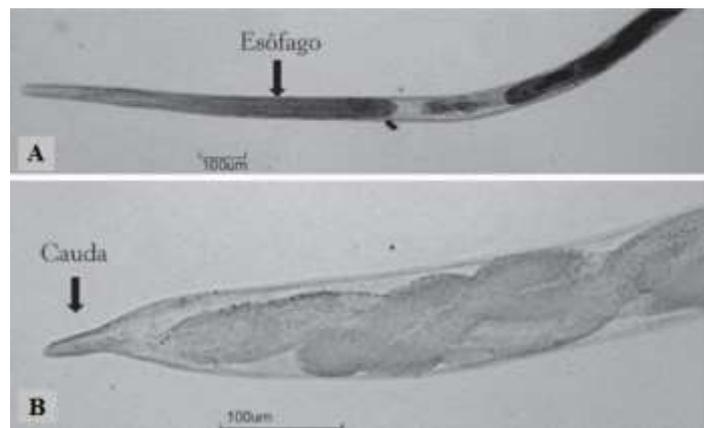
Apresenta ciclo biológico constituído por dois estágios, um de vida livre com a presença

de machos e fêmeas e outro apenas com fêmeas provenientes de partenogênese. Essas se inserem na mucosa intestinal do duodeno causando distúrbios gastrintestinais aos hospedeiros como cólicas e diarreias.

A infecção se caracteriza, principalmente, pela penetração ativa de larvas na pele, em seu estágio infeccioso, ocorrendo pela presença delas no meio ambiente ou pela ingestão de água e alimentos contaminados por ovos e larvas desse parasito (TAYLOR *et al.*, 2010)(Figura 4).

A infecção broncopulmonar pode ocasionar febre e pneumonia. Contudo, são mais comuns e graves as infecções gastrintestinais, devido ao grande número de larvas, tendo como principais sintomas a febre, cólica intestinal, diarreia, timpanismo e uma disenteria mucossanguinolenta (BOWMAN, 2010).

Figura 4: Larva de *Strongyloides* sp.: A – Extremidade anterior de fêmea; B – Extremidade posterior de fêmea.



Fonte: AMARANTE, 2014.

2.3 CONTROLE QUÍMICO E RESISTÊNCIA PARASITÁRIA

Um dos principais problemas que comprometem o bem-estar e a sanidade de pequenos ruminantes são as parasitoses gastrintestinais, responsáveis pelo maior número de perdas econômicas para a pecuária no mundo (GAZDA *et al.*, 2012). O controle para essa problemática acaba sendo realizado, pelos criadores, através de anti-helmínticos sintéticos (MACIEL *et al.*, 2014).

Dentre os principais compostos químicos utilizados estão os benzimidazóis, avermectinas e imidatiázóis. (GAUDIN *et al.*, 2016). Os benzimidazóis, disponíveis no mercado desde 1961, caracterizam-se por serem anti-helmínticos de amplo espectro, bastante

eficazes e seguros, utilizados no tratamento de diferentes mamíferos domésticos, onde atingem principalmente as larvas e os adultos dos parasitos (CHASSAING *et al.*, 2008). Causam danos às células parasitárias quando impedem a dimerização com a α -tubulina, devido à ligação com as tubulinas, afetando a formação dos microtúbulos e interrompendo a redistribuição de vesículas na célula (LIMA *et al.*, 2010). Atuam também inibindo a enzima fumarato redutase, influenciando no mecanismo de busca por energia, responsável pelo funcionamento do metabolismo do parasito (MELO *et al.*, 2015). Um exemplo de medicamentos à base de benzimidazóis utilizados no tratamento de parasitoses em pequenos ruminantes são o Albendazol (ovinos) e o Fenbendazol (caprinos)(ZAJAC;GARZA, 2020).

As avermectinas, um tipo de lactona macrocíclica, estão no mercado há cerca de 50 anos e são produzidas através de um processo fermentativo, realizado pela bactéria *Streptomyces avermitilis*, que também é responsável pela produção da ivermectina e de outras drogas semelhantes (CEZAR *et al.*, 2010). São compostos lipofílicos, que atuam sobre as funções biológicas dos parasitos. Sua ação está relacionada com adultos e imaturos gastrintestinais e pulmonares de ruminantes, equinos, suínos e caninos. Elas agem sobre os receptores ácido gama-aminobutírico (PRICHARD;ROULET, 2007).

Os imidatiázóis, derivados dos benzimidazóis, com maior potencial e menor toxicidade, são caracterizados por interferir na contração dos músculos do parasito, provocando espasmos até à paralisia, impedindo o desenvolvimento da larva, pois ela torna-se incapaz de se alimentar e acaba morrendo por subnutrição (SPRENGER *et al.*, 2013).

Contudo, a forma indiscriminada e regular do uso desses anti-helmínticos sintéticos, aumentou os custos dos produtores na criação dos animais e desencadeou o desenvolvimento da resistência parasitária, favorecendo a seleção de organismos resistentes (KOTZE; PRICHARD, 2016; MICKIEWICZ *et al.*, 2021). A resistência, de acordo com Coles *et al.* (2006), pode estar presente quando há uma diminuição na eficiência de um princípio ativo, abaixo de 95% de redução da carga parasitária em relação a um mesmo organismo, verificado após vários períodos de utilização. Isto é uma consequência do uso contínuo de determinada substância, o que acaba selecionando indivíduos que naturalmente tornam-se resistentes, e que ao multiplicar-se, passam os genes de resistência para as populações descendentes (FORTES; MOLENTO, 2013; IDRIS *et al.*, 2019).

Devido a dispersão da resistência parasitária, o desenvolvimento de uma nova substância com ação anti-helmíntica tornou-se bastante explorada na busca por uma alternativa de controle que seja eficiente e sustentável. Dentre essas alternativas pode-se destacar o controle biológico, o manejo correto das pastagens e a nutrição dos animais com a

utilização de suplementos a base de proteína, vitaminas e minerais e, o emprego da fitoterapia (BESIER *et al.*, 2016; GAÍNZA *et al.*, 2016; DAVULURE *et al.*, 2020), que podem ajudar a reduzir a carga parasitária nos pequenos ruminantes e retardar o desenvolvimento da resistência aos métodos químicos (SILVA, 2007).

2.4 MÉTODOS ALTERNATIVOS DE CONTROLE

2.4.1 Controle biológico

Esse tipo de controle consiste na utilização de predadores naturais que irão agir sobre os helmintos com o objetivo de diminuir os níveis de infecção dos animais para que eles possam continuar produzindo. Para isso, os antagonistas ajudam, principalmente, na diminuição de larvas infectantes nas pastagens, mas alguns controles fazem com que não haja o estabelecimento da infecção diretamente no animal (SERRA, *et al* 2017).

Os fungos podem ser do tipo ovicidas quando agem sobre os ovos; predadores quando formam hifas e capturam as larvas, e endoparasitos quando atuam como parasitos das larvas de nematoides (LOPES *et al.*, 2007; BRAGA; ARAÚJO, 2014).

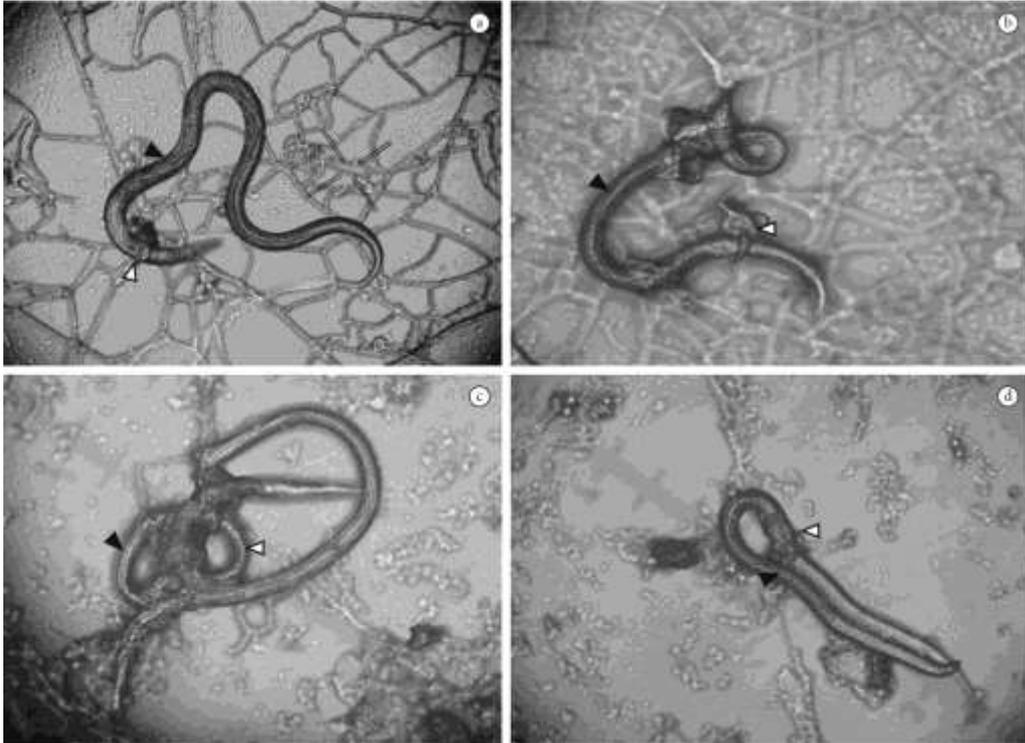
Uma forma de utilização dos fungos é a introdução dos micélios na dieta alimentar dos pequenos ruminantes, visto que passam pelo trato gastrintestinal dos animais sem sofrer nenhum dano (SILVA *et al.*, 2014). Após a liberação nas fezes, as hifas proliferam, aprisionam e se alimentam das larvas de vida livre dos parasitos gastrintestinais (BRAGA; ARAÚJO, 2014; TARIQ, 2015; PALOMERO *et al.*, 2021).

Estudos desenvolvidos por Silveira *et al.* (2017), em testes *in vitro*, utilizaram combinações dos fungos *Duddingtonia flagrans* com *Arthrobotrys robusta* e *Monacrosporium thaumasium* com *Arthrobotrys conoides*, obtendo como resultados a captura e redução de larvas infectantes (L3) no período de 7 dias, com uma taxa de predação de 93% para a primeira combinação de fungos e de 98% para a segunda, sugerindo que a estratégia seria uma possível forma alternativa de controle das parasitoses.

No Brasil, *D. flagrans* e *M. thaumasium* são espécies que se destacam no desenvolvimento de controles biológicos, visando diminuir as populações de L3 no ambiente fecal (Figura 5). Em relação ao controle biológico nos ovinos, a espécie que se destaca é a *D. flagrans* (SILVA *et al*, 2014), que foi utilizada por Silva *et al.* (2009) em forma de *pellet* juntamente com alginato de sódio para administração em ovinos, com doses de 2 g por 10 kg de peso do animal, duas vezes por semana, com a duração de 5 meses. Com isso, ele obteve

uma redução superior a 70% na contagem de Ovos por Grama de Fezes (OPG) dos animais tratados.

Figura 5: Controle biológico alternativo: (a-d) Larvas infectadas capturadas por fungos nematófagos das espécies *Duddingtonia flagrans* e *Monacrosporium thaumasium* (seta branca) em placas de Petri contendo 2% de ágar-água e formação de armadilhas pelos isolados fúngicos (seta preta).



Fonte: SILVA *et al.*, 2013.

Porém, ainda são necessários estudos para garantir que não haja efeito adverso ao solo e aos seus habitantes não patogênicos, para que esses fungos possam ser comercializados. Por outro lado, a forma de administração indicada, por via oral, pode dificultar o manejo dos animais em sistemas de criação e produção que não utilizem forragem com suplementação como forma de alimentação diária dos rebanhos (CEZAR; CATTO; BIANCHIN, 2008).

2.4.2 Manejo correto de pastagens e nutrição animal

Segundo Davi *et al.* (2007) no trato gastrointestinal de animais de rebanhos ovinos há cerca de 5% da população parasitária, enquanto que os 95% restantes encontram-se no ambiente de pastagem, onde o principal método utilizado para tratamento é a vermifugação dos animais através de anti-helmínticos químicos, acarretando em maiores custos para manter a saúde e a produção animal. Por outro lado, também gera uma maior quantidade de resíduos

químicos liberados no meio ambiente.

Boas práticas de manejo podem ajudar a diminuir esse impacto, como por exemplo a adoção de um sistema de pastagem rotacionada, que pode ser posta em prática com a divisão da área de pasto, onde essas áreas recebem grande quantidade de animais por um curto espaço de tempo. Para isso, deve-se realizar a descontaminação do ambiente previamente e inserir os animais alternando entre faixas etárias e espécies de hospedeiro, fazendo com que haja a competição natural entre jovens e adultos no momento da alimentação e, conseqüentemente, a divisão da ingestão de larvas infectantes (CEZAR; CATTO; BIANCHIN, 2008).

Dessa forma, há a diminuição no nível de infecção entre eles, visto que os adultos já possuem uma imunidade adquirida pelo maior tempo de exposição, o que leva a uma eliminação de maiores volumes fecais com menores quantidades de Ovos por Grama de fezes (OPG), reduzindo, também, o número de larvas no pasto. No entanto, a resposta imunológica dos animais mais novos pode ser afetada, principalmente por serem mais suscetíveis, visto que nesse modelo de criação não há contato por tempo suficiente dos animais com os agentes responsáveis pela infecção (CEZAR; CATTO; BIANCHIN, 2008).

Uma alimentação tendo como base a nutrição dos animais é de grande importância, pois tem relação direta com a imunidade e com a susceptibilidade dos pequenos ruminantes à doenças parasitárias. Uma dieta aplicada com uma maior quantidade de proteína, vitaminas e minerais deixa o animal mais nutrido e com a imunidade elevada. Assim, mesmo infectados, eles podem não apresentar perdas significativas de peso, ou outros sinais clínicos como fraqueza e debilidade, que afetem o seu bem estar e a sua produção (DORIGON; GAI, 2016).

De acordo com Veloso *et al.* (2004) um grupo composto por ovinos não tratados, com uma alimentação rica em proteína (farelo de soja, farelo de trigo, milho), vitaminas e minerais, obteve um resultado significativo em relação a sua contagem de OPG, que diminuiu quando comparado com outro grupo que fez uso de baixo teor de proteína em sua dieta. Contudo, mesmo com essa alternativa eficiente de alimentação rica em nutrientes, fica difícil de manter a dieta dos animais em épocas de estiagem, pois a qualidade e a quantidade de forragem encontram-se em menor volume (VELOSO *et al.*, 2004).

