

FITOTERAPIA NO CONTROLE DE PARASITOS GASTRINTESTINAIS DE RUMINANTES: ÊNFASE NO GÊNERO MENTHA E SEUS COMPONENTES BIOATIVOS

PHYTOTHERAPY IN THE CONTROL OF GASTROINTESTINAL PARASITES OF RUMINANTS: EMPHASIS ON THE GENUS MENTHA AND ITS BIOACTIVE COMPONENTS

B. B. BORTOLUZZI¹, A. BUZATTI², C. DESCHAMPS³, F. C. BERTOLDI⁴, A. CHAABAN⁵, S. PERRUCCI⁶, M. MAESTRINI⁶, C. M. PRADO¹, M. B. MOLENTO^{1*}

RESUMO

Essa revisão apresenta considerações acerca da relevância das infecções de parasitos gastrintestinais (PGI) em ruminantes, abordando a importância de fármacos antiparasitários no controle das helmintoses e demais alternativas. Foi realizada uma abordagem conceitual e histórica sobre o controle de PGI e o processo de desenvolvimento da resistência parasitária. Como alternativa da baixa eficácia de medicamentos, foi feita uma descrição detalhada sobre o uso de óleos essenciais (OE) e de componentes bioativos no controle das PGI em ruminantes. A produção de OE de plantas, passa pela composição química, técnicas de extração dos componentes, mecanismo de ação e ensaios para validação da sua atividade terapêutica, incluindo sua ação anti-helmíntica. Este artigo traz, na sua segunda parte, uma descrição detalhada de duas espécies do gênero *Mentha*, com foco em sua biologia, composição química e mecanismos de ação de seus OE. Dentro desse tópico, as espécies *Mentha vilosa* e *M. piperita* são as mais estudadas, bem como os seus componentes majoritários e bioativos; carvone e limoneno. Ao final do documento, discutimos sobre a técnica de cromatografia gasosa e espectrometria de massas, que se faz obrigatória para a identificação de compostos presentes em OE. Incluímos ainda, o detalhamento sobre tecnologias de nanoemulsão e suas vantagens na confecção de formulações mais estáveis, menos tóxicas aos hospedeiros e com potencial de aumentar a eficácia de fármacos contra as PGI, para o desenvolvimento de novos compostos fitoterápicos ecossustentáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-helmínticos. Óleos essenciais. Nematodeos. Compostos bioativos. Fitoterapia. Nanotecnologia.

SUMMARY

This review presents considerations about the relevance of gastrointestinal parasite (GIP) infections in ruminants, covering also the importance of antiparasitic drugs in the control of helminth infections and some other alternatives. This document describes a conceptual and historical view of the development of routine GIP control and the process of development of drug resistance. As an alternative to the low efficacy of some products, a detailed description was made of the use of essential oils (EO) and their bioactive compounds in the control of GIP in ruminants. The production of EO from plants, goes through the chemical composition, techniques of extraction of components, mechanism of action and assays for the validation of their activity, including the anthelmintic activity. The present document brings, in its second part, a more detailed description of two species of the genus *Mentha*, focusing on their biology, chemical composition and the mechanism of action of their EO. Within this topic, the species of *Mentha vilosa* and *M. piperita* are better studied, as well as their chemical composition and bioactive components carvone and limonene. At the end, it is discussed the gas chromatography and mass spectrometry techniques that are useful to identify compounds present in EO. It was also included the details about nanoemulsion technologies and their advantages in obtaining a more stable formulation, less toxic to the host, with a great potential to increase anthelmintic efficacy against GIP, for the development of new herbal bioactive and ecofriendly compounds.

KEY-WORDS: Anthelmintics. Essential oils. Nematodes. Bioactive components. Phytotherapy. Nanotechnology.

¹ Laboratório de Parasitologia Clínica Veterinária. Universidade Federal do Paraná, UFPR. Curitiba, PR, Brasil.

² Laboratório de Parasitologia, Departamento de Medicina Veterinária. Universidade do Oeste de Santa Catarina. UNOESC. São Miguel do Oeste, SC, Brasil.

³ Laboratório de Ecofisiologia. Departamento de Fitotecnia e Fitossanidade. Universidade Federal do Paraná, UFPR. Curitiba, PR, Brasil.

⁴ Laboratório de Óleos Essenciais, Empresa de Pesquisa Agropecuária e Extensão Rural de Santa Catarina, EPAGRI. Itajaí, SC, Brasil.

⁵ Departamento de Medicina Veterinária. Instituto Federal Catarinense, IFC. Araquari, SC, Brasil.

⁶ Laboratório de Parasitologia, Departamento de Ciências Veterinárias. Universidade de Pisa. UNIPI. Pisa, Itália.

* Autor para correspondência: M.B. Molento. R: dos funcionários, 1540, Cabral. Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80.035-050. E-mail: molento@ufpr.br

INTRODUÇÃO

Doenças causadas por parasitos gastrintestinais (PGI) (ex. Ordem Strongylida: *Trichostrongylus* sp., *Cooperia* spp., *Bunostomum* sp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* sp.), são muito prevalentes em animais domésticos e selvagens. Estes parasitos causam impacto negativo ao bem-estar dos animais e geram danos econômicos locais e regionais (CHARLIER et al., 2015; GRISI et al., 2014; HOVI et al., 2003). O controle dessas infecções é feito com o uso de produtos antiparasitários de forma constante e com baixa orientação clínica e epidemiológica (ESTEBAN-BALLESTEROS et al., 2017).

O desenvolvimento de medicamentos com ação contra parasitos, representa um avanço para a indústria veterinária, além da melhoria na qualidade de vida dos animais (MOLENTO, 2009a). Entretanto, o uso constante desses fármacos tem causado a seleção de populações resistentes contra esses medicamentos. Além disso, quando usados de forma inadequada, estas drogas podem ocasionar grande contaminação ambiental, com seus resíduos químicos ainda ativos (ATHANASIADOU et al., 2008). Este impacto é pouco estudado, porém ocorre com os princípios ativos para combater carrapatos (ex. piretróides) e nematodas (lactonas macrocíclicas). Sob o aspecto de desenvolvimento, a pesquisa por novos anti-helmínticos percorre um longo caminho e pode levar até 10 anos, e todo o investimento tecnológico, financeiro e intelectual estará comprometido devido ao uso destes produtos sem critérios. A resistência pode aparecer dentro de poucos anos após o comércio de um novo produto (VERÍSSIMO et al., 2012).

Nas últimas duas décadas, estudos com fitoterápicos e a exploração de seus potenciais farmacêuticos têm crescido significativamente, buscando por alternativas eficazes no combate as infecções por ecto- e endoparasitos. Produtos de extração de espécies botânicas, podem ser usados na forma de extratos hidroalcoólicos, óleos essenciais (OE), extratos aquosos e hidrolatos, sendo que seus componentes são oriundos do metabolismo secundário das plantas (MACEDO et al., 2010). Os extratos isolados de OE, são ricos nos componentes; timol, limoneno, citronelal, ascaridol, carvacrol, carvone, que podem ser componentes majoritários ou não. Além destes, existem outros metabólitos como os taninos, flavonoides, alcaloides, etc., que também já foram utilizados como princípios ativos em diversos trabalhos.

Os bioativos com algum potencial de uso no combate aos helmintos de ovinos, se identificam os terpenos. Os terpenos são voláteis e responsáveis pela atividade controladora de bactérias e fungos (PAVELA, 2015). Lei et al. (2010), identificaram o mecanismo de toxicidade dos monoterpenos sobre o nematoda *Caenorhabditis elegans*. Os autores determinaram que os terpenos podem agir nos receptores de tiramina, suprimindo a motilidade e o bombeamento faringiano dos parasitos.

Diante deste cenário, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre o uso de produtos fitoterápicos, como uma alternativa terapêutica no controle de PGI de ruminantes, dando ênfase aos testes com o gênero *Mentha* spp.

DOENÇAS CAUSADAS POR ENDOPARASITOS EM RUMINANTES

As doenças causadas por endoparasitos de ruminantes têm sido um grande problema, por serem responsáveis por importantes perdas oriundas da mortalidade e redução na produtividade dos animais (NUNES et al., 2013). Estes animais podem ser parasitados por várias espécies de parasitos (poliparasitismo). Algumas das espécies que apresentam maior ocorrência em ruminantes no Brasil, são *Cooperia punctata*, *C. pectinata*, *C. oncophora*, *Haemonchus contortus*, *H. placei*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Trichuris* e *Oesophagostomum* (LIMA et al., 1997; VERÍSSIMO et al., 2012).

O ciclo biológico dos nematódeos apresenta alguma semelhança entre os PGI e pode ser dividido nas fases pré-parasitária (vida-livre) e parasitária. A fêmea adulta, coloca os ovos no abomaso ou intestino do hospedeiro, após a copula com o macho. Os ovos vão ao ambiente externo com as fezes do animal e, em condições favoráveis (ex. temperaturas > 18° C), passam para larvas de primeiro estágio (L1) em até 48h. As L1 continuam o desenvolvimento, entrando na fase L2 e logo após em L3, que é a fase infectante dos parasitos. O processo desde ovo até L3 tem a duração de até 10-12 dias. No momento em que o animal ingere a L3, se inicia a fase parasitária do ciclo. Em aproximadamente três semanas, a L3 infectante migra para a parede do órgão até atingir a fase L4 e adulta jovem (L5J). O ciclo não precisa de outro animal ou agente artificial, sendo do tipo monoxeno-direto e não-migratório (BOWMAN et al., 2006).

A espécie *H. contortus* é o parasito de maior importância na região tropical e subtropical e causa graves sinais de apatia, anemia, e perda de apetite com baixa condição corporal, andar cambaleante e, ocasionalmente, presença de edema submandibular nos pequenos ruminantes. Os sinais clínicos descritos acima podem apresentar diferentes graduações, dependendo da espécie animal, raça, idade e condição fisiológica ou nutricional do animal (ATHANASHIADOU et al., 2008; MOLENTO et al., 2011). Mesmo apresentando distintas formas de patogenia, o *Haemonchus* spp., assim como outros PGI são inadvertidamente tratados sob a mesma rotina clínica e terapêutica no Brasil, na América do Sul e em muitos locais no mundo.

MEDICAMENTOS ANTIPARASITÁRIOS E ALTERNATIVAS DE CONTROLE

A manutenção da saúde de ruminantes depende de cuidados com o manejo sanitário, reprodutivo e nutricional, assim como, boas condições de ambiente e ausência de estresse. Um dos maiores desafios no manejo sanitário está no controle de doenças

parasitárias, pois manter animais em grande número e sem o devido cuidado é acompanhada de infecções parasitárias de difícil controle (LUO et al., 2017). A relação de danos causados por infecções parasitárias é conhecida por séculos em ruminantes. Suarez & Bedotti (1991), determinaram a redução no ganho de peso de bovinos infectados e que melhoraram após o uso de ivermectina. Stromberg et al. (1997), também relataram diferenças na taxa de prenhez entre fêmeas parasitadas com (94%) e sem tratamento (82%). Os autores também observaram menor número de ovos de parasitos nas fezes, maior peso e ganho médio diário ($p < 0.05$) entre bezerros tratados e não-tratados.

Seguindo esta mesma linha de pesquisa, Gross et al. (1990), realizaram uma meta-análise de estudos sobre a infecção de nematodas e concluíram que dos 87 trabalhos analisados, 70 estudos determinaram um aumento na taxa de produção de leite de vacas, após o uso de medicamentos contra parasitos. Elsener et al. (2001), determinaram maior ganho de peso entre bezerros tratados com antiparasitários e bezerros não-tratados. Stromberg et al. (2012), relataram que bovinos infectados artificialmente com *C. punctata* tinham um consumo menor de matéria seca, resultando em maior perda de peso, quando comparados com animais em confinamento e não parasitados. Muito embora esses dados reforcem a necessidade de um controle parasitário eficiente nos sistemas de criação animal, muito se tem discutido sobre a melhor forma deste controle. Os testes duplo-cegos descritos acima, não refletem a característica individual dos animais, como é o caso dos protocolos de avaliação seletiva. Este fato condiciona que os animais no grupo não-tratado sofram de forma significativa o efeito de PGI, anulando o efeito resiliente individual (MOLENTO et al., 2011). Temos ainda o potencial estudo do uso de fitoterápicos e outras alternativas químicas ou de manejo para controle parasitário (MOLENTO, 2009b).

O uso de anti-helmínticos contra as infecções parasitárias pode ser feito com uma pequena gama de medicamentos, porém a classe dos benzimidazóis (KOHLENER, 2001) e das lactonas macrocíclicas (ivermectinas e milbemicinas), são as mais utilizadas (MELLO et al., 2006). Molento (2005), descreveu que esses compostos são os mais utilizados devido à sua facilidade de aquisição, amplo espectro e alta eficácia, assim como apresentam uma ótima relação custo-benefício.

Existem formas alternativas de controle parasitário em ruminantes, incluindo o uso de fungos nematófagos (BUSKE et al., 2012; YANG et al., 2013; MOLENTO et al., 2018), raças resistentes ao desafio parasitário (BRICARELLO et al., 2007), vacinas (BASSETTO et al., 2011; PIEDRAFITA et al., 2012) e agora, principalmente, o uso de plantas e os componentes isolados, que apresentam alto potencial anti-helmíntico em estudos *in vitro* (NOGUEIRA et al., 2012; AHMED et al., 2012; KATIKI et al., 2011).

A resistência parasitária pode ser definida como, a capacidade de parasitos em sobreviver na presença de concentrações de um fármaco na sua concentração comercial e com eficácia anterior acima de 99% (PRICHARD et al., 1980). Desde o lançamento de novos fármacos, o uso constante de anti-helmínticos pertencentes ao grupo dos benzimidazóis, imidazotiazóis (levamisole) e das lactonas macrocíclicas, promoveu a seleção de indivíduos dentro de populações de nematódeos (FORTES & MOLENTO, 2013). A primeira descrição de resistência parasitária na literatura foi feita por Drudge et al. (1964), que verificou resistência de *H. contortus* contra o tiabendazole, no início da década de 60. De lá para cá, e em diferentes países, temos observado o crescimento do número de relatos de resistência aos três principais grupos de drogas administradas em ruminantes (BATISTA, 2017), listados acima. Molento et al. (2011), descreveram que, no Brasil, o desenvolvimento da resistência aconteceu devido ao uso massivo de medicamentos e a grande pressão de seleção das drogas em populações de diversas espécies de parasitos. Na farmacologia, a resistência parasitária pode ser dividida em três tipos; resistência lateral, resistência cruzada e resistência múltipla. Almeida et al. (2013), descreve que quando a resistência acontece contra os princípios ativos de um mesmo grupo químico, ela pode ser chamada de resistência lateral e quando a resistência se dá para grupos químicos distintos, é chamada cruzada. Atualmente, existem vários relatos de resistência múltipla (SOUZA et al., 2008; RAMOS et al., 2016), encontrada em parasitos que toleram a exposição química de mais de dois grupos.

A seleção, bem como o aumento de PGI resistentes é praticamente inevitável, devido à presença de parasitos que possuem um ou mais genes que conferem com o mecanismo de resistência. Isto se soma a crescente pressão com o uso de drogas com alta eficácia sobre essas populações, quando os organismos são selecionados mais rapidamente (MOLENTO, 2005). Vale ressaltar que, quando somente um gene confere resistência para somente um grupo químico, chamamos de resistência monogênica, e que ocorre após um período curto de tempo. O exemplo clássico desta seleção é do grupo dos benzimidazóis, que apresenta a mutação na sub-unidade alfa da beta-tubulina em *H. contortus* e *T. axei* (KWA et al., 1994). No Brasil, o gene da beta-tubulina foi descrito em trabalhos que determinaram a frequência dos alelos (genes de resistência) F200Y e E198A (NICIURA et al., 2012). De forma mais complexa, quando mais de um gene controla o mecanismo de resistência, denomina-se de poligênica. Este processo ocorre de forma mais lenta, como no caso do levamisole (imidotiazóis) e das lactonas macrocíclicas. O gene receptor da acetilcolina (AChR) e o *unc-63* não-funcional, foram descritos para o grupo do levamisole (NEVEU et al., 2010) e existem mutações comprovadas para os canais de cloro (GluCl), glicoproteína-P (P-gp), GABA e ainda na beta-tubulina para a resistência das macrolactonas (XU et al., 1998; PRICHARD, 2001; MOTTIER & PRICHARD, 2008).

O parasito *H. contortus* ainda será muito usado como modelo para a descoberta de novos mecanismos de ação dos produtos, assim como para auxiliar no desenvolvimento de vacinas. Outra importante vantagem da montagem do genoma deste helminto, será a possibilidade de estudar a escala evolutiva e a biologia básica dos parasitos (DOYLE et al., 2020).

Muito embora todas as populações de parasitos possuam indivíduos homozigotos susceptíveis (SS), homozigotos resistentes (RR) e heterozigotos (SR) nas mais variadas combinações, a pressão química acelera muito a eliminação das populações SS e SR (PRICHARD, 1990). Hipoteticamente, em uma propriedade, que ainda não foi constatada a perda de eficácia, a quantidade de indivíduos SS pode ser alta (70%), de SR média (aprox. 28%) e a de RR pode ser muito pequena (aprox. 2%). Porém, esta presença de RR iniciais serão os organismos responsáveis por dar início às novas populações resistentes. Assim, quando uma droga for empregada em um tratamento anti-helmíntico supressivo, quase todos os SS e grande parte dos SR serão eliminados, permanecendo apenas os RR em curto período de tempo.

Certamente, existem outros fatores que podem influenciar para a maior ou menor disseminação da resistência. Molento (2005), relata que o tratamento de todos os animais do rebanho em intervalos curtos, impedindo a reprodução de indivíduos SS; a utilização frequente de produtos de ação prolongada durante o ano, com efeito de alguns meses; e também a compra de animais já contaminados com parasitos resistentes, são os fatores mais importantes para a seleção e para a disseminação da resistência parasitária.

ÓLEOS ESSENCIAIS E PRODUTOS BIOATIVOS NO CONTROLE DE PARASITOS GASTRINTESTINAIS

Óleos Essenciais (OE)

OE são sintetizados no metabolismo secundário das plantas e têm ação na proteção contra agentes patogênicos, proporcionando alguma proteção contra os herbívoros e também na atração de polinizadores (CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2008). Os OE são complexos de componentes, formados por elementos bioativos que têm substâncias voláteis, lipofílicas, comumente odoríferas e líquidas (SIMÕES & SPITZER, 2004). Estes compostos são frequentemente formados por 20 a até 60 componentes em distintas concentrações. Contudo, apenas dois ou três componentes apresentam concentrações acima de 20 a 70%, enquanto os demais apresentam concentrações abaixo de 10%. Muito frequentemente, os componentes majoritários apresentam as principais propriedades biológicas nos OE (PAVELA, 2015).

OE são constituídos por dois grupos de substâncias de origem biossintética diferente. O principal grupo é formado pelos terpenos e terpenóides e sua biossíntese se dá a partir do ácido mevalônico e 3-fosfoglicerato. Os terpenos são hidrocarbonetos, compostos por unidades de isopreno (C₅) e podem ser classificados de acordo com a junção de unidades de

isopropeno, sendo os principais grupos, os monoterpênicos. Os monoterpênicos podem representar 90% da constituição dos OE, e como exemplo temos o ascaridol, carvacrol, carvone, timol, citronelal, limoneno, entre outros. Como segundo grupo, temos os compostos aromáticos e alifáticos, que são produzidos a partir do ácido chiquímico ou mevalômico (PAVELA, 2015; PERES, 2004). Por sua vez, esses compostos são encontrados em menor quantidade nos OE, como o eugenol e anetol (BAKKALI et al., 2008).

Alguns fatores podem influenciar o rendimento e a composição química dos OE das plantas. Dentre os principais fatores estão, o clima (temperatura e pluviosidade), a composição do solo, nutrientes, radiação ultravioleta, poluição atmosférica, altitude do terreno, assim como o ataque de patógenos. É importante identificar também qual a parte da planta que será utilizada para extração, o tipo de extração e até mesmo o horário de coleta do material. Neste particular, a extração de OE pode ser feita de vários órgãos (ex. folhas, caules, raízes, brotos, flores, frutos e sementes) (PANDEY et al., 2014; RAUT & KARUPPAYIL, 2014), com técnicas de destilação a vapor, hidrodestilação, prensagem a frio e ainda a extração por solventes (MACEDO et al., 2011; RAUT & KARUPPAYIL, 2014). O tipo de extração influencia diretamente a composição de OE e para que este processo tenha uma qualidade aceitável, indica-se a extração a vapor e/ou a hidrodestilação para extrações de OE ricos em terpenos e fenilpropanóides (BAKKALI et al., 2008).

Alguns trabalhos na literatura demonstraram atividades farmacológicas de OE, utilizando testes *in vitro* contra parasitos de interesse veterinário. Foi comprovada a ação de OE como antibacteriano (MULLEN et al., 2014; ROSSI et al., 2015), antifúngico (CLEFF et al., 2012; MUGNAINI et al., 2012), coccidicida (JITVIRIYANON et al., 2016), carrapaticida (CHAGAS et al., 2016; PEIXOTO et al., 2015) e como anti-helmíntico (FERREIRA et al., 2016; MACEDO et al., 2011; RIBEIRO et al., 2015). A ação de OE em helmintos vem sendo atribuída aos seus compostos majoritários, podendo ocorrer ainda, por uma relação sinérgica ou aditiva entre seus componentes (BORTOLUZZI et al., 2021; KATIKI et al., 2017). Os resultados positivos com o uso de OE contra parasitos, com efeito sinérgico e aditivo, incentivam o descobrimento de novas alternativas no controle, com novas formulações e combinações de produtos (MIRESMAILLI et al., 2014; KATIKI et al., 2017).

Além de propor uma forma de terapia alternativa, uma outra grande vantagem do uso de OE é que os compostos bioativos presentes nestes, podem agir em diferentes estágios de vida de PGI (MARIE-MAGDELEINE et al., 2014). OE têm ainda o potencial para agir contra populações resistentes, auxiliando no controle até mesmo de populações que já são multirresistentes aos medicamentos (OKA et al., 2000).

Efeito Anti-helmíntico de Óleos Essenciais

A atividade anti-helmíntica de OE deve ser validada, e para isto diversos estudos têm sido realizados, com ampla gama de resultados *in vitro* e *in vivo*. Estes estudos seguem uma sequência, e a maioria dos estudos tem o objetivo de avaliar a eficácia de OE inicialmente com os testes *in vitro*. Outro objetivo é realizar as prospecções do saber popular até os experimentos de eficácia utilizando o animal alvo (CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005). Os testes *in vitro* são ideais devido a sua praticidade, pois são realizados a partir de ovos e larvas de PGI. Porém, a sua limitação é que ainda não foi desenvolvida uma etapa *in vitro* que permita transpor para todos os estágios, de ovo até adulto dos PGI, como observado

para *C. elegans* (MARIE-MAGDELEINE et al., 2014). Os testes *in vitro* foram desenvolvidos como alternativa ao uso de animais e para até diagnosticar e monitorar populações de parasitos com alguma resistência (FORTES & MOLENTO, 2013). Alguns testes *in vitro* foram adaptados para o uso experimental da ação anti-helmíntica de OE e seus componentes bioativos. Esses testes apresentam agilidade de execução com custo baixo, podendo ser utilizados com diversas plantas e seus extratos no mundo todo (OLIVEIRA et al., 2011; CHAABAN et al., 2017). A Tabela 1 apresenta publicações obtidas em testes *in vitro* com OE sobre PGI de pequenos ruminantes nos últimos 14 anos.