2.4.3 Plantas medicinais com ação antiparasitária (Fitoterapia)

As plantas, são utilizadas pela população no tratamento de diversos tipos de doenças há muitos séculos. No Brasil, a cultura afrodescendente associava as plantas medicinais à cerimônias religiosas. Já a cultura indígena utilizava os vegetais em seus rituais em busca da

cura das enfermidades. Assim, por meio dos colonizadores europeus e imigrantes, essa cultura foi compartilhada (PIRES *et al.*, 2014; ANDRADE *et al.*, 2018).

Em consequência das propriedades dos vegetais, em sua maioria, de apresentarem baixa toxicidade, disponibilidade na natureza e por ser economicamente viável a sua utilização, as plantas vem despertando o interesse científico e tecnológico dos pesquisadores (OLIVO *et al.*, 2009), com reconhecimento na comunidade científica pelo fato de que elas representam uma rica fonte de bioativos naturais com capacidades terapêuticas comprovadas (NEWMAN; CRAGG, 2016). Com isso, estudos etnobotânicos e fitoquímicos têm sido realizados em todo o Brasil, uma vez que seu território abriga uma das floras mais ricas do planeta. Em particular, o bioma Caatinga destaca-se por possuir um rico ecossistema com a presença de grande diversidade de espécies (GOMES;BANDEIRA, 2012; CORDEIRO;FELIX, 2013; MOURÃO *et al.*, 2021).

A busca por fontes naturais ricas em metabólitos com ação anti-helmíntica têm se tornando uma alternativa promissora em relação à problemática da resistência parasitária aos químicos sintéticos. As pesquisas são feitas com embasamento na cultura tradicional popular, que utiliza plantas para tratar diversas enfermidades (CHIOCCHIO *et al.*, 2021).

Dentre essas enfermidades, àquelas causadas por parasitos apresentam-se com frequência na população carente, então a busca por antiparasitários naturais acaba sendo rotineira. Isso ocorre por que as plantas proporcionam um tratamento com menor custo para a comunidade de baixa renda, visto que é mais acessível em relação aos antiparasitários comerciais, apresenta melhor eficácia contra os parasitos resistentes, facilidade na produção e no cultivo, além de proporcionar menor efeito colateral (SANTOS-LIMA *et al.*, 2016).

Nesse contexto, El-Sherbini e Osman (2013) desenvolveram um extrato aquoso de frutos imaturos de *Mangifera indica* e obtiveram 100% de eficácia para a inibição do desenvolvimento larval de *Strongyloides stercoralis*. Estudo desenvolvido por Macedo *et al.* (2011) em testes com a espécie *Haemonchus contortus*, resultou em 98,8% de eficácia na eclosão de ovos e 99,7% no controle do desenvolvimento das larvas, utilizando o óleo essencial proveniente das folhas de *Eucalyptus citriodora*. Pesquisa realizada por Pina-Vázquez *et al.* (2017), mostrou que houve inibição da migração de *Caenorhabditis elegans*, ao utilizar o extrato aquoso de folhas da espécie *Psidium guajava* e o extrato aquoso de flores da espécie *Thunbergia erecta*.

Estudos comprovam que esse efeito positivo alcançado nos experimentos com plantas e os seus extratos deve-se à substâncias bioativas que estão presentes nos mesmos e fazem parte do seu metabolismo secundário (CHIOCCHIO *et al.*, 2021). Em sua maioria, os metabólitos

são caracterizados pela ação que desempenham nas plantas, fazendo parte da sua adaptação aos mais diferenciados ambientes, tornando-se uma fonte em potencial de substâncias farmacologicamente ativas (MOURÃO *et al.*, 2021). Dentre as principais classes de metabólitos secundários pode-se citar os flavonóides, alcalóides, cumarinas, antraquinonas, triterpenos ou esteróides, saponinas, polifenóis e taninos. Alguns são mais importantes em relação a ação antiparasitária, como por exemplo os taninos (FUMAGALI *et al.*, 2008; CUNHA *et al.*, 2016; SANTOS-LIMA *et al.*, 2016; CHIOCCHIO *et al.*, 2021).

Assim, pode-se inferir que os fitoterápicos apresentam propriedades biológicas válidas, que podem ser utilizadas em tratamentos de doenças causadas por parasitos (SANTOS-LIMA *et al.*, 2016). Nesse sentido, a espécie *Cnidoscolus quercifolius* destaca-se, pois os seus efeitos biológicos (RIBEIRO *et al.*, 2021) foram descritos para bactérias e fungos, podendo apresentar também características fitoterápicas importantes no controle ao parasitismo gastrointestinal de pequenos ruminantes.

2.5 *Cnidoscolus quercifolius* (Pohl)

C. quercifolius, conhecida popularmente como “faveleira” ou “favela”, pertence à família Euphorbiaceae e é uma planta forrageira, oriunda da Caatinga, região Nordeste do Brasil. Nos períodos de estiagem, ela é amplamente utilizada como forragem na alimentação do gado e de pequenos ruminantes por ser rica em proteína e lipídios. Essa espécie vegetal possui desenvolvimento rápido e contínuo (DUQUE, 2004), devido a sua característica xerófila, permitindo que a planta cresça e se reproduza em períodos de secas prolongadas, o que a faz ser essencial na recuperação de áreas com degradação ambiental, pois contribui para a recuperação do local e mantém o equilíbrio do ecossistema, além de ser utilizada na alimentação humana, como medicamento natural, para a fabricação de peças em madeira e como fonte de energia (RIBEIRO; BRITO, 2010).

Segundo Albuquerque *et al.* (2007), as folhas e flores da faveleira são indicadas em tratamentos contra o câncer, tumores, inflamação do útero e problemas no fígado. Já o seu caule, a casca, a raiz e o látex são uma boa alternativa no tratamento de hemorroidas, problemas nos rins, lesões de pele, fraturas, problemas oftalmológicos, infecção urinária, inflamações no ovário e na próstata.

Estudo realizado por Paredes *et al.* (2016), demonstrou que extratos metanólicos de folhas (Figura 6), raízes e cascas de raízes tiveram efeitos positivos contra bactérias e fungos, apresentaram ação antioxidante e ação inibitória da acetilcolinesterase, em comparação com o

controle. E na análise fitoquímica, foi constatada a presença de fenóis, taninos, flavonas, flavonóis, xantonas e flavanonas.

Figura 6: Imagem ilustrativa do gênero *Cnidocolus* (faveleira) com detalhe da folha



Fonte: Google imagens.

Outro estudo, que também realizou análise fitoquímica, identificou a presença de outros metabólitos secundários nas folhas de *C. quercifolius*, dentre eles estão as cumarinas, os flavonóides e os triterpenos (GOMES *et al.*, 2014a). Por outro lado, *Cnidocolus* é um gênero conhecido por seus efeitos tóxicos devido a presença de tricomas picantes, provocando reações alérgicas ao entrar em contato com a pele (MATHIAS; FORRESTER, 2017) e também pela presença do ácido cianídrico (HCN), uma substância de defesa de algumas plantas, que caracteriza-se como líquida, incolor, de toxicidade elevada e bastante volátil (SOUZA *et al.*, 2012). De acordo com Oliveira *et al.* (2008) a toxicidade da planta pode diminuir quando ela passa por um processo de secagem, visto que o HCN é liberado por meio de reações de hidrólise.

Portanto, por apresentar efeitos benéficos, formas já descritas de driblar a toxicidade e estudos também apresentando eficácia antimicrobiana e antifúngica, *C. quercifolius* despertou o interesse em ser estudada quanto ao seu potencial anti-helmíntico para o controle do parasitismo gastrointestinal em ovinos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a atividade anti-hemíntica *in vitro* do extrato aquoso obtido das folhas da espécie *Cnidoscolus quercifolius* como controle alternativo para os parasitos gastrintestinais de ovinos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar *in vitro* a atividade ovicida do extrato aquoso das folhas de *C. quercifolius* sobre nematoides gastrintestinais de ovinos;
- Analisar o perfil fitoquímico das principais classes de metabólitos secundários das folhas de *C. quercifolius*;
- Analisar *in vitro* a ecotoxicidade aguda do extrato aquoso das folhas de *C. quercifolius* sobre a espécie zooplancônica de água doce *Daphnia magna*.

CAPÍTULO 1

O EMPREGO DA FITOTERAPIA COMO ALTERNATIVA À RESISTÊNCIA PARASITÁRIA EM PEQUENOS RUMINANTES E PRESERVAÇÃO DO MEIO AMBIENTE: UMA REVISÃO.

**(Capítulo de Livro – Tópicos Integrados de Zoologia 3)
(ISBN: 978-65-5983-066-4 / DOI: 10.22533/at.ed.664210605)**

Renata Cristinne da Silva Felix

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0002-7354-9032

Ismael Vinícius de Oliveira

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0001-9489-4081

Sara Caroline Dantas Nunes

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0001-5387-8739

Ana Karolinne de Alencar França

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0001-6976-754X

Yandra Thais Rocha da Mota

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0002-2878-7883

João Inácio Lopes Batista

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0002-4984-2298

Karoline Mikaelle de Paiva Soares

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0001-6976-754X

Aline Fernanda Campagna Fernandes

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0002-4557-4919

Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra

Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)

Mossoró-RN

Orcid: 0000-0002-1039-5187

Data de aceite: 03/05/2021

RESUMO: A pecuária é considerada uma atividade de grande importância. Contudo, existe dificuldade na criação dos rebanhos em razão das parasitoses gastrintestinais. O uso de compostos químicos alopáticos é a forma mais comum de controlar essas parasitoses; entretanto, erros de manejo na utilização desses anti-helmínticos ocasionam aumento no custo da criação, desenvolvimento da resistência parasitária e contaminação ambiental. Com isso, a fitoterapia se tornou uma alternativa viável no tratamento das parasitoses gastrintestinais, onde destacam-se plantas que possuem propriedades vegetais promissoras com diferentes tipos de ação medicinal. Assim, o estudo tem por objetivo realizar uma revisão sobre a problemática da resistência parasitária e da contaminação ambiental que ocorre devido ao controle químico excessivo e as plantas medicinais que podem ser utilizadas como alternativa de tratamento benéfico aos animais e ao meio ambiente. Para tal, uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas principais bases de dados online, para o levantamento dessas informações.

PALAVRAS-CHAVE: Plantas medicinais, resistência parasitária, fitoterapia, pequenos ruminantes.

THE USE OF PHYTOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE TO PARASITIC RESISTANCE IN SMALL RUMINANTS AND PRESERVATION OF THE ENVIRONMENT: A REVIEW.

ABSTRACT: Livestock is considered an importance activity. However, there is a problem in the rearing of cattle due to gastrointestinal parasites. The use of allopathic chemical compounds is the most common way to control these parasites; however, misuse of anthelmintics cause an increase in the cost of development of parasitic resistance and environmental contamination. With that, phytotherapy has become a viable alternative in the treatment of gastrointestinal parasites, where plants with promising plant properties with different types of medicinal action stand out. Therefore, the study aims to conduct a review on the problem of parasitic resistance and environmental contamination that occurs due to excessive chemical control and as medicinal plants that can be used as an alternative treatment beneficial to animals and the environment. To this end, a bibliographic search was carried out in the main online databases, to collect this information.

KEYWORDS: Medicinal plants, Antiparasitic resistance, Phytotherapy, Small Ruminants.

1. INTRODUÇÃO

No agronegócio brasileiro, a criação de pequenos ruminantes é considerado um meio rentável e configura uma importante atividade pecuarista (DAVIS *et al.*, 2017). Contudo, a utilização indiscriminada de antiparasitários químicos, associado a práticas inadequadas de manejo e condições climáticas, acabam favorecendo o desenvolvimento de endoparasitos (IDRIS *et al.*, 2019). O que pode resultar em baixo rendimento da produção animal, devido aos sintomas da infecção que podem levar a óbito (CALVETE *et al.*, 2014, IDRIS *et al.*, 2019).

Os anti-helmínticos alopáticos são os mais utilizados no controle das doenças parasitárias (MACIEL *et al.*, 2014, JIAO *et al.*, 2019). Porém, a utilização excessiva desses compostos contribuiu para o surgimento de parasitos com cepas resistentes (FIEL *et al.*, 2017, DEY *et al.*, 2020, ZAJAC & GARZA, 2020), acarretando em perdas econômicas (RODRIGUEZ-VIVAS *et al.*, 2017). O que desencadeou um problema de saúde pública pelos resíduos nos produtos e subprodutos consumidos pelo homem. Por outro lado, esses contaminantes são eliminados no ambiente junto com os excrementos dos animais tratados, resultando em acúmulo desses produtos em águas e sedimentos ambientais (COOKE *et al.*, 2017, LI *et al.*, 2020, WU *et al.*, 2021).

Com isso, o emprego da fitoterapia no controle das parasitoses tornou-se uma alternativa viável (DAVULURE *et al.*, 2020), devido às singularidades dos vegetais de produzirem uma ampla variedade de metabólitos secundários (IDRIS *et al.*, 2019), associado a disponibilidade na natureza com possibilidade de baixa toxicidade (LIMA *et al.*, 2019), além de contribuir para a redução dos resíduos químicos no ambiente (STUCKI *et al.*, 2019).

Portanto, essa revisão bibliográfica visa contribuir para o enriquecimento do conhecimento sobre plantas medicinais, trazendo um agregado de informações úteis ao tratamento alternativo de parasitoses gastrintestinais de pequenos ruminantes.

2. METODOLOGIA

A metodologia de pesquisa se baseou na realização de um levantamento e revisão sistemática da literatura, com os descritores “fitoterapia”, “plantas medicinais” e/ou “bioativos”. Para identificar as publicações que compuseram este estudo, realizou-se busca online nos bancos de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library on Line), Google, Google Acadêmico e Periódico CAPES.

Para proceder com o levantamento dos artigos e posterior análise, fez-se uma seleção de tais dados (padronização), considerados os seguintes critérios de inclusão: trabalhos originais ou de revisão, disponíveis na íntegra. Os artigos que não se encaixaram na amostra foram retirados da pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil, a atividade pecuarista é considerada de grande importância econômica, visto que possui um rebanho estimado em 9,5 milhões de animais, responsáveis pela

venda de mais de 14 mil litros de leite por ano, com a maior parte desse rebanho situada no Nordeste (IBGE, 2017).