Tabela 1 – Estudos *in vitro*[#] e concentração^{*} letal de óleos essenciais, incluindo seus componentes majoritários, sobre ovos e larvas de nematódeos gastrintestinais de ruminantes, nos últimos 14 anos.

Óleo Essencial	Componente	#Teste	* CL ₅₀	Referência
<i>Artemisia lancea</i>	Eucaliptol	TEO	1,8	Zhu et al., 2013a
		TDL	1,6	
<i>Arisaema franchetianum</i>	Linalol	TEO	1,6	Zhu et al., 2013b
		TDL	1,1	
<i>Citrus sinensis</i>	Limoneno	TEO	0,2	Gaínza et al., 2015
		TDL	0,9	
<i>Croton zehntneri</i>	Anetol	TEO	0,7	Camurça-Vasconcelos et al. 2007
		TDL	1,3	
<i>Cymbopogon citratus</i>	Citral	TEO	0,14	Macedo et al., 2015
		TDL	1,92	
<i>Cymbopogon martinii</i>	Geraniol	TEO	0,1	Katiki et al., 2011
		TDL	0,5	
		TD	28,1	
		TIAL	0,03	
<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	Geraniol	TEO	0,04	Katiki et al., 2011
		TDL	0,04	
		TD	24,6	
		TIAL	0,009	
<i>Eucalyptus staigeriana</i>	Limoneno	TEO	0,3	Macedo et al., 2010
		TDL	1,7	
<i>Hesperozygis myrtooides</i>	Isomentona	TEO	0,249	Castilho et al., 2017
		TDL	0,07	
<i>Lippia sidoides</i>	Timol	TEO	0,4	Camurça-Vasconcelos et al. 2007
		TDL	2,9	
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Terpine-4-ol	TEO	0,43	Grando et al., 2016
		TIML	10,68	
<i>Melaleuca quinquenervia</i>	Longifolene	TEO	1,5	Gaínza et al., 2015
		TDL	0,4	
		TEO	0,2	
<i>Mentha piperita</i>	Mentol	TDL	0,2	Katiki et al., 2011
		TD	61,9	
		TIAL	0,07	
		TEO	0,5%	
<i>Ocimum gratissimum</i>	Eugenol	TEO	0,5%	Pessoa et al., 2012
<i>Piper aduncum</i>	Dilapiol	TEO	5,7	Gainza et al., 2016
		TDL	0,1	
<i>Piper aduncum</i>	Eucaliptol	TEO	2,4	Oliveira et al., 2014
<i>Ruta chalepensis</i>	2-undecanone	TEO	0,1	Akkari et al., 2015
<i>Thymus vulgaris</i>	Timol	TEO	0,43	Ferreira et al., 2016
		TDL	0,062	
<i>Zanthoxylum simulans</i>	Borneol	TEO	3,9	Qi et al., 2015
		TDL	4	

#: TEO = Teste de eclosão de ovos; TDL = Teste de desenvolvimento larvar; TD = Teste de desembainhamento larvar; TIAL = Teste de inibição da alimentação larvar; TIML = Teste de Inibição da Migração Larvar; * CL₅₀ = Concentração letal para 50% dos ovos ou larvas testadas (mg/ml).

No teste de eclosão de ovos (TEO), os OE agem inibindo o desenvolvimento embrionário das larvas (MACEDO et al., 2011), possivelmente inativando as enzimas lipases, proteases, beta-glicosidases, quitinases e leucina aminopeptidase que atuam na degradação da casca do ovo (MOLAN; FARAJ, 2010). Já o teste de desenvolvimento larvar (TDL), determina se os componentes possuem ação contra o desenvolvimento de várias espécies de L3 (HUBERT & KERBOEUF, 1992). A ação contra L3 no TDL pode ser devido a alterações no sistema nervoso das L3 (BAKKALI et al., 2008) ou através de lesões cuticulares (GIARRATANA et al., 2014). Além do TDL, são utilizados outros testes que avaliaram a aplicação de OE. Estes são o teste de inibição da alimentação larval (TIAL) e o teste de desembainhamento de larvas (TDL) (KATIKI et al., 2011). O TIAL determina se o OE pode paralisar a musculatura do esôfago da larva L1, inibindo sua alimentação (ÁLVAREZ-SÁNCHEZ et al., 2005). No TDL, avalia-se o efeito da perda da bainha da L3 (OLIVEIRA et al., 2011). Foi determinado que OE atuam no bloqueio do desembainhamento das L3,

impedindo que as L3 se estabeleçam no organismo do hospedeiro. Esta ação diminuiria a carga parasitária nos animais, após a infecção passiva (KATIKI et al., 2011). Porém, o mecanismo de ação dos OE sobre a inibição do desembainhamento das L3 ainda não foi devidamente esclarecido.

Atividade Anti-helmíntica de Bioativos

O isolamento, identificação e avaliação da ação anti-helmíntica dos bioativos em testes *in vitro* e *in vivo* presentes em OE, tem contribuído para o descobrimento de novos anti-helmínticos e a síntese de novas moléculas (ANDRE et al., 2016; FERREIRA et al., 2016). A Tabela 2, apresenta resultados de testes *in vitro* com compostos bioativos isolados de OE sobre PGI nos últimos 14 anos. O eucaliptol (1,8-cineol) é um componente majoritário, presente em várias plantas, porém o isolamento e avaliação da sua capacidade anti-helmíntica esta baseada em ensaios *in vitro*, como TEO e TDL somente. Assim, é necessário ainda avaliar sua ação contra PGI em pequenos ruminantes para seu efetivo registro (ZHU et al., 2013).

Tabela 2 – Estudos *in vitro*[#] e concentração^{*} letal de componentes bioativos de óleos essenciais sobre larvas e ovos de nematódeos gastrintestinais de ruminantes, nos últimos 14 anos.

Componente	Classificação	[#] Teste	[*] CL ₅₀	Referência
Anetol	Composto aromático	TEO	0,6	Camurça-Vasconcelos et al., 2007
		TDL	2,1	
B-elemene	Sesquiterpeno	TDL	32,1	Qi et al., 2015
Borneol	Monoterpeno	TEO	1,5	Qi et al., 2015
		TDL	1,9	
Cânfora	Monoterpeno	TDL	7,8	Zhu et al., 2013
Carvacrol	Monoterpeno	TEO	0,1	Andre et al., 2016
		TDL	0,2	
Citral	Monoterpeno	TEO	0,13	Macedo et al., 2015
		TDL	1,37	
Eucaliptol	Monoterpeno	TEO	4,6	Zhu et al., 2013
		TDL	5,0	
Eugenol	Composto aromático	TEO	5,0	Pessoa et al., 2012
Terpine-4-ol	Monoterpeno	TEO	0,6	Grando et al., 2016
Timol	Monoterpeno	TEO	0,5	Camurça-Vasconcelos et al., 2007
		TDL	2,4	
Timol	Monoterpeno	TEO	0,43	Ferreira et al., 2016
		TDL	0,125	

[#]: TEO = Teste de eclosão de ovos; TDL = Teste de desenvolvimento larvar; ^{*} CL₅₀ = Concentração letal para 50% dos ovos e larvas testados (mg/ml).

O carvacrol e o timol também demonstraram atividade ovicida e larvicida sobre *H. contortus*, que é o principal parasito de ruminantes (ANDRE et al., 2016; 2017). Alguns outros estudos identificaram o mecanismo de ação de monoterpenos em *C. elegans*. Os dados mostraram que eles possuem ação sobre receptores de tiramina, interrompendo a motilidade e a fisiologia da faringe em *C. elegans* (LEI et al., 2010). O timol teve sua ação estudada sobre receptores glutamato associado ao cloro (GluCl) em *Schistosoma mansoni* expressos em oócitos de *Xenopus laevis*. O estudo comprovou a ação moduladora do monoterpeno sobre os receptores (LYNAGH et al., 2014). Os compostos fenólicos, timol e carvacrol, demonstraram

importante atividade eficácia anti-helmíntica (ANDRE et al., 2016). Os derivados acetilados do carvacrol, acetato de carvacrila, e do timol, acetato de timila, demonstraram eficácia *in vitro* (76,2%) e *in vivo* (65,9%), com redução de OPG em ovinos (ANDRE et al., 2016).

Os testes com OE e seus componentes bioativos têm provado que eles podem ser uma alternativa viável contra PGI. Estudos utilizando a nanotecnologia com o objetivo de obter uma formulação estável (GUPTA et al., 2016), atóxica para o hospedeiro e com maior eficácia anti-helmíntica (MESQUITA et al., 2013; RIBEIRO et al., 2015), devem ser realizados, entretanto, estudos *in vitro* já foram testados com

excelentes resultados (BORTOLUZZI et al., 2021). Além disso, a modificação química dos compostos bioativos pode ser uma outra alternativa para a obtenção de moléculas semissintéticas com ação anti-helmíntica (ANDRE et al., 2017).

Neste sentido, o objetivo deste artigo foi enfatizar o uso do gênero *Mentha* spp. e suas principais espécies, que vêm apresentando evidência científica por suas potencialidades como produto fitoterápico. É nosso interesse colaborar com a inclusão de artigos importantes para descrever a técnica de cromatografia gasosa e a tecnologia de nanoemulsão com resultados recentes.

GÊNERO MENTHA

Entre as plantas candidatas com potencial anti-helmíntico, estão as espécies do gênero *Mentha* spp.. Estas plantas fazem parte da família Lamiaceae que possui 25 espécies descritas, distribuídas em todo o mundo. A menta possui grande importância econômica para a indústria de cosméticos, alimentos e farmacêutica (KANATT et al., 2007). Vários estudos foram realizados utilizando este gênero em animais, que comprovaram seus efeitos como antioxidante, antimicrobiano, inseticida, antifúngico, repelente e antiparasitário (MAHBOUBI & HAGHI, 2008; PAVELA, 2008; TOLOZA et al., 2006; MACEDO et al., 2012; NASCIMENTO et al., 2009).

Além dos inúmeros registros científicos das propriedades medicinais do gênero *Mentha* spp. e sua utilização na saúde e bem-estar animal, é digno de nota ressaltar que, atualmente as espécies *M. pulegium*, *M. crispa*, *M. piperita* e *M. villosa*, se encontram listadas na relação nacional de plantas de interesse ao Sistema Único de Saúde, SUS, dando respaldo para sua utilização na promoção da saúde humana, e no caso veterinário, no contexto da saúde animal (MARMITT et al., 2016). Desta forma, as espécies *M. piperita* e *M. villosa* merecem destaque, especialmente pelo potencial uso de seus extratos e componentes majoritários isolados como fitoterápicos no controle de helmintos gastrintestinais de ruminantes.

Mentha villosa

Mentha villosa tem folhas ovais, curtas e pecioladas. A planta apresenta aroma forte e muito característico, com flores em forma de espigas curtas terminais. A planta forma estolhos que crescem horizontalmente e dão origem a novos caules (LORENZI & MATOS; 2002). Lawrence (2006), destacou como as semelhanças e diferenças entre as composições encontradas dentro ou entre uma espécie ou híbrido, lançam luz sobre a ocorrência generalizada de diferenças químicas. Estas variações podem ser explicadas pelas diferenças de clima, solo, idade das plantas e época de colheita. Nesta direção, algumas espécies de *M. villosa* podem apresentar na sua composição química, o terpeno Carvona como constituinte majoritário.