Dessa forma, a região semiárida acaba sendo responsável pela maior parte do fornecimento dos produtos derivados desses animais, atendendo a demanda do mercado (PESSOA *et al.*, 2013).

Dentre as principais dificuldades na criação e manutenção da saúde dos animais estão as parasitoses gastrintestinais, estando elas relacionadas à práticas sanitárias inadequadas durante o manejo, juntamente com as condições climáticas da região semiárida, que favorecem o desenvolvimento dos endoparasitos (SANTOS *et al.*, 2006), responsáveis pela perda de peso e pela diminuição do potencial produtivo dos animais, o que influencia diretamente no rendimento da produção animal (IDRIS *et al.*, 2019).

Os parasitos ou helmintos, conhecidos popularmente como “vermes”, são os que estão presentes em maior número nos animais e são classificados de forma mais geral como endoparasitos (NEVES *et al.*, 2016). Os principais gêneros responsáveis pelas infecções gastrintestinais em pequenos ruminantes na região Nordeste são: *Haemonchus* sp., *Trichostrongylus* sp., *Oesophagostomum* sp. e *Strongyloides* sp. (SOUZA NETO *et al.*, 2017), e as principais espécies são: *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Oesophagostomum columbianum* e *Strongyloides papillosus* (AMARANTE *et al.*, 2014).

Um dos principais problemas que comprometem o bem-estar e a sanidade de pequenos ruminantes são as parasitoses gastrintestinais, responsáveis pelo maior número de perdas econômicas para a pecuária no mundo (GAZDA *et al.*, 2012). O controle para essa problemática acaba sendo realizado, pelos criadores, através de anti-helmínticos sintéticos (MACIEL *et al.*, 2014).

Dentre os principais compostos químicos utilizados estão os benzimidazóis, avermectinas e imidatiázóis. (GAUDIN *et al.*, 2016). Os benzimidazóis, disponíveis no mercado desde 1961, caracterizam-se por serem anti-helmínticos de amplo espectro, bastante eficazes e seguros, utilizados no tratamento de diferentes mamíferos domésticos, onde atingem principalmente as larvas e os adultos dos parasitos (CHASSAING *et al.*, 2008). Causam danos às células parasitárias quando impedem a dimerização com a α -tubulina, devido à ligação com as tubulinas, afetando a formação dos microtúbulos e interrompendo a redistribuição de vesículas na célula (LIMA *et al.*, 2010). Atuam também inibindo a enzima fumarato redutase, influenciando no mecanismo de busca por energia, responsável pelo funcionamento do metabolismo do parasito (MELO *et al.*, 2015).

As avermectinas, um tipo de lactona macrocíclica, estão no mercado há cerca de 50 anos e são produzidas através de um processo fermentativo, realizado pela bactéria *Streptomyces avermitilis*, que também é responsável pela produção da ivermectina e de outras drogas semelhantes (CEZAR *et al.*, 2010). São compostos lipofílicos, que atuam sobre as funções biológicas dos parasitos. Sua ação está relacionada com adultos e imaturos gastrintestinais e pulmonares de ruminantes, equinos, suínos e caninos. Elas agem sobre os receptores ácido gama-aminobutírico (PRICHARD E ROULET, 2007).

Os imidatiázóis, derivados dos benzimidazóis, com maior potencial e menor toxicidade, são caracterizados por interferir na contração dos músculos do parasito, provocando espasmos até à paralisia, impedindo o desenvolvimento da larva, pois ela torna-se incapaz de se alimentar e acaba morrendo por subnutrição (SPRENGER *et al.*, 2013).

Contudo, a forma indiscriminada e regular do uso desses anti-helmínticos sintéticos, aumentou os custos dos produtores na criação dos animais e desencadeou o desenvolvimento da resistência parasitária, favorecendo a seleção de organismos resistentes (KOTZE E PRICHARD, 2016). A resistência, de acordo com Coles *et al.* (2006), pode estar presente quando há uma diminuição na eficiência de um princípio ativo, abaixo de 95% de redução da carga parasitária em relação a um mesmo organismo, verificado após vários períodos de utilização. Isto é uma consequência do uso contínuo de determinada substância, o que acaba selecionando indivíduos que naturalmente tornam-se resistentes, e que ao multiplicar-se, passam os genes de resistência para as populações descendentes (FORTES E MOLENTO, 2013; IDRIS *et al.*, 2019).

Devido a dispersão da resistência parasitária, o desenvolvimento de uma nova substância com ação anti-helmíntica tornou-se bastante explorada na busca por uma alternativa de controle que seja eficiente e sustentável. Dentre essas alternativas pode-se destacar o emprego da fitoterapia, que pode reduzir a carga parasitária nos pequenos ruminantes e retardar o desenvolvimento da resistência aos métodos químicos (BESIER *et al.*, 2016; GAÍNZA *et al.*, 2016; DAVULURE *et al.*, 2020).

As plantas, são utilizadas pela população no tratamento de diversos tipos de doenças há muitos séculos. No Brasil, a cultura afrodescendente associava as plantas medicinais à cerimônias religiosas. Já a cultura indígena utilizava os vegetais em seus rituais em busca da cura das enfermidades. Assim, por meio dos colonizadores europeus e imigrantes, essa cultura foi compartilhada (PIRES *et al.*, 2014; ANDRADE *et al.*, 2018).

Em consequência das propriedades dos vegetais, em sua maioria, de apresentarem

baixa toxicidade, disponibilidade na natureza e por ser economicamente viável a sua utilização, as plantas vem despertando o interesse científico e tecnológico dos pesquisadores (OLIVO *et al.*, 2009), com reconhecimento na comunidade científica pelo fato de que elas representam uma rica fonte de bioativos naturais com capacidades terapêuticas comprovadas (NEWMAN E CRAGG, 2016). Com isso, estudos etnobotânicos e fitoquímicos têm sido realizados em todo o Brasil, uma vez que seu território abriga uma das floras mais ricas do planeta. Em particular, o bioma Caatinga destaca-se por possuir um rico ecossistema com a presença de grande diversidade de espécies (GOMES E BANDEIRA, 2012; CORDEIRO E FELIX, 2013).

A busca por fontes naturais ricas em metabólitos com ação anti-helmíntica têm se tornando uma alternativa promissora em relação à problemática da resistência parasitária aos químicos sintéticos. As pesquisas são feitas com embasamento na cultura tradicional popular, que utiliza plantas para tratar diversas enfermidades. Dentre essas enfermidades, àquelas causadas por parasitos apresentam-se com frequência na população carente, então a busca por antiparasitários naturais acaba sendo rotineira. Isso ocorre por que as plantas proporcionam um tratamento com menor custo para a comunidade de baixa renda, visto que é mais acessível em relação aos antiparasitários comerciais, apresenta melhor eficácia contra os parasitos resistentes, facilidade na produção e no cultivo, além de proporcionar menor efeito colateral (SANTOS-LIMA *et al.*, 2016).

Nesse contexto, El-Sherbini e Osman (2013) desenvolveram um extrato aquoso de frutos imaturos de *Mangifera indica* e obtiveram 100% de eficácia para a inibição do desenvolvimento larval de *Strongyloides stercoralis*. Estudo desenvolvido por Macedo *et al.* (2011) em testes com a espécie *Haemonchus contortus*, resultou em 98,8% de eficácia na eclosão de ovos e 99,7% no controle do desenvolvimento das larvas, utilizando o óleo essencial proveniente das folhas de *Eucalyptus citriodora*. Pesquisa realizada por Pina-Vázquez *et al.* (2017), mostrou que houve inibição da migração de *Caenorhabditis elegans*, ao utilizar o extrato aquoso de folhas da espécie *Psidium guajava* e o extrato aquoso de flores da espécie *Thunbergia erecta*.

4. CONCLUSÃO

Assim, pode-se inferir que os fitoterápicos apresentam propriedades biológicas válidas, podendo ser uma alternativa viável em tratamentos de doenças causadas por parasitos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Isânia G C. et al. **Etnofarmacologia e etnobotânica de plantas medicinais com ação antiparasitária.** Revista Saúde Viva. S.l, v. 1, n. 1, pp.48-71, 2018.
- AMARANTE, Alessandro. F. T. **Os Parasitas de ovinos.** São Paulo: Editora UNESP. 2014.
- BESIER, R. Brown. et al. **The pathophysiology, ecology and epidemiology of *Haemonchus contortus* infection in small ruminants.** Advances in Parasitology. v.93, pp.2-39, 2016.
- CALVETE, Carlos. et al. **Variability of the egg hatch assay to survey benzimidazole resistance in nematodes of small ruminants under field conditions.** Veterinary Parasitology, v. 203, n. 1-2, pp. 102 – 113, 2014.
- CEZAR, Alfredo S. et al. **Ação anti-helmíntica de diferentes formulações de lactonas macrocíclicas em cepas resistentes de nematódeos de bovinos.** Pesquisa veterinária brasileira. v.30, n.7, pp.523-528, 2010.
- CHASSAING, Christophe. et al. **Highly water-soluble prodrugs of anthelmintic benzimidazole carbamates: synthesis, pharmacodynamics, and pharmacokinetics.** Journal of Medicinal Chemistry, v.51, pp. 1111-1114, 2008.
- COLES, Gerald C. et al. **The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance.** Veterinary Parasitology, v.136, pp.167-85, 2006.
- COOKE, Andrew. et al. **Modelling the impact of targeted anthelmintic treatment of cattle on dung fauna.** Environmental Toxicology and Pharmacology, v. 55, pp. 94-98, 2017.
- CORDEIRO, J.M.P.; FÉLIX, L.P. **Conhecimento botânico medicinal sobre espécies vegetais nativas da caatinga e plantas espontâneas no agreste da Paraíba, Brasil.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais. v.16, n.3, pp.685-692, 2013.
- DAVIS, William C. et al. **Resolution of Crohn's (Johne's) disease with antibiotics: what are next steps?** Expert Review of Gastroenterology e Hepatology, v. 11, 5 ed., pp. 1-4, 2017.
- DAVULURE, Tulasi. et al. **In Vitro Anthelmintic Activity of Three Tropical Plant Extracts on *Haemonchus contortus*.** Acta Parasitológica, v. 65, pp. 11-18, 2020.
- DEY, Anita R. et al. **Multiple anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of small ruminants in Bangladesh,** Parasitology International, v. 77, Article 102105, 2020.
- EL-SHERBINI, Gehad T.; OSMAN, Samir M. **Anthelmintic activity of unripe *Mangifera indica* L. (Mango) against *Strongyloides stercoralis*.** International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. v. 2, n. 5, pp. 401-409, 2013.
- FIEL, César A. et al. **An attempt to replace an ivermectin-resistant *Cooperia* spp. population by a susceptible one on grazing pastures based on epidemiological**

principles and refugia management, *Veterinary Parasitology*, v. 246, pp. 53-59, 2017.

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

GAÍNZA Yousmel A. et al. ***Piper aduncum* against *Haemonchus contortus* isolates: cross resistance and the research of natural bioactive compounds**. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. v.25, n 4, pp. 383-393, 2016.

GAUDIN, Elodie. et al. **Efficacy of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) pellets against multi resistant *Haemonchus contortus* and interaction with oral ivermectin: Implications for on-farm control**. *Veterinary Parasitology*. v. 227, pp.122-129, 2016.

GAZDA, Tatiana L. et al. **Distribuição de larvas de nematódeos gastrintestinais de ovinos em pastagens de inverno**. *Ciência Animal Brasileira*, v.13, n. 1, pp. 85–92, 2012.

GOMES, Thiago B.; BANDEIRA, Fábio P.S.F. **Uso e diversidade de plantas em uma comunidade quilombola no Raso da Catarina, Bahia**. *Acta Botânica Brasilica*. v.26, n.4, pp. 796-809, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Agropecuário, 2017**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-agropecuario/censo-agropecuario-2017#pecuaria>> Acesso em: 10 de Fevereiro de 2021.

IDRIS, Oladayo A. et al. **Helminthiases; prevalence, transmission, host-parasite interactions, resistance to common synthetic drugs and treatment**. *Heliyon*, v. 5, ed. 1, pp. 1-29, 2019.

JIAO, Yaqing. et al. **Tetrahydroquinoxalines induce a lethal evisceration phenotype in *Haemonchus contortus* in vitro**. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, v. 9, pp. 59-71, 2019.

KOTZE Andrew C.; PRICHARD Roger K. **Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*: History, Mechanisms and Diagnosis**. *Advances in Parasitology*. v.93, pp.398-420, 2016.

LIMA, Marilene M. et al. **Eficácia da moxidectina, ivermectina e albendazole contra helmintos gastrintestinais em propriedades de criação caprina e ovina no estado de Pernambuco**. *Ciência Animal Brasileira*, v.11, n.1, pp. 94-100, 2010.

LIMA, P. R. et al. **Dietary supplementation with tannin and soybean oil on intake, digestibility, feeding behavior, ruminal protozoa and methane emission in sheep**. *Animal Feed Science and Technology*, v. 249, pp. 10-17, 2019.

LI, Yiwen. et al. **Determination of 19 anthelmintics in environmental water and sediment using an optimized PLE and SPE method coupled with UHPLC-MS/MS**. *Science Total Environment*, v. 719, article 137516, 2020.

MACEDO, Iara T F. et al. **Evaluation of *Eucalyptus citriodora* essential oil on goat gastrointestinal nematodes**. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. v.20, n. 3, pp.223-227, 2011.

MACIEL, Willian G. et al. **Fauna helmintológica de ovinos provenientes da microrregião de Jaboticabal, estado de São Paulo, Brasil.** Ciência Rural, v.44, n. 3, pp.492–497, 2014.

MELO, Verônica. et al. **Manejo de anti-helmínticos no controle de infecções gastrintestinais em cabras.** Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal. v.16, n.4, pp.916-924, 2015.

NEVES, David P. et al. **Parasitologia Humana.** 13ª edição. 2016.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. Journal of Natural Products, v. 79, p. 629-661, 2016.

OLIVO, Clairo J. et al. **Aqueous extract of rope tobacco for the control of cattle ticks.** Ciência Rural. v. 39, n. 4, pp. 1131-1135, 2009.