Matos et al. (1999), estudaram o uso de *M. villosa* em problemas gástricos e diarreia em crianças.

Na mesma direção, foi descrito o uso da planta contra amebíases, giardíases, tricomoníases urogenitais e esquistossomose, assim como outras atividades terapêuticas (SOUSA et al., 1997; MONTE & OLIVEIRA, 2001; LAHLOU et al., 2002). Dados científicos foram observados contra a tricomoníase e esquistossomíases urogenital e no efeito de analgesia do rotundifolone (óxido de piperitenona), composto encontrado no OE de *M. villosa* (MARTINS et al., 2007).

Carvona pode ser usado como substância ativa em composição antimicrobiana (BUCK et al., 2008), podendo agir de forma sinérgica em composições antiparasitárias e de controle de pragas (ENAN 2011, 2014), e ainda contra ácaros e insetos (SATO & HATA, 1993; WILLIS et al., 2014). Nascimento et al. (2009), relataram uma amplitude de eficácia terapêutica de 80 a 100%, com o uso do hidrolato (também composto de metabólitos secundários) de *M. villosa* no TEO de nematoides gastrintestinais de ruminantes, destacando o uso sustentável de um subproduto da destilação do OE. Nesta direção, é digno de nota que esta espécie botânica se encontra listada no RENISUS, podendo ser utilizada como fitoterápico na promoção da saúde humana e animal (MARMITT et al., 2016).

Mentha piperita

Plantas da espécie *M. piperita* tem anatomia e morfologia semelhante a *M. villosa*. Alguns estudos com *M. piperita* determinaram sua eficácia contra gêneros de culicídeos *Aedes*, *Anopheles* e *Culex* artrópodes vetoriais (KUMAR, 2011; ADELAKUN et al., 2016). A planta também foi utilizada como agente contra fungos responsáveis por causar dermatofitoses em animais e no homem, como *Trichophyton metagrophytes*, *T. rubrum* e *T. tonsurans* (SOKOVIC et al., 2006).

OE de *M. piperita* apresentou eficácia contra ectoparasitos como, *Musca domestica* (MOREY & KHANDAGLE, 2012), *Candida* sp. (HÖFLING et al., 2010), Herpes vírus tipos 1 e 2 (NOLKEMPER et al., 2006) e *Pseudomonas fluorescens* (TYAGI & MALIK, 2010). Sua eficácia foi comprovada contra importantes PGI como, *Echinococcus granulosus* (MAGGIORE et al., 2012). A ação contra PGI de ruminantes também foi evidenciada por Katiki et al. (2011) no TDL, obtendo uma CL50 de 0,26 mg/ml. Carvalho et al. (2012) determinaram o efeito do OE de *M. piperita* contra *H. contortus* no TEO, com uma CL50 de 0,037 mg/ml. Além dos diversos relatos de suas propriedades antiparasitárias e utilização na promoção da saúde e bem-estar animal, atualmente *M. piperita* também é uma das plantas listada no RENISUS, além de fazer parte da farmacopeia brasileira, podendo ser administrada em diferentes formulações fitoterápicas, tais como cápsulas, tinturas, bem como a utilização de seu óleo essencial (MARMITT et al., 2016).

Bioativos: Carvona e Limoneno

O monoterpeno carvona é da família dos terpenóides, com a fórmula C₁₀H₁₄O, chamado de 2-

Metil-5- (prop-1-en-2-il) ciclo-hex-2-en-1-ona e é apresentado em dois formatos estereoisômeros: R-carvona e S-carvona. Este componente está presente na *Mentha* spp. e em outras plantas, sendo o componente principal da *M. spicata* (MORCIA et al., 2016). Estudos já demonstraram o potencial do composto como antiparasitário e inseticida (KUMAR et al., 2011).

As atividades repelentes, inseticidas e fumigantes do OE de *Mentha* foram revisadas por Kumar et al. (2011). Carvona, assim como outros monoterpenos componentes de OE, foi eficaz contra formigas e cupins (BEDOUKIAN et al., 2012). O OE de *M. spicata*, rico em carvona, foi eficaz no controle de *Tribolium castaneum*, *M. domestica* e *Spodoptera littoralis*. Katiki et al. (2017), determinaram uma alta eficácia do carvona contra *H. contortus*, com uma CL50 de 0,085 mg/ml. A Comissão Europeia de Saúde e Proteção aos Consumidores realizou uma validação de toxicidade do carvona em ratos e os dados mostraram que o carvona foi tóxico com uma CL50 de 2.000 mg/kg, quando administrado por via oral, e de 4.000 mg/kg, quando administrado na pele (ECHCP, 2008).

O limoneno (1-metil-4-isopropenilciclohex-1-eno) é outro monoterpeneo, apresentando um hidrocarboneto cíclico insaturado. Sua fórmula é $C_{10}H_{16}$ e este isolado é formado a partir do alfa-terpineol (CROTEAU et al., 2000; MURRAY & LINCOLN, 1970). Simões et al. (2000), afirmaram que os limonóides são tetraterpenóides, sendo os maiores representantes da classe, apresentando substâncias com ação inseticida. O limoneno é responsável pela proteção das plantas contra insetos, sendo o principal precursor de monoterpenos da *Mentha* (GARLET, 2007).

Ribeiro (2013), afirmou que o OE de *Eucalypto staigeriana*, era composto por 72,9% de L-limoneno e apresentou eficácia de 97,19% no TEO contra *H. contortus*, na dose de 1,5 mg/ml. No TDL, ele apresentou eficácia > 95%, frente ao mesmo parasito na concentração de 8 mg/ml. Gomes et al. (2019), utilizou o OE da casca de *Citrus limon* Lineo (limão), que é um produto rico em L-limoneno (>48,0%),

encontrando eficácia contra o caramujo *Biomphalaria glabrata*. O OE obteve uma CL50 de 13 mg/L, podendo ser usado associado então ao controle da esquistossomose.

CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSA

A cromatografia gasosa (CG) é uma técnica físico-química de separação de componentes de uma mistura, onde elementos voláteis são separados. O perfil cromatográfico pode ser aplicado em análises de identificação e em análises para determinar a pureza do material (FARIAS, 2003). Silverstein & Webster (2000), descreveram que a CG é uma técnica física de separação, onde componentes que devem ser separados são alocados entre duas fases: uma fase estacionária e uma fase móvel. A amostra é então transportada por uma corrente de gás através de uma coluna. O fluxo de gás passa por uma coluna e os componentes se deslocam em uma velocidade influenciada pelo grau de interação de cada componente com a fase estacionária, não volátil. Para as colunas capilares, se utiliza um ambiente de injeção, aonde somente uma pequena parte da amostra vaporizada é transferida para a coluna. Estes passos são necessários para não sobrecarregar o equipamento com grandes volumes nas amostras. As substâncias que terão maior interação com a fase estacionária, serão retidas por um tempo maior e, portanto, serão separadas das de menor associação. À medida que as substâncias saem das colunas, são analisadas e quantificadas por um detector (FARIAS, 2003).

Os produtos detectados são apresentados no formato de cromatograma (Figura 1), sendo que cada componente terá um tempo específico de retenção (pico) para a coluna em condições padronizadas em relação a um banco de dados padrão, tentando separar cada composto em um pico independente. O percentual do composto no OE deve ser proporcional a área no cromatograma. Assim, teremos a indicação dos elementos presentes e a quantidade de cada um deles nas amostras totais (ARAUJO, 1999).

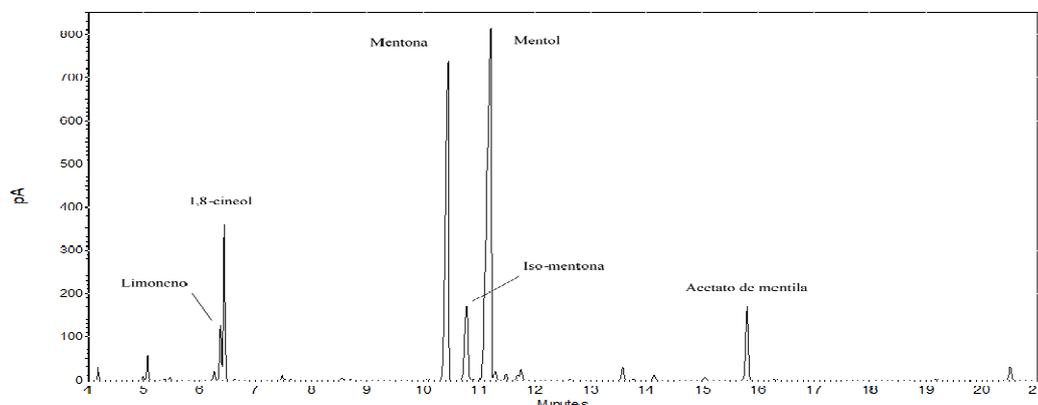


Figura 1 - Principais componentes bioativos identificados no óleo essencial de *Mentha piperita* através da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG/MS). Bortoluzzi et al. (2021).

A espectrometria de massa (EM) é uma ferramenta analítica muito específica que, associada a CG, é utilizada para identificar e também quantificar os compostos. A técnica, auxilia na elucidação da estrutura das moléculas, usando a técnica de impacto de elétrons. As moléculas na fase de vapor são bombardeadas por um feixe de elétrons de alta energia. Para isto, a maior parte dos íons formados tem carga unitária, e estes íons serão os registrados pelo detector e separados na razão massa/carga (m/z) (SILVERSTEIN & WEBSTER, 2000).

A identificação e quantificação dos compostos de *M. piperita* por CG/MS foi realizada, obtendo 95,25% de compostos identificados. Na Figura 1 é possível visualizar o cromatograma do OE da *M. piperita*, onde o composto majoritário menthol (41,86%), apresentou o maior pico, seguido da menthona com 27,68% (BORTOLUZZI et al., 2021). Katiki et al. (2011), obtiveram dados semelhantes, constatando o menthol como o componente majoritário (42,5%) da *M. piperita*.

NANOEMULSÃO: UMA NOVA FRONTEIRA PARA A PARASITOLOGIA

A tecnologia de nanoemulsão se caracteriza por ser um sistema coloidal que pode encapsular, proteger e liberar componentes bioativos lipofílicos e que tem sido usada frequentemente e com várias finalidades na indústria alimentícia, farmacêutica e agroquímica (Mc CLEMENTS, 2012; FERNANDEZ et al., 2004; TADROS et al., 2004). O sistema é caracterizado por ser feito com dispersões obtidas a partir de dois líquidos imiscíveis, desde que, pelo menos um destes líquidos seja disperso sob forma de nanogotículas (diâmetro < 300 nm). Assim, nas duas fases, pequenas gotículas de uma das fases (a fase dispersa), será dispersa na outra fase (fase contínua) (SHAH et al., 2010). Atualmente, as nanoemulsões são produzidas com o objetivo da aplicação em alimentos, para a proteção e liberação controlada de ingredientes funcionais lipofílicos, como: lipídios biologicamente ativos, como vitaminas, agentes conservantes, carotenoides e flavonoides (MAYER et al, 2013).

As formulações em nanoemulsão, assim como nas emulsões comuns, são no formato óleo em água (O/A) ou inversamente. Estes sistemas são termodinamicamente instáveis e, portanto, não podem ser formados espontaneamente, necessitando da adição de energia para que o processo de formação seja feito. Essa energia pode ser proveniente de dispositivos mecânicos como homogeneizadores ultrassônicos, ou ainda, podem ser feitos pela alteração da energia química dos componentes, por meio de métodos de baixa energia, como emulsificação espontânea ou inversão de fase (SHAH et al., 2010).

As nanoemulsões têm como principais vantagens, a capacidade de aumentar a biodisponibilidade de substâncias bioativas lipofílicas (SALVIA-TRUJILLO et al., 2016), e de proteger o conteúdo encapsulado contra a oxidação e volatilização (McCLEMENTS & RAO, 2011).

Outra importante característica para programas de controle parasitário é o tempo prolongado do efeito residual do princípio ativo, quando envolvido em nanocapsulas. O tempo do efeito está associado com as características farmacocinéticas do anti-helmíntico, assim como suas propriedades físico-químicas e avanços farmacêuticos aplicados na disponibilização sistêmica do produto (LIFSCHITZ et al., 2007). Além disso, a possibilidade de liberar o medicamento no sítio específico de ação é uma grande vantagem dos sistemas de liberação lenta, pois o efeito dos OE sobre os parasitos poderá depender da capacidade dos seus componentes químicos ficarem ativos, mesmo após a passagem pelo rúmen (CARVALHO et al., 2014).

Semelhante a outras ferramentas, a nanotecnologia pode proteger o princípio ativo da degradação, melhorar a absorção do fármaco e facilitar a sua difusão pelo tecido, além de modificar a farmacocinética e o perfil de distribuição da droga no tecido, bem como sua penetração na célula (CHAKRAVARTHI et al., 2010). Sendo assim, a utilização desse sistema possui muitas vantagens, pois permite que o princípio ativo seja liberado em um sítio específico de ação, tenha baixa toxicidade com aumento do índice terapêutico, e apresente diminuição da dose administrada e uma maior biodisponibilidade (MUSSI et al., 2013). Segundo Gonsalves et al. (2009), o uso de sistemas carreadores pode promover a solução de alguns problemas relacionados a estabilidade de OE. Estes problemas podem ser com a oxidação e a volatilização dos constituintes químicos, entre outros. O sistema pode ainda reduzir os níveis de oscilação do princípio ativo na corrente sanguínea, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos dos produtos escolhidos (PEZZINI et al., 2007).

Os tensoativos não iônicos, por não possuírem carga verdadeira, formam gotículas que não apresentam dupla camada elétrica e a estabilização das emulsões ocorrem pelo impedimento estérico de suas moléculas com partes polares, geralmente, longas. Um dos tensoativos mais comuns para as formulações é o *Polissorbato 80*, denominado Monolaurato de Sorbitano etoxilado *80 OE* -sigla Tp80, sendo comercialmente chamado de *Tween 80* (BRUXEL et al., 2012). Os Tweens são tensoativos não-iônicos do grupo dos polioxietileno-sorbitanos que têm se mostrado promissores em combinação com os fosfolipídios, pois formam filmes mistos compactos, conferindo maior estabilidade à formulação (BRUXEL et al., 2012).

A rodococose equina, doença que acomete o trato respiratório de potros, tem como agente etiológico a bactéria *Rhodococcus equi* (MUSCATELLO et al., 2007). O tratamento com antimicrobianos macrolídeos associados com a rifampicina são as principais formas de controle da doença. Nanoemulsões do OE de *Melaleuca alternifolia* inibiram o crescimento dos isolados de *R. equi* do solo e das fezes. Entretanto, o uso de nanoestruturas contendo o OE dessa planta em comparação com o OE puro não nanoestruturado, aumentou de forma considerável sua capacidade inibitória (SAGAVE et al., 2015). A atividade

antimicrobiana da clorexidina em nanocápsulas apresentou maior atividade sobre o *Staphylococcus epidermidis* do que produtos comerciais em suínos (LBOUTOUNNE et al., 2002). Uma emulsão com 10% do óleo de Neem (*Azadirachta indica*) foi altamente eficaz (>99%), quando comparado ao tratamento comercial para o controle de *Psoroptes ovis* em coelhos (FERNANDES et al., 2012).

Bortoluzzi et al. (2021), descreveram dados *in vitro* com o uso de nanocápsulas de OE de *M. villosa* (OEMVnano) em combinação com diferentes concentrações de nitroxinil contra PGI de ovinos (Figura 2). Nesse teste de combinação, foi demonstrado efeito aditivo máximo ($p < 0,05$) na menor concentração de nitroxinil, gerando uma eficácia surpreendente de 76,93% na combinação, enquanto que na forma isolada, a eficácia do produto foi de 25,64%. O mesmo efeito não foi relatado quando maiores concentrações do nitroxinil foram adicionadas ao OEMVnano, refletindo o caráter de saturação dos

produtos no parasito e seus potenciais efeitos farmacológicos (Figura 2).

As nanoemulsões são um importante sistema carreador de componentes bioativos hidrofóbicos, além de permitir o aumento da estabilidade química e aumento da bioacessibilidade destes compostos. Katiki et al. (2019), testaram o carvone de forma nanoestruturada em testes *in vivo* em ovinos infectados com *H. contortus*. Houve uma redução significativa na OPG, após 45 dias de tratamento na ração contendo 50 mg/kg/dia de carvone. Entretanto, os animais tratados apresentaram redução no consumo de ração e, conseqüentemente, redução do ganho de peso.

No trabalho de Bortoluzzi et al. (2021), foi realizado teste *in vitro* com o OE de *M. villosa* rica em carvone de forma nanoestruturada com grande redução da CL50, quando comparada ao OE puro contra L3 de *Haemonchus* spp. e *Trichostrongylus* spp. Os dados deste trabalho indicam que a combinação do OEMVnano em combinação com o nitroxinil apresentou excelente efeito aditivo.

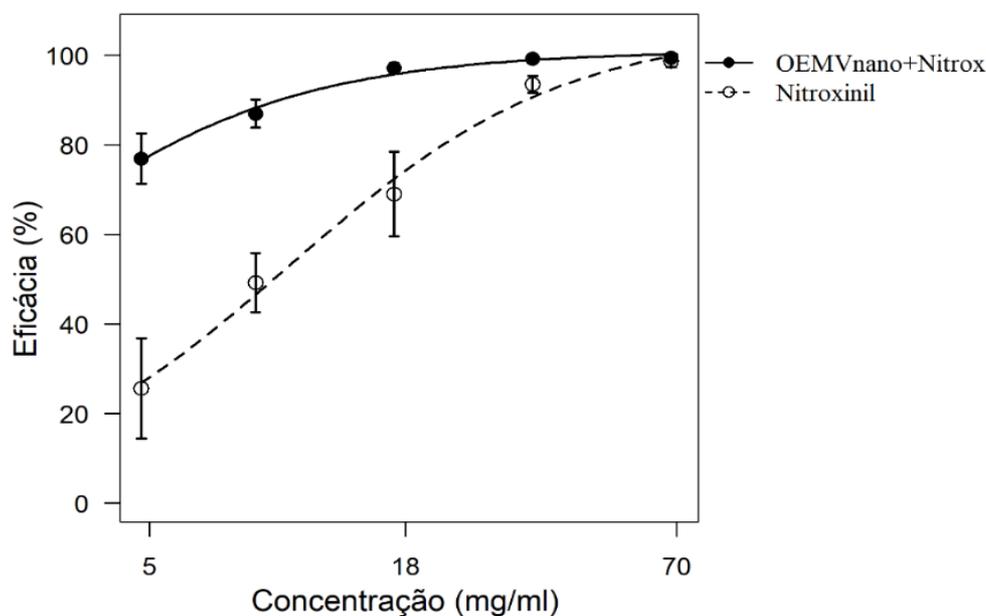


Figura 2 - Curva de eficácia no teste de inibição da migração larval, com a combinação entre a CL50 do óleo essencial de *Mentha villosa* em nanoemulsão (OEMVnano), com diferentes concentrações de nitroxinil (Nitrox.), frente a larvas de terceiro estágio de *Haemonchus* spp. e *Trichostrongylus* spp. Bortoluzzi et al. (2020).

O desenvolvimento de nanoemulsões com liberação controlada de fármacos na medicina veterinária, tem por objetivo a melhora na eficácia dos tratamentos, minimizando os riscos e os custos dos mesmos. Além disso, a indústria animal moderna requer produtos mais eficientes e ecologicamente corretos (MARTIN & KADOKAWA, 2006). É crescente o interesse em estudos com o uso de plantas medicinais e seus derivados contra parasitos de importância veterinária, usando sistemas coloidais como nanoemulsões, nanoesferas e nanocápsulas, com o objetivo de pesquisar com novas configurações para carrear e liberar fármacos para locais específicos em ruminantes (SCHAFFAZICK et al., 2003).

CONCLUSÕES

A busca de soluções para o controle de PGI em ruminantes é um desafio complexo na medicina veterinária. Na realidade, o desenvolvimento de novos fármacos é um processo caro (> US\$ 100 milhões) e demorado (> 10 anos) (GRAF et al., 2004), e pesquisas que envolvam a busca por estratégias inovadoras devem ser incentivadas. As novas tecnologias representam o futuro para a resolução dessa problemática e os estudos com fitoterápicos já comprovaram o potencial anti-helmíntico de vários OE (ex. *Mentha* spp.). Além disso, os OE podem ser

utilizados em tratamentos associados com antiparasitários, com o objetivo de aumentar a eficácia do fármaco e diminuir a dose final do medicamento. Os resultados e as inovações apresentadas nesta revisão, com o uso de CG/EM e nanoemulsões, são promissores e ampliam a possibilidade do controle parasitário.

Estas inovações tecnológicas poderão auxiliar no retardo da seleção de populações resistentes aos antiparasitários e aprimorar o desenvolvimento de formulações de medicamentos antiparasitários eficazes e que poderão trazer mais saúde e bem-estar aos animais.