PESSOA, Clarice R M. et al. **Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil.** Pesquisa Veterinária Brasileira. v.33, n.6, pp.752-758, 2013.

PINA-VÁZQUEZ, Denia M. et al. **Anthelmintic effect of *Psidium guajava* and *Tagetes erecta* wild-type and Levamisole-resistant *Caenorhabditis elegans* strains.** Journal of Ethnopharmacology. v. 202, pp. 92-96, 2017.

PIRES, I.F.B. et al. **Plantas medicinais como opção terapêutica em comunidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.** Revista Brasileira de Plantas Medicinai., v.16, n. 2, supl. I, p.426-433, 2014.

PRICHARD, Roger K.; ROULET, A. **ABC transporters and β -tubulin in macrocyclic lactone resistance: prospect for marker development.** Parasitology. v.134, pp.1123-1132. 2007.

RODRIGUEZ-VIVAS, Roger I. et al. **Potential economic impact assessment for cattle parasites in México. Review.** Revista Mexicana de Ciências Pecuárias, v. 8, n. 1, pp. 61-74, 2017.

SANTOS-LIMA, T M. et al. **Plantas medicinais com ação antiparasitária: conhecimento tradicional na etnia Kantaruré, aldeia Baixa das Pedras, Bahia, Brasil.** Revista Brasileira de Plantas Medicinai., v.18, n.1, pp.240-247, 2016.

SANTOS, W B. et al. **Aspectos epidemiológicos da caprinocultura e ovinocultura no município de Mossoró (RN).** A Hora Veterinária, v. 26, n.152, pp. 25-28, 2006.

SOUZA-NETO, Francisco E. D. et al. **Fungal chitosan on gastrointestinal nematodes larvae of goats.** Arquivos do Instituto Biológico, v. 84, 2017.

SPRENGER, Lew K. et al. **Eficácia do Fosfato de Levamisol em Nematódeos.** Archives of Veterinary Science. v.18, n.1, pp.29-39, 2013.

STUCKI, Karin. et al. **Ethnoveterinary contemporary knowledge of farmers in pre-alpine and alpine regions of the Swiss cantons of Bern and Lucerne compared to**

ancient and recent literature – is there a tradition?. Journal of Ethnopharmacology, v. 234, pp. 225-244, 2019.

WU, Dongquan. et al. **Identification of indicator PPCPs in landfill leachates and livestock wastewaters using multi-residue analysis of 70 PPCPs: Analytical method development and application in Yangtze River Delta, China**. Science of The Total Environment, v. 753, Article ID 141653, 2021.

ZAJAC, Anne M.; GARZA, Javier. **Biology, Epidemiology and Control of Gastrointestinal Nematodes of Small Ruminants**. Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice, v. 36, n. 1, pp.73-87, 2020.

CAPÍTULO 2

**ATIVIDADE OVICIDA *in vitro* DAS FOLHAS DE *Cnidoscolus quercifolius* Pohl
(Euphorbiaceae) SOBRE NEMATOIDES GASTRINTESTINAIS DE OVINOS**

**(Submetido a revista *Journal of Parasitic Diseases* – B1 em Ciências
Ambientais)**

1 ***In vitro* ovicidal activity of leaves *Cnidoscolus quercifolius* Pohl (Euphorbiaceae) against gastrointestinal**
2 **nematodes of sheep**

3 Renata Cristinne da Silva Felix, Programa de Pós-Graduação em Ambiente, Tecnologia e Sociedade, Universidade
4 Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. E-mail: renatacristinne1@gmail.com, Orcid:
5 0000-0002-7354-9032.

6 Higor Peixoto Marques, Faculdade Maurício de Nassau, Fortaleza, Ceará, Brasil. Orcid: 0000-0001-7072-3501.

7 João Inácio Lopes Batista, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. Orcid:
8 0000-0002-4984-2298.

9 Ana Claudia Araújo da Silva, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. Orcid:
10 0000-0003-4739-2710.

11 Cristina Karine de Oliveira Rebouças, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, Rio Grande do Norte,
12 Brasil. Orcid: 0000-0001-7072-1733.

13 Aline Fernanda Campagna Fernandes, Laboratório de Ecotoxicologia Aquática do Semiárido, Universidade Federal
14 Rural do Semi-Árido, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. Orcid: 0000-0002-4557-4919.

15 Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra, Laboratório de Biotecnologia Aplicada à Doenças Infecto-Parasitárias,
16 Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. Orcid: 0000-0002-1039-5187.

17 **ABSTRACT:** Sheep farming is considered a promising activity. However, the rearing of small ruminants has faced a
18 problem for years related to gastrointestinal parasites. The use of chemical anthelmintics is the most used way to control
19 these parasitosis; however, weather conditions and management errors in the use of these antiparasitic agents caused the
20 development of parasite resistance and, consequently, increased costs for breeders. Thus, the phytotherapy has become
21 a viable alternative in the treatment of gastrointestinal parasitosis, with emphasis on the species *Cnidoscolus*
22 *quercifolius* (Pohl), for its healing, analgesic, anti-inflammatory and diuretic action, but still without a proven
23 antiparasitic effect. Thus, the study aimed to evaluate *in vitro* the ovicidal activity, analyze the phytochemistry and
24 ecotoxicity of the aqueous extract obtained from the leaves of *C. quercifolius*. For this purpose, a total of five
25 collections of fecal samples were carried out in a sample *pool* of 10% of a sheep herd. Subsequently, eggs were
26 recovered for the development of the egg hatch test, followed by the phytochemical analysis of the leaves and analysis
27 of acute ecotoxicity in the freshwater zooplankton species *Daphnia magna*. As a result, it was found that the extract has
28 ovicidal activity, showing 100% inhibition at concentrations 10%, 5%, 2.5% and 1.25%. In the phytochemical analysis,
29 the presence of phenols, flavonoids, condensed tannins, saponins, alkaloids and triterpenes were verified, and these
30 secondary metabolites may be related to the antiparasitic activity of the extract. In the acute ecotoxicity assay, the
31 extract of *C. quercifolius* was shown to be toxic to the test organism at all concentrations tested, and it was not
32 necessary to carry out the chronic test. Thus, it was concluded that the tested extract has ovicidal activity and several
33 secondary metabolites, however with a toxic effect for aquatic organisms at the concentrations tested. Therefore, the
34 aqueous extract obtained from “faveleira” leaves needs further studies to better understand and try to circumvent its
35 ecotoxicity, with the need to find a safe concentration for the environment and animals, which is also effective for *in*
36 *vivo*.

37 **INDEX TERMS:** Small ruminants, parasite resistance, sheep parasites, phytotherapy, faveleira.

38 **Declarations**

39 **Funding:** The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

40 **Conflicts of interest/Competing interests:** The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

41 **Availability of data and material:** Not applicable.

42 **Code availability:** Not applicable.

43 **Authors' contributions:** RCSF and ACDSB conceived and designed research. RCSF, CKOR, ACAS and JILB
44 conducted experiments. AFCF contributed new reagents or analytical tools. HPM analyzed data. RCSF, AFCF and
45 ACDSB wrote the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

46 **Ethics approval:** The study was carried out according to the ethical and legal precepts, authorized by the Ethics
47 Committee on the Use of Animals of the “UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO” (CEUA-
48 UFERSA) (Opinion nº 14/2021).

49 **Consent to participate:** Not applicable.

50 **Consent for publication:** Not applicable.

51 **Acknowledgments:** Our gratitude to financial support of Secretaria Nacional de Mobilidade e Desenvolvimento
52 Regional e Urbano for intermediate of Ministério do Desenvolvimento Regional.

53 **1. INTRODUCTION**

54 In Brazil, livestock activity is considered to be of great economic importance, since the raising of sheep and
55 goats became a means of income for breeders (Davis et al. 2017) more than 400 years ago, when the commercialization
56 began of milk, meat and wool through the introduction of sheep in the country (Decker et al. 2016, Naeem et al. 2021).

57 However, the increased use of chemical anthelmintics by farmers, incorrect management practices and climatic
58 conditions ended up triggering the resistance process (Idris et al. 2019, Dey et al. 2020, Naeem et al. 2021), rendering
59 the herd unproductive due to severe symptoms of gastrointestinal infections (Calvete et al. 2014, Idris et al. 2019).

60 Allopathic chemicals are still the most used as a form of treatment for gastrointestinal parasites (Maciel et al.
61 2014, Jiao et al. 2019). As a result, the excessive use of these drugs resulted in parasitic resistance and higher herd
62 mortality rates, increasing the costs of maintaining the health and welfare of animals (Costa et al. 2018, Zajac & Garza,
63 2020), generating economic losses to breeders (Rodriguez-Vivas et al. 2017). On the other hand, the excessive use of
64 chemical antiparasitic resulted in a public health conflict, since there is inadequate disposal of large volumes of
65 packaging of products commonly used in treatments (Tartarine et al. 2018) and, proportionally to them, the volume of
66 contaminants in the environment also increases, coming from the excrement of animals frequently wormed (Cooke et al.
67 2017, Li et al. 2020, Wu et al. 2021).

68 Thus, an alternative to the use of chemical anthelmintics is the use of phytotherapy, in their most diverse types of
69 formulations, whether they are extracts or essential oils, which are composed of bioactive of proven action (Ferreira et

70 al. 2019). Thus, the inclusion of phytotherapy as a method of treatment as can reduce the frequent use of drugs, helping
71 them to prolong their effectiveness. This is possible due to the unique characteristics of plants, which are producers of a
72 wide variety of secondary metabolites (Idris et al. 2019), in addition to being available in nature and most of them
73 presenting low toxicity (Lima et al. 2019). Consequently, this practice of using natural products can help to reduce
74 chemical contaminants in the environment (Stucki et al. 2019).

75 In this context, the species *Cnidoscopus quercifolius* (Pohl) can be noted, better known as “faveleira” or “favela”
76 by the traditional population of Northeastern Brazil, in the predominant regions of Caatinga (Oliveira et al. 2008). This
77 plant is used to feed small ruminants, especially its leaves and fruits, in times of drought in the northeastern hinterland,
78 as it is characterized by being a xerophilic plant (Medeiros, 2012). According to popular medicine, it can be used as a
79 healing, analgesic, anti-inflammatory and diuretic (Agra, 2007). Its proven efficacy is related to tests with antimicrobial
80 (Peixoto Sobrinho et al. 2012) and antifungal (Paredes et al. 2016) action, which aroused interest in conducting research
81 with biotechnological applications.

82 Therefore, the study evaluated the ovicidal activity and ecotoxicity of the aqueous extract of *C. quercifolius*
83 leaves, as well as analyzed the phytochemical composition of the leaves, aiming to generate a useful product for the
84 alternative control of gastrointestinal endoparasites in sheep.

85 **2. MATERIALS AND METHODS**

86 **2.1 Area description**

87 The study was conducted in the municipality of Mossoró, state of Rio Grande do Norte, Northeast region of
88 Brazil, located in the west of Potiguar, covering an area of 2,100 km². The study area has an altitude of 16 meters, with
89 a predominantly semi-arid climate, average temperature of 27.4 °C, with irregular rainfall (Araújo et al. 2012).

90 **2.2 Collection of plant samples**

91 The leaves of the species *C. quercifolius* were collected from its natural habitat, from a plant located at the
92 “Universidade Federal Rural do Semi-Árido” (UFERSA), municipality of Mossoró, state of “Rio Grande do Norte”.
93 Then, transport was made to the Laboratory of Biotechnology Applied to Infectious and Parasitic Diseases (LaBIP), at
94 UFERSA, where the leaves were submitted to the extract preparation methodology. The taxonomic identification of the
95 species was carried out by the technical head of the Herbarium Dárdano de Andrade-Lima, of the Center for Biological
96 and Health Sciences at UFERSA, where identification was obtained and an exsiccate number 15002, registered in the
97 National System of Management of the Genetic Heritage and Associated Traditional Knowledge (SISGEN) under
98 certificate A137FA3.

99 **2.3 Obtaining of the crude aqueous extract**

100 To obtain the extract, leaves of the species *C. quercifolius* were used. Leaves were collected, dried at room
101 temperature and crushed. The flour obtained was subjected to extraction at 10% (w/v) in a solution of distilled water,

102 under stirring for 24 hours at room temperature (Kumari et al. 2019). Then the material was filtered using a fine mesh
103 fabric. From the crude extract at 10%, serial dilutions were performed to obtain concentrations of 5%, 2.5% and 1.25%.

104 **2.4 Collection of fecal samples**

105 Collections were performed directly from the rectal ampoule of sheeps with the egg count per gram of feces
106 (EPG), performed by collecting 4 g of feces according to the technique described by Gordon and Whitlock (1939) and
107 Chagas et al. (2011). The test was carried out in quintuplicate; the five collections took place in properties that
108 presented a fecal pool with EPG equal to or greater than 100 eggs per gram of feces (Chagas et al. 2011), from animals
109 that had ended the residual period of 90 days without treatment with synthetic chemical (Niciura et al. 2009). Animals
110 were randomly selected, regardless of race or sex.

111 **2.5 Recovery and Egg Hatch Test (EHT)**

112 The retrieval of nematode eggs was carried out according to the methodology of Hubert and Kerboeuf (1992), in
113 which stool samples were diluted in water and passed through a sequence of sieves with grammages of 0.15; 0.10;
114 0.036 and 0.02 mm for egg retention. Then, the recovered liquid containing the eggs was centrifuged (4,000 rpm; 5
115 minutes). The sediment from this first centrifugation was resuspended in a concentrated saline solution and passed
116 through centrifugation again (4,000 rpm; 5 minutes) to obtain the supernatant containing the eggs.

117 The egg hatch test (EHT) was performed according to the methodology of Coles et al. (2006); adding an average
118 of 100 eggs per wells in 24-wells plates, using five wells for each treatment. The negative control containing eggs (100
119 μL) incubated in aqueous solution (400 μL); the positive control containing the eggs (100 μL) subjected to chemical
120 treatment with Thiabendazole (32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ – 400 μL); the experimental group containing the eggs (100 μL) incubated in
121 400 μL the crude aqueous extract at 10%, 5%, 2.5% and 1.25%. The plates were incubated in BOD (Biochemical
122 Oxygen Demand) for 48 hours at a temperature of 27°C and controlled humidity, with subsequent addition of lugol's
123 solution and counting of eggs and larvae in each well, using an inverted microscope.

124 **2.6 Phytochemical analysis of leaves**

125 To carry out the phytochemical test, the leaves of *C. quercifolius* were crushed to obtain the powder that
126 underwent the analysis of secondary chemical metabolites, based on the methodology provided by Matos (2008). Tests
127 are carried out to identify the classes of secondary metabolites present by observing the separation, colorimetric and
128 fluorescence reactions that were used for identification. Therefore, reactions were performed to identify coumarins
129 (Fluorescence Test), phenols (Ferric Chloride Reaction), flavonoids (Cyanidin or Shinoda Reaction), steroid nuclei
130 (Liebermann-Burchard Test), triterpene nuclei (Salkowski Test), saponins (Foam test - vigorous setting), condensed
131 tannins and hydrolysable tannins (Stiasny's test), free tannins (gelatin priv test).

132 **2.7 In vitro acute ecotoxicity analysis**

133 To carry out the acute ecotoxicity test of the aqueous extract of *C. quercifolius* leaves, the solubilized extract

134 (ABNT, 2006; NBR 10006) in culture water of the microcrustacean zooplanktonic organisms *Daphnia magna* was
 135 used. The tests were developed in accordance with ABNT standards (NBR: 12713, 2016), specific for the species. For
 136 the analysis of the acute effect, the biological parameter mortality was used.

137 2.8 Statistical data analysis

138 At the end of the egg and larvae counts (from the EHT) the data obtained were tabulated in an Excel spreadsheet.
 139 The egg hatch percentage for each experimental group was obtained by the equation:

$$140 \text{ Hatching inhibition percentage} = \text{number of eggs} / (\text{number of eggs} + \text{number of first stage larvae}) \times 100.$$

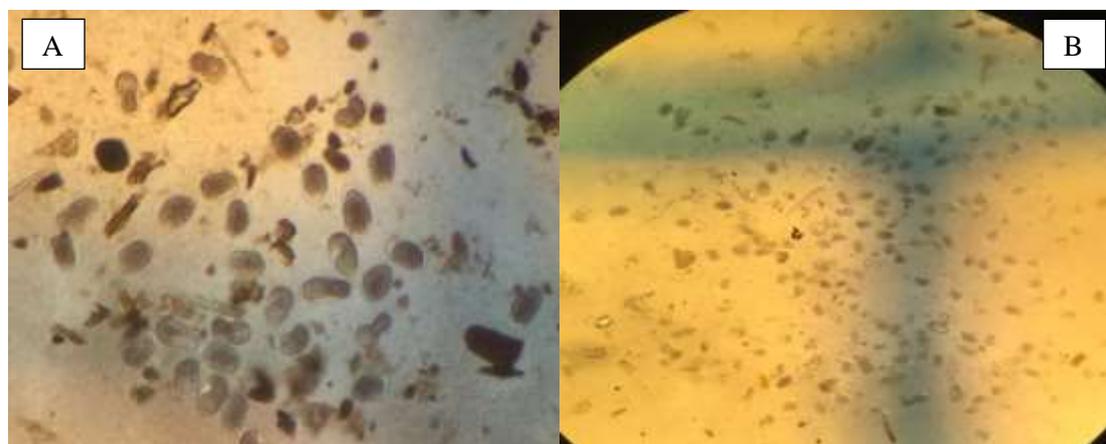
141 The results obtained with the concentrations tested were expressed in percentage of inhibition of egg hatching
 142 and the significance was compared by the Tukey's test at $p < 0.05$.

143 The acute effect was expressed by the median effective concentration of effect in 50% of the organisms in a 48-
 144 hour period (EC50; 48 h) calculated from the immobility data of the organisms in the control and at the concentrations
 145 tested. The method used for the calculation was the Trimmed Spearman-Kärber.

146 3. RESULTS

147 The aqueous extract showed a 100% inhibition of egg hatching (Figure 7) at all concentrations tested (80
 148 mg/mL, 40 mg/mL, 20 mg/mL and 10 mg/mL).

149 **Figure 7:** A-B Image of wells containing 100% unhatched eggs after 48 hours of incubation with aqueous
 150 extract of *C. quercifolius*.

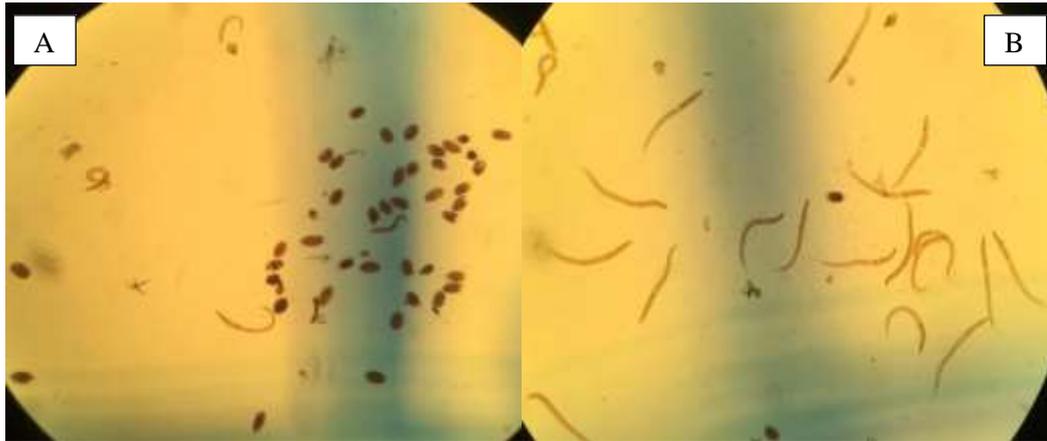


151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159 Source: own authorship.

160 The positive control with Thiabendazole showed an inhibition of 86.5% and the negative control with distilled
 161 water showed an inhibition of 9.18% (Figure 8). On the other hand, the hatching of 90.82% of the eggs in the negative
 162 control confirms the feasibility of the experiment and that the incubation time and conditions were favorable for the
 163 hatching of eggs.

164 **Figure 8:** A - Positive control containing eggs and larvae (treatment with synthetic chemical thiabendazole); B -
 165 Negative control containing eggs and larvae (distilled water); after 48 hours of incubation, stained with lugol's solution.

166
167
168
169
170
171
172
173
174

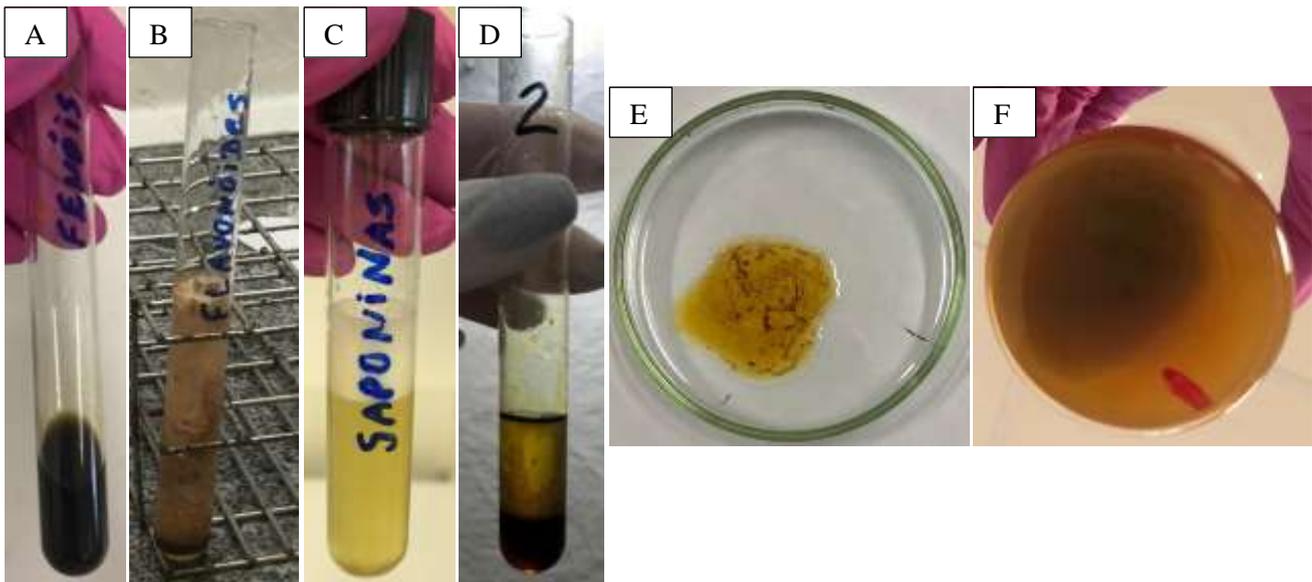


Source: own authorship.

175 As for the phytochemical test using the leaves, the presence of phenols, flavonoids, condensed tannins, saponins,
176 alkaloids and triterpenes was identified (Figure 9).

177 **Figure 9:** Phytochemical analysis of *C. quercifolius* leaves with positive test for: A - phenols, B - flavonoids, C -
178 saponins, D - triterpenes, E - alkaloids, F - condensed tannins.

179
180
181
182
183
184
185
186
187
188



Source: own authorship.

190 In the acute ecotoxicity test, 100% immobility of the test organisms was observed at all tested concentrations,
191 and a chronic test was not necessary, since the extract was shown to be toxic to *D. magna* in a short period of time.

192 4. DISCUSSION

193 The aqueous extract of *C. quercifolius* at all concentrations tested was effective in inhibiting the egg hatching of
194 gastrointestinal parasites in sheep, with no significant difference between the percentages of inhibition of the extract and
195 the positive control (Thiabendazole). The percentage of inhibition of the positive control of 86.5% indicates that the
196 eggs used belonged to parasites with anthelmintic resistance, as according to Coles et al. (2006) an EPG count below
197 90% may be related to parasitic resistance. Which brings relevance to the effectiveness of the plant drug tested.

198 Secondary metabolites found in plant leaves may be related to its ovicidal action. Phenols, for example, have a
199 well-known antioxidant action, which is characterized by their ability to eliminate free radicals (Pilerood & Prakash,
200 2014), increasing the animal's immunity (Sprenger et al. 2015). Phenols have the ability to bind to digestive proteins,
201 inactivating enzymes that are important in this process (Solla et al. 2016). They also interfere with the uncoupling of
202 oxidative phosphorylation, which is responsible for the production of ATP by cells, which directly affects energy
203 production that the parasite needs for its development and survival (Salhan et al. 2011).

204 Other phenolic compounds identified in *C. quercifolius* were condensed tannins (flavonoid-based polyphenols)
205 and flavonoids. The mechanism that confers antiparasitic action on tannins may be related to their synergistic ability to
206 interact with other metabolites (proteins), increasing cell permeability, where this interaction with glycoproteins from
207 the parasite's cuticle impair nutrient absorption, thus directly affecting mobility and the reproduction of the parasite,
208 leading to death (Cala et al. 2012). Flavonoids, in turn, have the ability to interact with enzymes, so they cause changes
209 in the energy pathways of the parasite's metabolism, causing changes in the metabolic processes essential for energy
210 absorption (Botura et al. 2013).

211 Alkaloids are the main nitrogen compounds present in vascular plants and are already widely used in mammals.
212 Examples of alkaloids are nicotine, codeine, caffeine and morphine. This infers that the antiparasitic action of this
213 metabolite may be related to its ability to act on the nervous system, competing with the neurotransmitter acetylcholine,
214 acting as a muscle relaxant, inhibiting the movement of the parasite, causing loss of motility and elongation of the worm
215 due to the relaxation of the longitudinal musculature (Wink, 2012).

216 Triterpenes were also identified in the aqueous extract, where an important class of secondary metabolites can be
217 highlighted, namely saponins, which play a fundamental role in the defense of plants against insects and
218 microorganisms (Vizzotto et al. 2010). The ovicide effect may be related to its ability to attach to the parasite's
219 membrane, modifying its permeability and facilitating the entry and exit of molecules. As a result, vacuoles form in the
220 cytoplasm of cells, which implies disintegration of the worm's integument, impairing its development (Gomes et al.
221 2016).

222 As for ecotoxicity, the aqueous extract proved to be toxic to *D. magna* organisms, immobilizing 100% of the
223 test organisms in an acute way. The plant material went through a standardized process for its preparation and,
224 therefore, an attempt was made to eliminate physical and methodological factors that could interfere with ecotoxicity.
225 Thus, high mobility of organisms is certainly related to the presence of highly toxic nitrogenous chemical compounds,
226 such as cyanogenic glycosides and glucosinolates, which decompose and give rise to hydrocyanic acid (HCN), already
227 described in the literature for being present in large quantities in *C. quercifolius* (Souza et al. 2012). The release of HCN
228 occurs when the plant suffers some type of injury, as a defense mechanism, causing the inhibition of metalloenzymes,
229 interfering in the electron transport chain of mitochondria, more precisely in Cytochrome C Oxidase, leading the

230 organism to intoxication to death (Nielsen et al. 2016). Thus, as the extract proved to be toxic, this may be the
 231 hypothesis that best justifies its effectiveness.

232 Therefore, the study revealed that *C. quercifolius* is a species that needs further studies, as it proved to be
 233 effective for what it proposed, that is, it has *in vitro* ovicidal action, but with acute ecotoxicity at all concentrations
 234 tested *in vitro*. Therefore, it becomes necessary that more studies be done about its ecotoxicity so that it can be tested
 235 again against gastrointestinal parasites of sheep, since it has several promising secondary metabolites, with mechanisms
 236 of action and efficacy already proven.