REFERÊNCIAS

- ADELAKUN, O.E.; OYELADE, O.J.; OLANIPEKUN, B.F. Use of essential oils in food preservation. In: **Essential oils in food preservation, flavor and safety**. 1.Ed. Academic Press, 2016. pp. 71-84.
- AHMED, M.; LAING, M.D.; NSAHLAI, I.V. *In vitro* anthelmintic activity of crude extracts of select medicinal plants against *Haemonchus contortus* from sheep. **Journal of Helminthology**, v. 87, n. 2, p. 174-179, 2013.
- AKKARI, H.; EZZINE, O.; DHAHRI, S.; B'CHIR, F.; REKIK, M.; HAJAJI, S.; DARGHOOUTH, M.A.; JAMÁA, M.L.B.; GHARBI, M. Chemical composition, insecticidal and *in vitro* anthelmintic activities of *Ruta chalepensis* (Rutaceae) essential oil. **Industrial Crops and Products**, v. 74, p. 745-751, 2015.
- ALMEIDA, G.D.; FELIZ, D.C.; BORGES, D.G.; ONIKUZA, M. K.; TAVARES, L.E.; PAIVA, F.; BOGES, F.A. Ivermectin and moxidectin resistance characterization by larval migration inhibition test in field isolates of *Cooperia spp.* in beef cattle, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 191, n. 1-2, p. 59-65, 2013.
- ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, M.A.; PÉREZ GARCÍA, J.; BARTLEY, D.; JACKSON, F.; ROJO-VÁZQUEZ, F.A. The larval feeding inhibition assay for the diagnosis of nematode anthelmintic resistance. **Experimental Parasitology**, v. 110, n. 1, p. 56-61, 2005.
- ANDRE, W.P.P.; CAVALCANTE, G.S.; RIBEIRO, W.L.C.; SANTOS, J.M.L.; MACEDO, I.T.F.; PAULA, H.C.B.; MORAIS, S.M.; MELO, J.V.; BEVILAQUA, C.M.L. Anthelmintic effect of thymol and thymol acetate on sheep gastrointestinal nematodes and their toxicity in mice. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 3, p. 323-330, 2017.
- ANDRE, W.P.P.; RIBEIRO, W.L.C.; CAVALCANTE, G.S.; SANTOS, J.M.L.; MACEDO I.T.F.; PAULA, H.C.B.; FREITAS, R.M.; MORAIS, S.M.; MELO, J.V.; BEVILAQUA, C.M.L. Comparative efficacy and toxic effects of carvacryl acetate and carvacrol on sheep gastrointestinal nematodes and mice. **Veterinary Parasitology**, v. 218, p. 52-58, 2016.
- ANZIANI, O.S.; SUAREZ, V.; GUGLIELMONE, A.A.; WARNKE, O.; GRANDE, H.; COLES, G.C. Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. **Veterinary Parasitology**, v. 122, n. 4, p. 303-306, 2004.
- ARAUJO, J.M.A. Química de alimentos teoria e prática. 2 ed. **Universidade Federal de Viçosa**. 1999, p. 475-489.
- ATHANASIADOU, S.; HOUDIJK, J.; KYRIAZAKIS, J. Exploiting synergisms and interactions in the nutritional approaches to parasite control in sheep production systems. **Small Ruminant Research**, v. 76, p. 2-11, 2008.
- BASSETTO, C.C.; SILVA, B.F.; NEWLANDS, G.F.; SMITH, W.D.; AMARANTE, A.F. Protection of calves against *Haemonchus placei* and *Haemonchus contortus* after immunization with gut membrane proteins from *H. contortus*. **Parasitology Immunology**, v. 33, n. 7, p. 377-381, 2011.
- BATISTA, L. F.; RAMOS, L. F.; BRITO, S. N.; CASTRO, A. L. O.; ANTUNES, C. R.; OLIVEIRA, L. L. S. Resistência anti-helmíntica em nematóides gastrintestinais de ovinos. **Revista Pubvet**, v. 11, n. 12, p. 1245-1249. 2017.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475. 2008.
- BEDOUKIAN, R.; RAIANA, A.; FLORANCE, C.; LAX, A. Potential of natural products and their derivatives to control formosan subterranean termites (Isoptera: Rhinotermitidae). **Journal of Economic Entomology**, v. 105, n. 5, p. 1746-1750, 2012.
- BIESKI, I. G. C. **Plantas Medicinais e Aromáticas no Sistema Único de Saúde da Região Sul de Cuiabá – MT**. Monografia (Especialização em Plantas Medicinais) – Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 92 p., 2005.
- BORTOLUZZI, B. B.; BUZATTI, A.; CHAABAN, A.; PRITSCH, I. C.; ANJOS, A.; CIPRIANO, R. R.; DESCHAMPS, C.; MOLENTO, M. B. *Mentha villosa* Hubs., *M. x piperita* and their bioactives against gastrointestinal nematodes of ruminants and the potential as drug enhancers. **Veterinary Parasitology**, v. 289, p. 109-118, 2021.
- BOWMAN, D. D.; LYNN, R. C.; EBERHARD, M. L.; ALCARAZ, A. Parasitologia Veterinária de Georgis - Helmitos. 8 ed. **Manole**. Barueri, SP, 2006.

- BRICARELLO, P. A.; ZAROS, L. G.; ROCHA, R. A.; KOOYMAN, F. N.; DE VRIES, E.; GOLÇALVES, J. R.; PIRES, A. V.; AMARANTE, A. F. Field study on nematode resistance in Nelore-breed cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 148, n. 3-4, p. 272-278, 2007.
- BRUXEL, F. LAUX, M. WILD, L. B. FRAGA, M. KOESTER, L. S. TEIXEIRA, H. F. Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. **Química Nova**, v. 35, n. 9, p. 1827-1840, 2012.
- BUCK, R., CROTHERS, M.E.D., GORDON, N. **Antimicrobial Composition**. US2008140036, June 12, 2008.
- BUSKE, R.; SANTURINO, J. M.; DE OLIVEIRA, C. V.; BIANCHINI, L. A.; DA SILVA, J. H.; DE LA RUE, M. L. *In vitro* influence of temperature on the biological control activity of the fungus *Duddingtonia flagrans* against *Haemonchus contortus* in sheep. **Parasitology Research**, v. 112, n. 2, p. 473-478, 2012.
- CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C.M.L.; MORAIS, S.M.; MACIEL, M.V.; COSTA C.T.C.; MACEDO, I.T.F.; OLIVEIRA, L.M.B.; BRAGA, R.R.; SILVA, R.A.; VIEIRA, L.S. Anthelmintic activity of *Croton zehntneri* and *Lippia sidoides* essential oils. **Veterinary Parasitology**, v. 148, n. 3-4, p. 288-294, 2007.
- CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; MORAIS, S. M.; MACIEL, M. V.; COSTA, T.C.; MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, L. M. B.; BRAGA, R. R.; SILVA, R. A.; VIEIRA, L. S.; NAVARRO, A. M. C. Anthelmintic activity of *Lippia sidoides* essential oil on sheep gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 154, n. 1, p. 167-170, 2008.
- CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; MORAIS, S. M.; SANTOS, L. F. L.; ROCHA M. F. G.; BEVILAQUA C. M. L. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 7, n. 3, p. 97-106, 2005.
- CANTON, C.; CEBALLOS, L.; FIEL, C.; MORENO, L.; YAGÜEZ, P. D.; BERNAT, G.; LANUSSE, C.; ALVAREZ, L. Resistant nematodes in cattle: Pharmacotherapeutic assessment of the ivermectin-ricobendazole combination. **Veterinary Parasitology**, v. 234, p. 40-48, 2017.
- CARDOSO, J.; SOARES, M. J. *In vitro* effects of citral on *Trypanosoma cruzi* metacyclogenesis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105 n. 8, p. 1026-1032, 2010.
- CARVALHO, C. O.; CHAGAS, A. C.; COTINGUIBA, F.; FURLAN, M.; BRITO, L. G.; CHAVES, F. C.; STEPHAN, M. P.; BIZZO, H. R.; AMARANTE, A. F. The anthelmintic effect of plant extracts on *Haemonchus contortus* and *Strongyloides venezuelensis*. **Veterinary Parasitology**, v. 183, n. 3-4, p. 260-268, 2012.
- CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas Bio(Muco) Adesivas Poliméricas Baseadas em Nanotecnologia para Liberação Controlada de Fármacos – Propriedades, Metodologias e Aplicações. **Polímeros**, v. 24, n. 2, p. 203-213, 2014.
- CASTILHO, C. V. V.; FANTATTO, R. R.; GAÍNZA, Y. A.; BIZZO, H. R.; BARBI, N.; LEITÃO, S. G.; CHAGAS, A. C. S. 2017. *In vitro* activity of the essential oil from *Hesperozygis myrtooides* on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and *Haemonchus contortus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, p. 70-76, 2017.
- CHAABAN, A.; GOMES, E. N.; SANTOS, V. M. C.; DESCHAMPS, C.; MOLENTO, M. B. Essential Oils for Myiasis Control: Potentialities for Ecofriendly Insecticides. **European Journal of Medicinal Plants**, v. 21, n 4, p. 1-25, 2017.
- CHAGAS, A. C. S.; OLIVEIRA, M. C. S.; GIGLIOTI, R.; SANTANA, R. C. M.; BIZZO, H. R.; GAMA, P. E.; CHAVES, F. C. M. Efficacy of 11 Brazilian essential oils on lethality of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 7, n. 3, p. 427-432, 2016.
- CHAKRAVARTHI, V.; BALAJI, P.; BALAJI, S. N.; Applications of Nanotechnology in Veterinary Medicine. **Veterinary World**, v. 3, n. 10, p. 477-480, 2010.
- CHARLIER, J.; VANDE VELDE, F.; VAN DER VOORT, M.; CLAEREBOUT, E.; ECONOHEALTH: placing helminth infections of livestock in an economic and social context. **Veterinary Parasitology**, v. 212, p. 62–67. 2015.
- CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R. M.; MADRID, I.; FONSECA, A. O.; ALVES, G.H.; MEIRELES, M. C. A.; RODRIGUES, M. R. A. Perfil de suscetibilidade de leveduras do gênero *Candida* isoladas de animais ao óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 1, p. 43-49, 2012.
- CROTEAU, R.; KUTCHAN, T. M.; LEWIS, N. G. Natural Products (Secondary Metabolites) Chapter 24 – In – Biochemistry and Molecular Biology of Plants, B. Buchanan, W. Grissem, R. Jones, Eds. 2000, **American Society of Plant Physiologists**, p. 1250-1318, 2000.
- DOYLE, S.; TRACEY, A.; LAING, R. et al. Genomic and transcriptomic variation defines the chromosome-scale assembly of *Haemonchus contortus*, a model gastrointestinal worm. **Communications Biology**, v. 3, n. 656, 2020.