237 References

- 238 Agra, MF, De Freitas, PF, Barbosa-Filho, JM, 2007. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in
 239 Northeast of Brazil, Revista Brasileira de Farmacognosia, 17, 114-140, [http://dx.doi.org/10.1590/S0102-](http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2007000100021)
 240 [695X2007000100021](http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2007000100021)
- 241 Araújo, DR, Silva, PCM, Dias, NS, Lira, DLC, 2012. Estudo da área de preservação permanente do rio Mossoró no
 242 sítio urbano de Mossoró-RN por meio de técnicas de geoprocessamento, Revista Caatinga, 25(2), 177-183.
- 243 Associação Brasileira De Normas Técnicas – ABNT, 2006. NBR 10006. Sistema de gestão da qualidade - Diretrizes
 244 para a gestão da qualidade em empreendimentos, (Rio de Janeiro: ABNT), 33 p.
- 245 Associação Brasileira De Normas Técnicas – ABNT, 2016. NBR 12713. Ecotoxicologia aquática: toxicidade aguda -
 246 método de ensaio com *Daphnia* spp (Cladocera, Crustacea), (Rio de Janeiro: ABNT), 27 p.
- 247 Botura, MB, dos Santos, JD, da Silva, GD, de Lima, HG, de Oliveira, JV, de Almeida, MAO, Batatinha, MJM, Branco,
 248 A., 2013. *In vitro* ovicidal and larvicidal activity of *Agave sisalana* Perr. (sisal) on gastrointestinal nematodes of goats,
 249 Veterinary Parasitology, 192(1-3), 211-217, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.10.012>
- 250 Cala, AC, Chagas, ACS, Oliveira, MCS, Matos, AP, Borges, LMF, Sousa, LAD, Souza, FA, Oliveira, GP, 2012. *In*
 251 *vitro* anthelmintic effect of *Melia azedarach* L. and *Trichilia claussenu* C. against sheep gastrointestinal nematodes,
 252 Experimental Parasitology, 130(2), 98-102, <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.12.011>
- 253 Calvete, C., Ferrer, LM, Lacasta, D., Calavia, R., Ramos, JJ, Ruiz-de-Arkaute, M., Uriarte, J.,
 254 2014. Variability of the egg hatch assay to survey benzimidazole resistance in nematodes of small ruminants under field
 255 conditions, Veterinary Parasitology, 203(1-2), 102-113, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.002>
- 256 Chagas, ACS, Niciura, SCM, Molento, MB, 2011. Manual Pratico: metodologia de diagnóstico da resistência e de
 257 detecção de substâncias ativas em parasitas de ruminantes, (Brasília, Embrapa), 153 p.
- 258 Coles, GC, Jackson, F., Pomroy, WE, Prichard, RK, von Samson-Himmelstjerna, G., Silvestre, A., Taylor, MA,
 259 Vercruysse, J., 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance, Veterinary
 260 Parasitology, 136(3-4), 167-185, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.11.019>
- 261 Cooke, AS, Morgan, ER, Dungait, JAJ, 2017. Modelling the impact of targeted anthelmintic treatment of cattle on dung

- 262 fauna, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 55, 94-98, <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.07.012>
- 263 Costa, PT, Vaz, RZ, Costa, RT, Fernandes, TA, Farias, PP, 2018. Eficácia do albendazole, cloridrato de levamisol,
264 moxidectina e nitroxinil no controle parasitário de cordeiras, *Revista Científica Rural*, 20(1), 62-71.
- 265 Davis, WC, Kuenstner, JT, Singh, SV, 2017. Resolution of Crohn's (Johne's) disease with antibiotics: what are next
266 steps?, *Expert Review of Gastroenterology e Hepatology*, 11(5), 393-396,
267 <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1300529>
- 268 Decker, SRF, Fernandes, DAC, Gomes, MC, 2016. Gestão competitiva na produção de ovinos. *Revista Agropampa*,
269 1(1), 113-122.
- 270 Dey, AR, Begum, N., Anisuzzaman, Alim Abdul, MD, Alam, MZ, 2020. Multiple anthelmintic resistance in
271 gastrointestinal nematodes of small ruminants in Bangladesh, *Parasitology International*, 77, Article 102105, <https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102105>
- 272
- 273 Ferreira, ET, Santos, ES, Monteiro, JS, Gomes, MSM, Menezes, RAO, Souza, MJCA, 2019. Utilização de plantas
274 medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro, *Brazilian Journal of Health Review*,
275 2(3), 1511-1523.
- 276 Gomes, DC, Lima, HG, Vaz, AV, Santos, NS, Santos, FO, Dias, ÊR, Botura, MB, Branco, A, Batatinha, MJM, 2016. *In*
277 *vitro* anthelmintic activity of the Ziziphus joazeiro bark against gastrointestinal nematodes of goats and its cytotoxicity
278 on Vero cells, *Veterinary Parasitology*, 226, 10-16, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.06.004>
- 279 Gordon, HM, Whitlock, HV, 1939. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces, *Journal of the council*
280 *for Scientific and Industrial Research*, 12(1), 50-62.
- 281 Hubert, J., Kerboeuf, D., 1992. A microlarval development assay for the detection of anthelmintic resistance in sheep
282 nematodes, *Veterinary Record*, 130(20), 442-446, <http://dx.doi.org/10.1136/vr.130.20.442>
- 283 Idris, OA, Wintola, OA, Afolayan, AJ, 2019. Helminthiasis; prevalence, transmission, host-parasite interactions,
284 resistance to common synthetic drugs and treatment, *Heliyon* 5(1), Article ID e01161,
285 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01161>
- 286 Jiao, Y., Preston, S., Garcia-Bustos, JF, Baell, JB, Ventura, S., Le, T., McNamara, N., Nguyen, N., Botteon, A.,
287 Skinner, C., Danne, J., Ellis, S., Koehler, AV, Wang, T., Chang, BCH, Hofmann, A., Jabbar, A., Gasser, RB, 2019.
288 Tetrahydroquinoxalines induce a lethal evisceration phenotype in *Haemonchus contortus in vitro*, *International Journal*
289 *for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 9, 59-71, <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2018.12.007>
- 290 Kumari, P., Kumar, S., Ramesh, M., Shameena, S., Ashutosh, DD, Rajendran, KV, Raman, RP, 2019. Antiparasitic
291 effect of aqueous and organic solvent extracts of *Azadirachta indica* leaf against *Argulus japonicas* in *Carassius*
292 *auratus*, *Aquaculture*, 511, Article 634175, <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.05.060>
- 293 Lima, PR, Apdini, T., Freire, AS, Santana, AS, Moura, LML⁻¹, Nascimento, JCS, Rodrigues, RTS, Dijkstra, J., Garcez

- 294 Neto, AF, Queiroz, MAA, Menezes, DR, 2019. Dietary supplementation with tannin and soybean oil on intake,
295 digestibility, feeding behavior, ruminal protozoa and methane emission in sheep, *Animal Feed Science and*
296 *Technology*, 249, 10-17, <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.01.017>
- 297 Li, Y., Gan, Y., Liu, S., Su, S., Ding, S., Tran, NH, Chen, X., Long, Z., 2020. Determination of 19 anthelmintics in
298 environmental water and sediment using an optimized PLE and SPE method coupled with UHPLC-MS/MS, *Science*
299 *Total Environment*, 719, article 137516, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137516>
- 300 Maciel, WG, Felippelli, G., Lopes, WZ, Teixeira, WFP, Cruz, BC, Santos, TR, Buzzulini, C., Favero, F., Gomes, LC,
301 Oliveira, GP, Costa, AJ, Matos, LVS, 2014. Fauna helmintológica de ovinos provenientes da microrregião de
302 Jaboticabal, estado de São Paulo, Brasil, *Ciencia Rural*, 44(3), 492–497, [https://doi.org/10.1590/S0103-](https://doi.org/10.1590/S0103-84782014000300017)
303 [84782014000300017](https://doi.org/10.1590/S0103-84782014000300017)
- 304 Matos, FJA, 2008. Introdução à fitoquímica experimental (Ceará: Universidade Federal do Ceará), 148 p.
- 305 Medeiros, JA, 2012. Uso da favela (*Cnidoscopus phyllacanthus* (MART.) PAX ET K. HOFFM) como alternativa para o
306 suprimento forrageiro: relato de experiência, *Revista de Geografia (UFPE)*, 29(1), 180-192.
- 307 Naeem, M., Iqbal, Z., Roohi, N., 2021. Ovine haemonchosis: a review, *Tropical Animal Health and Production*, 53(19),
308 1-11, <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02439-8>
- 309 Niciura, SCM, Veríssimo, CJ, Molento, MB, 2009. Determinação da eficácia antihelmíntica em rebanhos ovinos:
310 metodologia da colheita de amostras e de informações de manejo zossanitário, (São Paulo: EMBRAPA, Pecuária
311 Sudeste, Documento 91), 27 p.
- 312 Nielsen, LJ, Stuart, P., Picmanová, M., Rasmussen, S., Olsen, CE, Harholt, J., Moller, BL, Bjarnholt, N., 2016. Dhurrin
313 Metabolism in the Developing Grain of *Sorghum bicolor* (L.) Moench Investigated by Metabolite Profiling and Novel
314 Clustering Analyses of Time-Resolved Transcriptomic Data, *BMC Genomics*, 27(1021), 1-24,
315 <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3360-4>
- 316 Oliveira, DM, Pimentel, LA, Araújo, JAS, Medeiros, RMT, Dantas, AFM, Riet-Correa, F., 2008. Intoxicação por
317 *Cnidoscopus phyllacanthus* (Euphorbiaceae) em caprinos, *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 28(1), 36-42,
318 <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000100006>
- 319 Paredes, PFM, Vasconcelos, FR, Paim, RTT, Marques, MMM, Morais, SM, Lira, SM, Braquehais, ID, Vieira, IGP,
320 Mendes, FNP, 2016. Screening of Bioactivities and Toxicity of *Cnidoscopus quercifolius* Pohl, *Evidence-Based*
321 *Complementary and Alternative Medicine*, 2016, Article ID 7930563, <https://doi.org/10.1155/2016/7930563>
- 322• Peixoto Sobrinho, TJS, Castro, VTNA, Saraiva, AM, Almeida, DM, Tavares, EA, Pisciotano, MNC, Amorim,
323 ELC, 2012. Phytochemical screening and antibacterial activity of four *Cnidoscopus* species (Euphorbiaceae) against
324 standard strains and clinical isolates, *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(21), 3742-3748,
325 <https://doi.org/10.5897/JMPR11.1533>

- 326 Pilerood, SA, Prakash, J., 2014. Evaluation of nutritional composition and antioxidant activity of borage (*Echium*
327 *amoenum*) and valerian (*Valerian officinalis*), Journal of Food Science and Technology-Mysore, 51(5), 845-854,
328 <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0573-z>
- 329 Rodriguez-Vivas, RI, Grisi, L., Pérez De Leon, AA, Silva Vilela, H., Torres-Acosta, JFJ, Fragoso Sanchez, H., Romero
330 Salas, D., Rosario Cruz, R., Saldierna, F., García Carrasco, D., 2017. Potential economic impact assessment for cattle
331 parasites in México. Review, Revista Mexicana de Ciências Pecuárias, 8(1), 61-74,
332 <https://doi.org/10.22319/rmcp.v8i1.4305>
- 333 Salhan, M., Kumar, B., Tiwari, P., Sharma, P., Sandhar, HK, Gautam, M., 2011. Comparative anthelmintic activity of
334 aqueous and ethanolic leaf extracts of *Clitoria ternatea*, International Journal of Drug Development and Research, 3(1),
335 62-69.
- 336 Solla, A., Milanovic, S., Gallardo, A., Bueno, A., Corcobado, T., Cáceres, Y., Morcuende, D., Quesada, A., Moreno,
337 G., Pulido, F., 2016. Genetic determination of tannins and herbivore resistance in *Quercus ilex*, Tree Genetics &
338 Genomes, 12, Article ID 117, <https://doi.org/10.1007/s11295-016-1069-9>
- 339 Souza, BB, Batista, NL, Oliveira, GJC, 2012. Utilização da faveleira (*Cnidioscolus phyllacanthus*) como fonte de
340 suplementação alimentar para caprinos e ovinos no semiárido brasileiro, Agropecuária Científica no Semiárido, 8(1),
341 23-27, <http://dx.doi.org/10.30969/acsa.v8i3.176>
- 342 Sprenger, LK, Buzatti, A., Campestrini, LH, Yamassaki, FT, Maurer, JBB, Baggio, SFZ, Magalhães, PM, Molento,
343 MB, 2015. Atividade ovicida e larvicida do extrato hidroalcoólico de *Artemisia annua* sobre parasitas gastrintestinais de
344 bovinos, Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, 67(1), 25-31, <https://doi.org/10.1590/1678-7134f>
- 345 Stucki, K., Cero, MD, Vogl, CR, Ivemeyer, S., Meier, B., Maeschli, A., Hamburger, M., Walkenhorst, M., 2019.
346 Ethnoveterinary contemporary knowledge of farmers in pre-alpine and alpine regions of the Swiss cantons of Bern and
347 Lucerne compared to ancient and recent literature – is there a tradition?, Journal os Ethnopharmacology, 234, 225-244,
348 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.022>
- 349 Tartarine, N., Pereira, JM, Nomelini, QSS, Frare, BT, Izidoro, LFM, 2018. Avaliação de dois diferentes métodos de
350 armazenagem e preparo de amostras de fígado bovino para análise quantitativa de ivermectina, utilizados por um
351 frigorífico do estado de Minas Gerais, Revista de Saúde e Biologia, 13(2), 1-9.
- 352 Vizzotto, M., Krolow, AC, Weber, GEB, 2010. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância,
353 (Embrapa Clima Temperado, Documentos, 316), 16 p.
- 354 Wink, M., 2012. Medicinal plants: A source of anti-parasitic secondary metabolites, Molecules, 17(11), 12771–12791,
355 <https://doi.org/10.3390/molecules171112771>
- 356 Wu, D., Sui, Q., Yu, X., Zhao, W., Li, Q., Fatta-kassinos, D., Lyu, S., 2021. Identification of indicator PPCPs in landfill
357 leachates and livestock wastewaters using multi-residue analysis of 70 PPCPs: Analytical method development and

- 358 application in Yangtze River Delta, China, Science of The Total Environment, 753, Article ID 141653,
359 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141653>
360 Zajac, AM, Garza, J., 2020. Biology, Epidemiology and Control of Gastrointestinal Nematodes of Small Ruminants.
361 Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice, 36(1), 73-87, <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.12.005>

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

C. quercifolius apresentou ação inibitória na eclosão de ovos de parasitos gastrintestinais de ovinos em todas as concentrações testadas *in vitro*, podendo ser considerada uma alternativa viável de tratamento contra as parasitoses que acometem os pequenos ruminantes, após maiores testes de ecotoxicidade *in vitro* e de toxicidade *in vivo*, com modelos experimentais como ratos, camundongos e coelhos, pois no teste de ecotoxicidade aguda, o extrato mostrou-se 100% tóxico aos organismos-teste.