- DRUDGE, J. H.; SZANTO, J.; WYATT, Z. N.; ELAN, G. Field studies on parasite control in sheep: Comparison of thiabendazole, ruelene, and phenothiazine. **American Journal Veterinary Research**, v.25, p.1512-1518, 1964.
- ELSENER, J.; VILLENUEVE, A.; DESCOTEAUX, L. Evaluation of a strategic deworming program in dairy heifers in Quebec based on the use of moxidectin, a endectocide with a long persistency. **Canadian Veterinary Journal**, v. 42, p. 38-44, 2001.
- ENAN, E. Synergistic antiparasitic compositions and screening methods. US2011008471, January 13, 2011.
- ENAN, E. Synergistic pest-control compositions. US 20100303940 A1, May 27, 2014.
- ESTEBAN-BALLESTEROS, M.; ROJO-VÁSQUEZ, F. A.; SKUCE, P. J.; MELVILLE, L.; GONZÁLEZ-LANZA, C.; MARTÍNEZ-VALLADARES, M. Quantification of resistant alleles in the β -tubulin gene of field strains of gastrointestinal nematodes and their relation with the faecal egg count reduction test. **BMC Veterinary Research**, v. 71, n. 13, p. 1-8, 2017.
- EUROPEAN COMMISSION HEALTH AND CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL. Review report for the active substance carvone. **Unit E.3 Chemicals, contaminants, pesticides**. 2008.
- FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES C.M.O. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. **Editora UFRGS**, Porto Alegre, 2003, p. 263-288.
- FERNANDES, J. I.; VEROCAI, G. G.; RIBEIRO, F. A.; MELO, R. M. P. S.; CORREIA, T. R.; VEIGA, C. C. P.; VIEIRA, V. P. C.; SCOTT, F. B. Eficácia acaricida de uma emulsão contendo 10% de óleo de nim (*Azadirachta indica*) no controle de *Psoroptes ovis* em coelhos naturalmente infestados. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 12, p. 1253-1256, 2012.
- FERNANDEZ, P.; ANDRÉ, V.; KUHNLE, A. Nanoemulsion formation by emulsion phase inversion. **Colloids and Surfaces: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 251, p. 53-58, 2004.
- FERREIRA, L. E.; BENINCASA, B. I.; FACHIN, A. L.; FRANÇA, S. C.; CONTINI S. S. H. T.; CHAGAS A. C. S.; BELEBONI, R. O. *Thymus vulgaris* L. essential oil and its main component thymol: Anthelmintic effects against *Haemonchus contortus* from sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 288, p. 70-76, 2016.
- FORTES, F. S.; MOLENTO, M. B. Resistência anti-helmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, p. 1391-1402, 2013.
- GAÍNZA, Y. A., DOMINGUES, L. F.; PEREZ, O. P.; RABELO, M. D.; LÓPEZ, E. R.; CHAGAS, A. C. S. Anthelmintic activity *in vitro* of *Citrus sinensis* and *Melaleuca quinquenervia* essential oil from Cuba on *Haemonchus contortus*. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 647-652, 2015.
- GARLET, T. M. B. **Produtividade, teor e composição do óleo essencial de espécies de *Mentha L. (Lamiaceae)* cultivadas em hidroponia com variação de potássio**. Tese de doutorado. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria. 113p, 2007.
- GIARRATANA, F.; MUSCOLINO, D.; BENINATI, C.; GIUFFRIDA, A.; PANEBIANCO, A. Activity of *Thymus vulgaris* essential oil against *Anisakis larvae*. **Experimental Parasitology**, v. 142, p. 7-10, 2014.
- GOMES, P. R.; OLIVEIRA, M. B.; SOUSA, D. A.; SILVA, J. C.; FERNANDES, R. P.; LOUZEIRO, H. C.; OLIVEIRA, R. W. S.; PAULA, M. L.; FONTENELE, M. A. Larvicidal activity, molluscicide and toxicity of the essential oil of *Citrus limon* peels against, respectively, *Aedes aegypti*, *Biomphalaria glabrata* and *Artemia salina*. **Eclética Química Journal**, v.44, 85-95. 2019.
- GONSALVES, J. K. M. C.; COSTA, A. M. B.; DE SOUSA, S. C. H.; CAVALCANTI, R. S. NUNES, S. Microencapsulação do óleo essencial de *Citrus sinensis* (L) Osbeck pelo método da co-acervação simples, **Scientia Plena**, v. 5, p. 1-8, 2009.
- GRAF, J. F.; GOGOLEWSKI, R.; LEACH-BING, N.; SABATINI, G. A.; MOLENTO, M. B.; BORDIN, E. L.; ARANTES, G. J. Tick control: an industry point of view. **Parasitology**, v. 129, p. 427-442. 2004.
- GRANDO, T. H.; BALDISSERA, M. D.; GRESSLER, L. T.; SÁ M. F.; BORTOLUZZI B. N.; SCHAFER, A. S.; EBLING, R. C.; RAFFIN, R. P.; SANTOS, R. C. V.; STEFANI, L. M.; VAUCHER, R.; LEAL, M. L. R.; MONTEIRO, S. G. *Melaleuca alternifolia* anthelmintic activity in gerbils experimentally infected by *Haemonchus contortus*. **Experimental Parasitology**, v. 170, p. 177-183, 2016.
- GRISI, L.; LEITE, R. C.; João Ricardo de Souza MARTINS, J. R.; BARROS, A. T. M.; ANDREOTTI, R.; CANÇADO, P. H.; LEÓN, A. P.; PEREIRA, J. B.; VILLELA, H. S. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 23, n. 2, p. 150-156, 2014.
- GROSS, S. J.; RYAN, W. G.; PLOEGER, H. W. Anthelmintic treatment of dairy cows and its effects on milk production. **Veterinary Record**, v. 144, n. 21, p. 581-587, 1999.

- GUPTA, A.; ERAL, H.B.; HATTON, T.A.; DOYLE, P. S. Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft Matter**, v.12, p.1-17, 2016.
- HIERRO, I.; VALERO, A.; NAVARRO, M. C. *In vivo* larvicidal activity of monoterpenic derivatives from aromatic plants against L3 larvae of *Anisakis simplex* s.l. **Phytomedicine**, v. 13, n. 7, p. 527-531, 2006.
- HOVI, M.; SUNDRUM, A.; THAMSBORG, S. Animal health and welfare in organic livestock production in Europe: current state and future challenges. **Livestock Production Science**, v. 80, p. 41-53, 2003.
- HÖFLING, J. F. ANIBAL, P. C.; OBANDO-PAREDA, G. A.; PEIXOTO, I. A.; FURLETTI, V. F.; FOGGIO, M. A.; GONÇALVES, R. B. Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida* species. **Brazilian Journal of Biology**, v. 70, n. 4, p. 1065-1068, 2010.
- HUBERT, J.; KERBOEUF, D. Microlarval development assay for the detection of anthelmintic resistance in sheep nematodes. **Veterinary Record**, v. 130, n. 20, p. 442-446, 1992.
- JITVIRIYANON, S.; PHANTHONG, P.; LOMARAT, P.; BUNYAPRAPHATSARA, N.; PORNTRAKULPIPAT, S.; PARAKSA, N. *In vitro* study of anti-coccidial activity of essential oils from indigenous plants against *Eimeria tenella*. **Veterinary Parasitology**, v. 228, p. 96-102, 2016.
- KANATT, S. R.; CHANDER, R.; SHARMA, A. Antioxidant potential of mint (*Mentha spicata* L.) in radiation-processed lam meat. **Food Chemistry**, v. 100, n. 2, p. 451-458, 2007.
- KATIKI, L. M.; ARAUJO, R. C.; ZIEGELMEYER, L.; GOMES, A. C. P.; GUTMANIS, G.; RODRIGUES, L.; BUENO, M. S.; VERÍSSIMO, C. J.; LOUVANDINI, H.; FERREIRA, J. F. S.; AMARANTE, A. F. T. Evaluation of encapsulated anethole and carvone in lambs artificially- and naturally-infected with *Haemonchus contortus*. **Experimental Parasitology**, v. 197, p. 36-42, 2019.
- KATIKI, L.M.; BARBIERI, A. M. E.; ARAUJO, R. C.; VERÍSSIMO, C. J.; LOUVANDINI, H.; FERREIRA, J. F. S. Synergistic interaction of ten essential oils against *Haemonchus contortus* *in vitro*. **Veterinary Parasitology**, v. 243, p. 47-51, 2017.
- KATIKI, L. M.; CHAGAS, A. C. S.; BIZZO, H. R.; FERREIRA, J. F.; AMARANTE, A. F. Anthelmintic activity of *Cymbopogon martinii*, *Cymbopogon schoenanthus* and *Mentha piperita* essential oils evaluated in four different *in vitro* tests. **Veterinary Parasitology**, v. 183, n. 1-2, p. 103-108, 2011.
- KUMAR, P.; MISHRA, S.; MALIK, A.; SATYA, S. Insecticidal properties of *Mentha* species: a review. **Industrial Crops and Products**, v. 34, p. 802-817, 2011.
- KWA, M.; VEENSTRA, J.; ROOS, M. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype I. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 63, p. 299-303, 1994.
- KUMAR, S.; WAHAB, N.; WARIKOO, R. Bioefficacy of *Mentha piperita* essential oil against dengue fever mosquito *Aedes aegypti* L. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v 1, p. 85-88, 2011.
- LAHLOU, S.; CARNEIRO-LEÃO, R. F.; LEAL-CARDOSO, J. H. Cardiovascular effects of the essential oil of *Mentha x villosa* in DOCA-salt-hypertensive rats. **Phytomedicine**, v. 9, p. 715-720, 2002.
- LAWRENCE B.M. Oil Composition of Other *Mentha* Species and Hybrids. In: **Mint: The genus Mentha**. 1 ed. CRC, Boca Raton. 527p, 2006.
- LBOUOUTOUNNE, H.; CHAULET, J. F.; PLOTON, C.; FALSON, F.; PIROT, F. Sustained *ex vivo* skin antiseptic activity of chlorhexidine in poly (ε-caprolactone) nanocapsule encapsulated form and as a digluconate. **Journal of Controlled Release**, v. 82, n. 2, p. 319-334, 2002.
- LEI, J.; LESER M.; ENAN, E. Nematicidal activity of two monoterpenoids and SER-2 tyramine receptor of *Caenorhabditis elegans*. **Biochemical Pharmacology**, v. 79, n. 7, p. 1062-1071, 2010.
- LIMA, W. S.; FAKURI, E.; GUIMARÃES, M. P.; MALLACO, M. A. Dinâmica das helmintoses de bovinos de leite na região metalúrgica de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 6, n. 2, p. 97-103, 1997.
- LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; BALLENT, M.; SALLOVITZ, J.; IMPERIALE, F.; PIS, A.; LANUSSE, C. Ivermectin (3.15%) long-acting formulations in cattle: absorption pattern and pharmacokinetic considerations. **Veterinary Parasitology**, v. 147, p.303-310, 2007.
- LOPES, M. A.; STASHENKO, E. E.; FUENTES, J. L. Chemical composition and antigenotoxic properties of *Lippia alba* essential oils. **Genetics and Molecular Biology**, v. 34, n. 3, p. 479-488, 2011.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais no Brasil Nativas e exóticas. **Ed. Instituto Plantarum**. Nova Odessa, 2002, p. 250-251.
- LUO, X.; SHI, X.; YUAN, C.; AI, M.; GE, C.; HU, M.; FENG, X.; YANG, X. Genome-wide SNP analysis using 2b-RAD sequencing identifies the candidate genes putatively associated with resistance to