A faveleira apresentou características singulares, pois provou ser uma ótima fonte de compostos bioativos naturais, dentre eles estão os fenóis, flavonóides, taninos condensados, saponinas, alcalóides e triterpenos, que possuem ações terapêuticas contra vários organismos, incluindo no presente estudo os parasitos.

Portanto, a utilização de extrato aquoso provenientes de folhas de *C. quercifolius* torna-se uma alternativa bastante promissora no tratamento de parasitoses, principalmente aquelas que acometem os pequenos ruminantes, pois essa seria uma forma de auxiliar a problemática da resistência, que existe em relação aos anti-helmínticos químicos já empregados, e auxiliar também na diminuição dos compostos sintéticos liberados no ambiente.

Referências

- AFONSO, V. A. C.; COSTA, R. L. D.; SOARES FILHO, C. V.; CUNHA, E. A.; PERRI, S. H. V.; BONELLO, F. L. Supplementation with protected fat to manage gastro-intestinal nematode infections in Santa Ines sheep. *Semina. Ciências Agrárias*, v.34, n.3, p.1227-1238. 2013.
- AGRA, M. DE F.; DE FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 17, p. 114-140, 2007.
- ALBUQUERQUE, U. P.; MEDEIROS, P. M.; ALMEIDA, A. L. S.; MONTEIRO, J. M.; LINS NETO, E. M. F.; MELO, J. G.; SANTOS, J. P. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 114, n. 3, p. 325-354, 2007.
- AQUINO, R. S.; LEMOS, C. G.; ALENCAR, C. A.; SILVA, G. E.; LIMA, R. S.; GOMES, J. A. F.; SILVA, A. F. A realidade da caprinocultura e ovinocultura no semiárido brasileiro: um retrato do sertão do Araripe, Pernambuco. *Revista Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.10, n.4, p. 271-281, 2016.
- ANDRADE, I.G. C.; ALEXANDRE, L. D. C.; OLIVEIRA, A. F. B.; CARMO, I. F.; BIESKI, I. G. C. Etnofarmacologia e etnobotânica de plantas medicinais com ação antiparasitária. *Revista Saúde Viva*, S.I, v. 1, n. 1, p.48-71, 2018.
- AMARANTE, A. F. T. Controle de verminose ovina. *Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária*, v. 11, n. 34, p. 19-30, 2005.
- AMARANTE, A. F. T. **Os Parasitas de ovinos**. São Paulo: Editora UNESP, 263p, 2014.
- ARSENOPOULOS, K. V.; FTHENAKIS, G. C.; KATSAROU, E. I.; PAPADOPOULOS, E. Haemonchosis: A challenging parasitic infection of sheep and goats. *Animals*, v. 11, n. 363, p. 1-28, 2021.
- BESIER, R.B.; KAHN, L. P.; SARGISON, N. D.; VAN WYK, J. A. The pathophysiology, ecology and epidemiology of *Haemonchus contortus* infection in small ruminants. *Advances in Parasitology*. v.93: p.2-39, 2016.
- BOWMAN, D.D. Georgis -**Parasitologia Veterinária**. 9.ed. São Paulo: Manole, 448p, 2010.
- BRAGA, F.R.; ARAÚJO, J.V. Nematophagous fungi for biological control of gastrointestinal nematodes in domestic animals. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 98, n. 1, p. 71-82, 2014.
- CALVETE, C.; FERRER, L. M.; LACASTA, D.; CALAVIA, R.; RAMOS, J. J.; RUIZ-DE ARKAUTE; URIARTE, J. Variability of the egg hatch assay to survey benzimidazole resistance in nematodes of small ruminants under field conditions. *Veterinary Parasitology*, v. 203, n. 1-2, p. 102 – 113, 2014.
- CARDIA, D. F. F.; CAMOSSI, L. G.; FORNAZARI, F.; BABBONI, S. D.; TEIXEIRA, C. R.; BRESCIANI, K. D. S. First report of *Strongyloides* sp. (Nematoda, Strongyloididae) in *Lutreolina crassicaudata* (Didelphimorphia: Didelphidae). *Brazilian Journal of Biology*, v. 76, n. 4, p. 884-888, 2016.

- CARVALHO, E.B.; OLIVEIRA, M.A.G.; DOMINGUES, P.F. **Base para criação de ovinos no estado de São Paulo**. 2.ed., São Manuel: Associação Paulista de Criadores de Ovinos (ASPACO), p.81, 2001.
- CAVALCANTI, A. D. S. R.; ALMEIDA, M. A. O. D.; DIAS, A. V. D. S. Efeito de medicamentos homeopáticos no número de ovos de nematódeos nas fezes (OPG) e no ganho de peso em ovinos. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.8, n.3, p. 162-169, 2007.
- CEZAR A.S.; VOGEL F.S.F.; SANGIONI L.A.; ANTONELLO A.M.; CAMILLO G.; TOSCAN, G.; ARAUJO L.O. Ação anti-helmíntica de diferentes formulações de lactonas macrocíclicas em cepas resistentes de nematódeos de bovinos. **Pesquisa veterinária brasileira**. v.30, n.7, p.523-528, 2010.
- CHASSAING, C.; BERGER, M.; HECKEROTH, A.; ILG, T.; JAEGER, M.; KERN, C.; SCHIMID, K.; UPHOFF, M. Highly water-soluble prodrugs of anthelmintic benzimidazole carbamates: synthesis, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.51, p. 1111-1114, 2008.
- CHIOCCHIO, I.; MANDRONE, M.; TOMASI, P.; MARINCICH, L.; POLI, F. Plant secondary metabolites: An opportunity for circular economy. **Molecules**, v. 26, n. 495, p. 1-31, 2021.
- COLES, G.C.; JACKSON, F.; POMROY, W.E.; PRICHARD, R.K.; VON SAMSON HIMMELSTJERNA, G.; SILVESTRE, A.; TAYLOR, M.A.; VERCRUYSSSE, J. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, v.136, p.167-85, 2006.
- COOKE, A. S.; MORGAN, E. R.; DUNGAIT, J. A. J. Modelling the impact of targeted anthelmintic treatment of cattle on dung fauna. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 55, p. 94-98, 2017.
- CORDEIRO, J.M.P.; FÉLIX, L.P. Conhecimento botânico medicinal sobre espécies vegetais nativas da caatinga e plantas espontâneas no agreste da Paraíba, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, n.3, p.685-692, 2013.
- COSTA, P. T.; VAZ, R. Z.; COSTA, R. T.; FERNANDES, T. A.; FARIAS, P. P. Eficácia do albendazole, cloridrato de levamisol, moxidectina e nitroxinil no controle parasitário de cordeiras. **Revista Científica Rural**, v. 20, n. 1, p. 62-71, 2018.
- CUNHA, A. L. et al. Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas Journal**, v. 1, n. 2, p. 175-181, 2016.
- DAVIS, W.C.; KUENSTNER, J.T.; SINGH, S.V. Resolution of Crohn's (Johne's) disease with antibiotics: what are next steps? **Expert Review of Gastroenterology e Hepatology**, v. 11, 5 ed., p. 1-4, 2017.
- DAVULURE, T.; CHENNURU, S.; PATHIPATI, M.; KROVVIDI, S.; R, G.S. *In Vitro* Anthelmintic Activity of Three Tropical Plant Extracts on *Haemonchus contortus*. **Acta Parasitológica**, v. 65, p.11-18, 2020.
- DECKER, S.R.F.; FERNANDES, D.A.C.; GOMES, M.C. Gestão competitiva na produção de ovinos. **Revista Agropampa**, v. 1, n. 1, p.113-122, 2016.

- DEY, A.R.; BEGUM, N; ANISUZZAMAN; ALIM, MD. A.; ALAM, M. Z. Multiple anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of small ruminants in Bangladesh. **Parasitology International**, v. 77, Article 102105, 2020.
- DIAS, G.F.; VASCONCELOS, A. R. O.; SOUSA, T. P. R.; BARBOSA, M. L. F.; COSTA, F. M. J.; SILVA, J. H. L.; BARÇANTE, F. P. S.; EVANGELISTA, L. S. M. Parasitos gastrintestinais em ovinos de uma propriedade rural do estado do Piauí. **Pubvet**, v. 12, n. 8, a146, p.1-6, 2018.
- DORIGON, S; GAI, V.F. Torta de crambe na alimentação de ovinos para o controle de parasitas gastrintestinais. **Revista Cultivando o Saber**, v.9, n.3, p.265-274, 2016.
- DUQUE, J. G. **O Nordeste e as Lavouras Xerófilas**, Fortaleza: Banco do Nordeste do Brasil, 103p., 2004.
- EL-SHERBINI, G.T; OSMAN, S.M.. Anthelmintic activity of unripe *Mangifera indica* L. (Mango) against *Strongyloides stercoralis*. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 2, n. 5, p. 401-409, 2013.
- ENDO, V.T.; OLIVEIRA, T. C.; CABRAL, A. P. M.; SAKAMOTO, C. A. M.; FERRARO, G. C.; PEREIRA, V.; L, W. D. Z.; MAZZUCATTO, B. C. Prevalência dos helmintos *Haemonchus contortus* e *Oesophagostomum columbianum* em pequenos ruminantes atendidos no setor de Anatomia Patológica – UEM. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v.1, n.2, p.112-118. 2014.
- FERREIRA, E.T.; SANTOS, E. S.; MONTEIRO, J. S.; GOMES, M. S. M.; MENEZES, R. A. O.; SOUZA, M. J. C. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. **Brazilian Journal of health Review**, v. 2, n. 3, p. 1511-1523, 2019.
- 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.
- FUMAGALI, E. *et al* . Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: o exemplo dos gêneros *Tabernaemontana* e *Aspidosperma*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 627-641, 2008.
- GAÍNZA Y.A.; FANTATTO, R. R.; CHAVES, F. C. M.; BIZZO, H. R.; ESTEVES, S. N.; CHAGAS, A. C. S. *Piper aduncum* against *Haemonchus contortus* isolates: cross resistance and the research of natural bioactive compounds. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.25, n 4, p. 383-393, 2016.
- GAUDIN, E.; SIMON, M.; QUIJADA, J.; SCHELCHER, F.; SUTRA, J. F.; LESPINE, A.; HOSTE, H. Efficacy of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) pellets against multi resistant *Haemonchus contortus* and interaction with oral ivermectin: Implications for on-farm control. **Veterinary Parasitology**. v. 227, p.122-129, 2016.
- GAZDA, T.L.; PIAZZETTA, R.G.; DITTRICH, J.R.; MONTEIRO, A.L.G.; SOCCOL, V.T. Distribuição de larvas de nematódeos gastrintestinais de ovinos em pastagens de inverno. **Ciência Animal Brasileira**, v.13, n. 1, p. 85–92, 2012.
- GOMES, L.M.A.; ANDRADE, T.M.; SILVA, J.C.; LIMA, J.T.; QUINTANS-JUNIOR, L.J.; ALMEIDA, J.R.G.S. Phytochemical screening and anti-inflammatory activity of *Cnidocolus*

quercifolius (Euphorbiaceae) in mice. *Pharmacognosy Research*, v. 6, n.4, p. 345- 49, 2014a.

GOMES, T.B.; BANDEIRA, F.P.S.F. Uso e diversidade de plantas em uma comunidade quilombola no Raso da Catarina, Bahia. *Acta Botânica Brasilica*, v.26, n.4, p. 796-809, 2012.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Agropecuário**, 2017. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-agropecuario/censo-agropecuario-2017#pecuaria>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2021.

IDRIS, O. A.; WINTOLA, O. A.; AFOLAYAN, A. J. Helminthiases; prevalence, transmission, host-parasite interactions, resistance to common synthetic drugs and treatment. *Heliyon*, v. 5, ed. 1, p. 1-29, 2019.

JIAO, Y.; PRESTON, S.; GARCIA-BUSTOS, J. F.; BAELL, J. B.; VENTURA, S.; LE, T.; MCNAMARA, N.; NGUYEN, N.; BOTTEON, A.; SKINNER, C.; DANNE, J.; ELLIS, S.; KOEHLER, A. V.; WANG, T.; CHANG, B. C. H.; HOFMANN, A.; JABBAR, A.; GASSER, R. B. Tetrahydroquinoxalines induce a lethal evisceration phenotype in *Haemonchus contortus* *in vitro*. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, v. 9, p. 59-71, 2019.

KOTZE A.C. & PRICHARD R.K. Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*: History, Mechanisms and Diagnosis. *Advances in Parasitology*. v.93: p.398-420, 2016.

LIMA, M. M.; FARIAS, M. P. O.; ROMEIRO, E. T.; FERREIRA, A. F.; ALVES, L. C.; FAUSTINO, M. A. G. Eficácia da moxidectina, ivermectina e albendazole contra helmintos gastrintestinais em propriedades de criação caprina e ovina no estado de Pernambuco. *Ciência Animal Brasileira*, v.11, n.1, p. 94-100, 2010.

LIMA, P. R.; APDINI, T.; FREIRE, A. S.; SANTANA, A. S.; MOURA, L. M. L.; NASCIMENTO, J. C. S.; RODRIGUES, R. T. S.; DIJKSTRA, J.; GARCEZ NETO, A. F.; QUEIROZ, M. A. Á.; MENEZES, D. R. Dietary supplementation with tannin and soybean oil on intake, digestibility, feeding behavior, ruminal protozoa and methane emission in sheep. *Animal Feed Science and Technology*, v. 249, p. 10-17, 2019.

Li, Y.; Gan, Y.; Liu, S.; Su, S.; Ding, S.; Tran, N. H.; Chen, X.; Long, Z. Determination of 19 anthelmintics in environmental water and sediment using an optimized PLE and SPE method coupled with UHPLC-MS/MS, *Science Total Environment*, 719, article 137516, 2020.

LOPES, E. A.; FERRAZ, S.; FERREIRA, P. A.; FREITAS, L. G.; DHINGRA, O. D.; GARDIANO, C. G.; CARVALHO, S. L. Potencial de Isolados de Fungos Nematófagos no Controle de *Meloidogyne javanica*. *Nematologia Brasileira*. v.31, n.2, 2007.

MACEDO, I. T. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; OLIVEIRA, L. M. B. D.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.; VIEIRA, L. D. S.; AMÓRA, S. D. S.A. Evaluation of *Eucalyptus citriodora* essential oil on goat gastrointestinal nematodes. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v.20, n. 3, p.223-227, 2011.

MACIEL, W.G.; FELIPPELLI, G.; LOPES, W.D.Z.; TEIXEIRA, W.F.P.; CRUZ, B.C.; SANTOS, T.R.; BUZULINI, C.; FAVERO, F.; GOMES, L.C.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A.J.; MATOS, L. Fauna helmintológica de ovinos provenientes da microrregião de Jaboticabal, estado de São Paulo, Brasil. *Ciência Rural*, v.44, n. 3, p.492-497, 2014.

MATHIAS, B.; FORRESTER, B. S. Texas Bull Nettle (*Cnidocolus texanus*) Exposures Reported

to Texas Poison Centers. **Wilderness & Environmental Medicine**, v. 28, n. 2, p. 79-83, 2017.

MANCILLA-MONTELONGO, G.; CASTAÑEDA-RAMÍREZ, G. S.; CAN-CELIS, A.; CHAN-PÉREZ, J. I.; SANDOVAL-CASTRO, C. A.; TORRES-ACOSTA, J. F. J. Optimal age of *Trichostrongylus colubriformis* larvae (L3) for the *in vitro* larval exsheathment inhibition test under tropical conditions. **Veterinary Parasitology**, v. 278, Article 109027, 2020.

MEDEIROS, J. A. Uso da favela (*Cnidoscopus phyllacanthus* (MART.) PAX ET K. HOFFM) como alternativa para o suprimento forrageiro: relato de experiência. **Revista de Geografia (UFPE)**, v. 29, n. 1, p. 180-192, 2012.

MELO, V. F. D. P.; PINHEIRO, R. S. B.; HOMEM JUNIOR, A. C.; AMÉRICO, J. H. P.; SANTOS, V. C.; ROSESTOLATO, L. L. R. Manejo de anti-helmínticos no controle de infecções gastrintestinais em cabras. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.16, n.4, p.916-924, 2015.

MICKIEWICZ, M.; CZOPOWICZ, M.; MOROZ, A.; POTARNICHE, A. V.; JORDANOW, O. S.; SPINU, M.; GORSKI, P.; DANIEL, I. M.; VARADY, M.; KABA, J. Prevalence of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in Polish goat herds assessed by the larval development test. **BMC Veterinary Research**, v. 17, n. 19, p. 1-12, 2021.

MOHAMMEDI-SALIH, K. M.; KRUCKEN, J.; BASHAR, A.; JUMA, F. R.; ABDALMALAIK, A. A. H.; KHALAFALLA, A.; ABAKAR, A.; COLES, G.; SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Susceptible trichostrongyloid species mask presence of benzimidazole-resistant *Haemonchus contortus* in cattle. **Parasites & Vectors**, v. 14, n. 101, p. 1-16, 2021.

MOURÃO, E. D. S.; CARVALHO, T. G. C.; LIMA, S. Y. E. M.; ALENCAR FILHO, E. B. Identification of molecular scaffolds from Caatinga Brazilian biome with potential against *Aedes aegypti* by molecular docking and molecular dynamics simulations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1229, article 129621, 2021.

NAEEM, M.; IQBAL, Z.; ROOHI, N. Ovine haemonchosis: a review. **Tropical Animal Health and Production**, v. 53, n. 19, p. 1-11, 2021.

NATH, T. C.; LEE, D.; PARK, H.; CHOE, S.; NDOSI, B. A.; KANG, Y.; BIA, M. M.; EAMUDOMKARN, C.; MOHANTA, U. K.; ESLAM, K. M.; BHUIYAN, J. U.; JEON, H. K.; EOM, K. S. Morphometrical and molecular characterization of *Oesophagostomum columbianum* (Chabertiidae: Oesophagostominae) and *Haemonchus contortus* (Trichostrongylidae: Haemonchinae) isolated from goat (*Capra hircus*) in Sylhet, Bangladesh. **Journal of Parasitology Research**, v. 2021, article 8863283, 9p., 2021.

NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M.; VITOR, R.W.A. **Parasitologia Humana**, 13ª Ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 2016, 264p.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, p. 629-661, 2016.

NWOSU, C. O.; OKON, E. D.; CHIEJINA, S. N.; MBAYA, A. W.; COLUMBUS, P. K.; CHAGWA, L. L. Infection of *Oesophagostomum columbianum* in Small ruminants of the Nigerian Sahel Region and its Economic Importance. **Nigerian Veterinary Journal**, v.32, n.3, p.162-168, 2011.

- OLIVEIRA, D. M.; PIMENTEL, L. A.; ARAÚJO, J. A. S.; MEDEIROS, R. M. T.; DANTAS, A. F. M.; RIET-CORREA, F. Intoxicação por *Cnidoscolus phyllacanthus* (Euphorbiaceae) em caprinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 28, n. 1, p. 36-42, 2008.
- OLIVO, C. J.; HEIMERDINGER, A.; ZIECH, M. F.; AGNOLIN, C. A.; MEINERZ, G. R.; BOTH, F.; CHARÃO, P. S. Aqueous extract of rope tobacco for the control of cattle ticks. **Ciência Rural**, v. 39, n. 4, p. 1131-1135, 2009.
- OLOUNLADÉ, P.A.; AZANDO, E. V. B.; ATTAPKA, E. Y.; GBENOU, J. D.; ALOWANOU, G. G.; TCHÉTAN, E.; DANSOU, C. C.; HOUNZANGBÉ-ADOTÉ, M. S.; GBAGUIDI, F.; MOUDACHIROU, M.; HOSTE, H.; VALENTIN, A. *In vitro* study on the role of the tannins of *Newbouldia laevis* and *Zanthoxylum zanthoxyloides* on infective larvae of *Trichostrongylus colubriformis*. **African Journal of Agricultural Research**, v.12, n.50, p. 3513-3519, 2017.
- PALOMERO, A. M.; CAZAPAL-MONTEIRO, C. F.; VINÃ, C.; HERNÁNDEZ, J. A.; VOINOT, M.; VILÁ, M.; SILVA, M. I.; PAZ-SILVA, A.; SANCHEZ-ANDRADE, R.; ARIAS, M. S. Formulating fungal spores to prevent infection by trichostrongylids in a zoological park: Practical approaches to a persisting problem. **Biological Control**, v. 152, article 104466, 2021.
- PAREDES, P.F.M.; VASCONCELOS, F.R.; PAIM, R.T.T.; MARQUES, M.M.M.; MORAIS, S.M.; LIRA, S.M.; BRAQUEHAIS, I.D.; VIEIRA, I.G.P.; MENDES, F.N.P. Screening of Bioactivities and Toxicity of *Cnidoscolus quercifolius* Pohl. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, Article ID 7930563, 9p, 2016.
- PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S.; CASTRO, V. T. N. A.; SARAIVA, A. M.; ALMEIDA, D. M.; TAVARES, E. A.; PISCIOTTANO, M. N. C.; AMORIM, E. L. C. Phytochemical screening and antibacterial activity of four *Cnidoscolus* species (Euphorbiaceae) against standard strains and clinical isolates. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 21, p. 3742-3748, 2012.
- PESSOA, C. R. M.; MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREIA, F. Importância econômica, epidemiologia e controle das intoxicações por plantas no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.33, n.6, p.752-758, 2013.
- PINA-VÁZQUEZ, D.M.; MAYORAL-PENA, Z.; GÓMEZ-SÁNCHEZ, M.; SALAZAR-OLIVO, L.A.; ARELLANO-CARBAJAL, F. Anthelmintic effect of *Psidium guajava* and *Tagetes erecta* wild-type and Levamisole-resistant *Caenorhabditis elegans* strains. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 202, p. 92-96, 2017.
- PIRES, I.F.B.; SOUZA, A. A.; FEITOSA, M. H. A.; COSTA, S. M. Plantas medicinais como opção terapêutica em comunidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai.**, v.16, n. 2, supl. I, p.426-433, 2014.
- PRICHARD, R.K.; ROULET, A. ABC transporters and β -tubulin in macrocyclic lactone resistance: prospect for marker development. **Parasitology**. v.134, p.1123-1132. 2007.
- RIBEIRO, P. P. C.; DAMASCENO, K. S. F. S. C.; VERAS, B. O.; OLIVEIRA, J. R. S.; LIMA, V. L. M.; ASSIS, C. R. D.; SILVA, M. V.; SOUSA JÚNIOR, F. C.; ASSIS, C. F.; PADILHA, C. E. A.; STAMFORD, T. C. M. Chemical and biological activities of faveleira (*Cnidoscolus quercifolius* Pohl) seed oil for potential health applications. **Food Chemistry**, v. 337, article 127771, 2021.
- RIBEIRO, V. V.; BRITO, N. M. Fungos associados a sementes de *Cnidoscolus quercifolius* Pohl et baile em épocas distintas. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 4, n. 1, p. 73–76, 2010.

- RODRIGUEZ-VIVAS, R. I.; GRISI, L.; PÉREZ DE LEON, A. A.; SILVA VILELA, H.; TORRES-ACOSTA, J. F. J.; FRAGOSO SANCHEZ, H.; ROMERO SALAS, D.; ROSARIO CRUZ, R.; SALDIERNA, F.; GARCÍA CARRASCO, D. Potential economic impact assessment for cattle parasites in México. Review. **Revista Mexicana de Ciências Pecuárias**, v. 8, n. 1, p. 61-74, 2017.
- SANTOS-LIMA, T.M.; SANTOS, D.R.V.; SOUZA, R.M.; BASTOS, N.G.; VANNIER-SANTOS, M.A.; NUNES, E.S.; DIAS-LIMA, A.G. Plantas medicinais com ação antiparasitária: conhecimento tradicional na etnia Kantaruré, aldeia Baixa das Pedras, Bahia, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v.18, n.1, p.240-247, 2016.
- SANTOS, W.B.; AHID, S.M.M.; SUASSUNA, A.C.D. Aspectos epidemiológicos da caprinocultura e ovinocultura no município de Mossoró (RN). **A Hora Veterinária**, v. 26, n.152, p. 25-28, 2006.
- SEQUEIRA, T. C. G. O.; AMARANTE, A. F. T. **Parasitologia Veterinária: animais de produção**. Rio de Janeiro: EPUB, 2001.
- SILVA, M.E. *et al* . Control of infective larvae of gastrointestinal nematodes in heifers using different isolates of nematophagous fungi. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 1, p. 78-83, 2013.
- SILVA, M.E.; BRAGA, F.R.; BORGES, L.A.; DE OLIVEIRA, J.M.; LIMA, W.S.; GUIMARÃES, M.P.; ARAÚJO, J.V. Evaluation of the effectiveness of *Duddingtonia flagrans* and *Monacrosporium thaumasium* in the biological control of gastrointestinal nematodes in female bovines bred in the semiarid region. **Veterinary Research Communications**, v. 38, p. 101-106, 2014.
- SILVEIRA, W.F.; BRAGA, F. R.; TAVELA, A.O.; SANTOS, L.F.; DOMINGUES, R. R.; AGUIAR, A. R.; FERRAZ, C. M.; CARVALHO, L. M.; AYUPE, T. H.; ZANUNCIO, J. C.; ARAÚJO, J. V. Nematophagous fungi combinations reduce free-living stages of sheep gastrointestinal nematodes in the field. **Journal of Invertebrate Pathology**, v. 150, p. 1-5, 2017.
- SOUZA, B. B.; BATISTA, N. L.; OLIVEIRA, G. J. C. Utilização da faveleira (*Cnidocolus phyllacanthus*) como fonte de suplementação alimentar para caprinos e ovinos no semiárido brasileiro. **Agropecuária Científica no Semiárido**, v. 8, n. 3, p. 1-5, 2012.
- SOUZA-NETO, F. E. D.; SILVA, H. C. D. A.; PAIVA, W. D. S.; TORRES, T. M.; ROCHA, A. C. P. D.; BEZERRA, A. C. D. S.; BATISTA, A. C. D. L. Fungal chitosan on gastrointestinal nematodes larvae of goats. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 84, 2017.
- SPRENGER, L. K.; AMARAL, C. H. do; FILHO, R.V. L.; AGUIAR, T. N.; MOLENTO, M. B. EFICÁCIA DO FOSFATO DE LEVAMISOL EM NEMATÓDEOS. **Archives of Veterinary Science**, v.18, n.1, p.29-39, 2013.
- STUCKI, K. CERO, M. D.; VOGL, C. R.; IVEMEYER, S.; MEIER, B.; MAESCHLI, A.; HAMBUEGER, M.; WALKENHORST, M. Ethnoveterinary contemporary knowledge of farmers in pre-alpine and alpine regions of the Swiss cantons of Bern and Lucerne compared to ancient and recent literature – is there a tradition?. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 234, p. 225-244, 2019.
- TARIQ, A.K. Review of the epidemiology and control of gastrointestinal nematode infections of

small ruminants. **Proceedings of the National Academy of Sciences India**, v. 85, p. 693-703, 2015.

TARTARINE, N.; PEREIRA, J. M.; NOMELINI, Q. S. S.; FRARE, B. T.; IZIDORO, L. F. M. Avaliação de dois diferentes métodos de armazenagem e preparo de amostras de fígado bovino para análise quantitativa de ivermectina, utilizados por um frigorífico do estado de Minas Gerais. **Revista de Saúde e Biologia**, v.13, n.2, p.1-9, 2018.

TAYLOR, M.A.; COOP, R.L.; WALL, R.L. **Parasitologia veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 742 p., 2010.

VELOSO, C.F.M. et al. Efeitos da suplementação proteica no controle da verminose e nas características de carcaça de ovinos Santa Inês. **Ciência Animal Brasileira**, v.5, n.3, p.131-139, 2004.

Wu, D.; Sui, Q.; Yu, X.; Zhao, W.; Li, Q.; Fatta-kassinos, D.; Lyu, S. Identification of indicator PPCPs in landfill leachates and livestock wastewaters using multi-residue analysis of 70 PPCPs: Analytical method development and application in Yangtze River Delta, China, **Science of The Total Environment**, 753, Article ID 141653, 2021.

YOSHIHARA, E; MINHO, A.P; YAMAMURA, M.H. Efeito anti-helmíntico de taninos condensados em nematódeos gastrintestinais de ovinos (*Ovis aries*). Semina. **Ciências Agrárias**, v. 34, n. 6, suplemento 2, p. 3935-3950, 2013.

ZAJAC, A.M.; GARZA, J. Biology, Epidemiology and Control of Gastrointestinal Nematodes of Small Ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 36, n. 1, p. 73-87, 2020.