- ivermectin in *Haemonchus contortus*. **Parasites & Vectors**, v. 31, n. 10, p. 1-10, 2017.
- LYNAGH, T.; CROMER, B. A.; DUFOUR, V.; LAUBE, B. Comparative pharmacology of flatworm and roundworm glutamate-gated chloride channels: Implications for potential anthelmintics. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 4, n. 3, p. 244-255, 2014.
- MACEDO, I. T. F.; BEVILAQUA, C. M.; OLIVEIRA, L. M.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L.; MORAIS, S. M. MACHADO, L.; RIBEIRO, W. L. *In vitro* activity of *Lantana camara*, *Alpinia zerumbet*, *Mentha villosa* and *Tagetes minuta* decoctions on *Haemonchus contortus* eggs and larvae. **Veterinary Parasitology**, v.190, n 3, p 504-509, 2012.
- MACEDO, I. T. F.; BEVILAQUA, C. M.; OLIVEIRA, L. M.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; VIEIRA, L. S.; AMÓRA, S. S. A. Evaluation of *Eucalyptus citriodora* essential oil on goat gastrointestinal nematodes. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 20, p. 223-227, 2011.
- MACEDO, I. T. F.; BEVILAQUA, C. M.; OLIVEIRA, L. M.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; VIEIRA, L. S.; OLIVEIRA, F. R.; QUEIROZ-JUNIOR, E. M.; TOMÉ, A. R.; NASCIMENTO, N. R. F. Anthelmintic effect of *Eucalyptus staigeriana* essential oil against gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 173, n. 2, p. 93-98, 2010.
- MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, L. M. B.; RIBEIRO, W. L. C.; SANTOS, J. M. L.; SILVA, K. C.; ARAÚJO FILHO, J. V.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C. M. L. Anthelmintic activity of *Cymbopogon citratus* against *Haemonchus contortus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 24, n. 3, p. 268-275, 2015.
- MACHADO, M.; PIRES, P.; DINIS, A. M.; SANTOS-ROSA, M.; ALVES, V.; SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C.; SOUSA, M. C. Monoterpenic aldehydes as potential anti-Leishmania agents: Activity of *Cymbopogon citratus* and citral on *L. infantum*, *L. tropica* and *L. major*. **Experimental Parasitology**, v. 130, n. 3, p. 223-231, 2012.
- MAHBOUBI, M.; HAGHI, G. Antimicrobial activity and chemical composition of *Mentha pulegium* L. essential oil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, n. 2, p. 325-327, 2008.
- MAGGIORE, M. A.; ALBANESE, A. A.; GENDE, L. B.; EGUARAS, M. J.; DENEGRI, G. M.; ELISSONDO, M. C. Anthelmintic effect of *Mentha spp.* essential oils on *Echinococcus granulosus* protozoocoles and metacestodes. **Parasitology Research**, v. 110, n. 3, p. 1103-1112, 2012.
- MARIE-MAGDELEINE, C.; UDINO, L.; PHILIBERT, L.; BOCAGE, B.; ARCHIMEDE, H. *In vitro* effects of *Musa paradisiacal* extracts on four developmental stages of *Haemonchus contortus*. **Research in Veterinary Science**, v. 96, n. 1, p. 127-132, 2014.
- MARMITT, D. J.; BITENCOURT, S.; SILVA, A. C.; REMPEL, C.; GOETTERT, M. I. Scientific production of plant species included in the Brazilian national list of medicinal plants of interest to the unified health system (RENISUS) from 2010 to 2013. **Journal of Chemical Pharmacology Research**, 8(2), 123-132, 2016.
- MARTIN, G.B.; KADOKAWA, H. Clean, Green and Ethical Animal Production. Case Study: Reproductive Efficiency in Small Ruminants. **Journal of Reproduction and Development**, v. 52, n. 1, 2006.
- MARTINS, A. P.; CRAVEIRO, A. A.; MACHADO, M. I.L.; MOURA, T. F.; NOVAK, C. S.; ÉHEN, Z. Preparation and characterization of *Mentha villosa* Hudson oil-B-cyclodextrin complex. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 8, n. 2, p. 363-371. 2007.
- MATOS, F. J. A.; MACHADO, M. I. L.; CRAVEIRO, A. A.; ALENCAR, J. W.; BARBOSA, J. M.; LEITÃO DA CUNHA, E. V.; HIRUMA, C. A. The essential oil of *Mentha villosa* Huds. From northeastern Brazil. **Journal of Essential Oil Research**, v. 11, n.1, p. 41-44, 1999.
- MAYER, S.; WEISS, J.; McCLEMENTS, D. Vitamin-E enriched nanoemulsions formed by emulsion phase inversion: factors influencing droplet size and stability. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 402, p. 122-130, 2013.
- McCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences and similarities. **Soft Matter**, v. 9, p. 1719-1729, 2012.
- McCLEMENTS, D. J.; RAO, J. Food grade nanoemulsions: formulation, fabrication, properties, performance, biological fate and potential toxicity. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 51, n. 4, p. 285-330, 2011.
- McMURRY, J. Química Orgânica – Combo. 7 ed. **Cengage Learning**. São Paulo, 2011, p. 1344.
- MELLO, M. H. A.; DEPNER, R.; MOLENTO, M. B.; FERREIRA, J. J. Resistência lateral às macrolactonas em nematodas de bovinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 11, n. 1, p. 8-12, 2006.
- MESQUITA, M. A.; SILVA JÚNIOR, J. B.; PANASSOL, A. M.; OLIVEIRA, E. F.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; PAULA, H. C. B.; BEVILAQUA, C. M. L. Anthelmintic activity of *Eucalyptus staigeriana* encapsulated oil on sheep gastrointestinal nematodes. **Parasitology Research**, v. 112, n. 9, p. 3161-3165, 2013.

- MIRESMAILLI, S.; ISMAN, M. B. Botanical insecticides inspired by plant-herbivore chemical interactions. **Trends in Plant Sciences**, v. 19, n. 1, p. 29-35, 2014.
- MOLAN, A. L.; FARAJ, A. M. The effects of condensed tannins extracted from different plant species on egg hatching and larval development of *Teladorsagia circumcincta* (Nematoda: Trichostrongylidae). **Folha Parasitologica**, v. 57, n. 1, p. 62-68, 2010.
- MOLENTO, M. B. Resistência parasitária em helmintos de equídeos e propostas de manejo. **Ciência Rural**, v. 35, n. 6, p. 1469-1477, 2005.
- MOLENTO, M. B. Resistência Parasitária. In: CAVALCANTE, A. C. R. et al. Doenças parasitárias de ovinos e caprinos: Epidemiologia e controle. 1ª Ed. **Embrapa Informação Tecnológica**. Brasília, p. 331-366, 2009a.
- MOLENTO, M. B. Parasite control in the age of drug resistance and changing agricultural practices. **Veterinary Parasitology**, v. 163, p. 229-234, 2009b.
- MOLENTO, M. B.; ARAÚJO, F. B. BUZATTI, A.; SANTOS, C.P. *In vitro* efficacy de *Duddingtonia flagrans* contra nematoides de ovinos com base em cálculo *in vivo*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 27, n. 1, p. 86-89, 2018.
- MOLENTO, M. B.; FORTES, F. S.; PONDELEK, D. A.; BORGES, F. A.; CHAGAS, A. C.; TORRES-ACOSTA, J. F.; GELDHOF, P. Challenges of nematode control in ruminants: Focus on Latin America. **Veterinary Parasitology**, v. 180, n. 1-2, p. 126-132, 2011.
- MONTE, F.J.Q.; OLIVEIRA, E.F. Triterpenóides pentacíclicos de *Mentha x villosa*: identificação estrutural e atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 491-500, 2001.
- MORCIA, C.; TUMINO, G.; GHIZZONI, R.; TERZI, V. Carvone (*Mentha spicata* L.) oils. In **Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety**, pp. 309-316, 2016.
- MOREY, R. A.; KHANDAGLE, A. J. Bioefficacy of essential oils of medicinal plants against housefly, *Musca domestica* L. **Parasitology Research**, v. 111, n. 4, p. 1799-1805, 2012.
- MOTTIER, M. L.; PRICHARD, R. K. Genetic analysis of a relationship between macrocyclic lactone and benzimidazole anthelmintic selection on *Haemonchus contortus*. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 18, n. 2, 129-40, 2008.
- MUGNAINI, L.; NARDONI, S.; PINTO, L.; PISTELLI, L.; LEONARDI, M.; PISSERI, F.; MANCIANTI, F. *In vitro* and *in vivo* antifungal activity of some essential oils against feline isolates of *Microsporium canis*. **Journal de Mycologie Médicale**. V. 22. n. 2, p. 179-184, 2012.
- MULLEN, K. A. E.; LEE, A. R.; LYMAN, R. L.; MASON, S. E.; WASHBURN, S. P.; ANDERSON K. L. An *in vitro* assessment of the antibacterial activity of plant-derived oils. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 9, p. 5587-5591. 2014.
- MURRAY, M. J.; LINCOLN, D. E. The genetic basis of acyclic oil constituents in *Mentha citrate* Ehrh. **Genetics**, v. 65, p. 457-471, 1970.
- MUSCATELLO, G.; LEADON, D. P.; KLAYT, M.; OCAMPO-SOSA, A.; LEWIS, D. A.; FOGARTY, U.; BUCKLEY, T.; GILKERSON, J. R.; MEIJER, W. G.; VAZQUEZ-BOLAND, J. A. *Rhodococcus equi* infection in foals: the science of "rattles". **Equine Veterinary Journal**, v. 39, n. 5, p. 470-478, 2007.
- MUSSI, S. V.; TORCHILIN, V. Recent trends in the use of lipidic nanoparticles as pharmaceutical carriers for cancer therapy and diagnostics. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 1, p. 5201-5209, 2013.
- NASCIMENTO, E. M.; FURLONG, J.; PIMENTA, D. S.; PRATA, M. C. A. Efeito anti-helmíntico do hidrolato de *Mentha villosa* Huds. (Lamiaceae) em nematoides gastrintestinais de bovinos. **Ciência Rural**, v. 39, n. 3, p. 817-824, 2009.
- NICIURA, S. C. M.; VERÍSSIMO, C. J.; GROMBONI, J. G. G.; ROCHA, M. I. P.; MELLO, S. S.; BARBOSA, C. M. P.; Daniela PontesCHIEBAO, D. P.; CARDOSO, D.; SILVA, G. S.; OTSUK, I. P.; PEREIRA, J. R.; AMBROSIO, L.A.; NARDON, R. F.; UENO, T. E.; MOLENTO, M. B. F200Y polymorphism in the β -tubulin gene in field isolates of *Haemonchus contortus* and risk factors of sheep flock management practices related to anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, v. 190, n. 1-2, 608-612, 2012.
- NOGUEIRA, F. A.; FONSECA, L. D.; DA SILVA, R. B.; FERREIRA, A. V. P.; NERY, P. S.; GERASEEV, L. C.; DUARTE, E. R. *In vitro* and *in vivo* efficacy of aqueous extract of *Caryocar brasiliense* Camb. to control gastrointestinal nematodes in sheep. **Parasitology Research**, v. 111, n. 1, p. 325-330, 2012.
- NOLKEMPER, S.; REICHLING, J.; STINTZING, F. C.; CARLE, R.; SCHNITZLER, P. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against *Herpes simplex virus* type 1 and type 2 *in vitro*. **Planta Medica**, v. 72, n. 15, p. 1378-1382, 2006.
- NUNES, R. L.; SANTOS, L. L.; BASTIANETTO, E.; OLIVEIRA, D. A. A.; BRASIL, B. S. A. F. Frequency of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* populations isolated from buffalo, goat and sheep

herds. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 4, p. 548-553, 2013.

OLIVEIRA, L. M. B.; BEVILAQUA, C. M. L.; MACEDO, I. T. F.; MORAIS, S. M.; MONTEIRO, M. V. B.; CAMPELLO, C. C.; RIBEIRO, W. L. C.; BATISTA, E. K. F. Effect of six tropical tanniferous plant extracts on larval exsheathment of *Haemonchus contortus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 20, n. 2, p. 155-160, 2011.

OLIVEIRA, G. L.; VIEIRA, T. M.; NUNES, V. F.; RUAS, M. O.; DUARTE, E. R.; MOREIRA, D. L.; KAPLAN, M. A. C.; MARTINS, E. R. Chemical composition and efficacy in the egg-hatching inhibition of essential oil of *Piper aduncum* against *Haemonchus contortus* from sheep. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n.3, p. 288-292, 2014.

OKA Y.; NACAR S.; PUTIEVSKY E.; RAVID U.; YANIV Z.; SPIEGEL Y. Nematicidal activity of essential oils and their components against the root-knot nematode. **Phytopathology**, v. 90, n. 7, p. 710-715, 2000.

PANDEY, A. K.; SINGH, P.; TRIPATHI, N. N. Chemistry and bioactivities of essential oils of some *Ocimum* species: an overview. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, n. 9, p. 682-694, 2014.

PAVELA, R. Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 174-187, 2015.

PEIXOTO, M. G.; COSTA-JÚNIOR, L. M.; BLANK, F. A.; LIMA, A. S.; MENEZES, T. S. A.; SANTOS, D. A.; ALVES, P. B.; CAVALCANTI, S. C. H.; BACCI, L.; ARRIGONI-BLANK, M. F. Acaricidal activity of essential oils from *Lippia alba* genotypes and its major components carvone, limonene, and citral against *Rhipicephalus microplus*. **Veterinary Parasitology**, v. 210, n. 1-2, p. 118-122, 2015.

PERES, L. E. P. Metabolismo Secundário. **Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (ESALQ)/ Universidade de São Paulo**. Piracicaba, p.1-10, 2004.

PESSOA, L. M.; MORAIS, S. M.; BEVILAQUA, C. M. L.; LUCIANO, J. H. S. Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn. and eugenol against *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v. 109, n. 1-2, p. 59-63, 2012.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 491-502, 2007.

PIEDRAFITA, D. P.; DE VEER, M. J.; SHERRARD, J.; KRASKA, T.; ELHAY, M.; MEEUSEN, E. N. Field vaccination of sheep with larval-specific antigen of the gastrointestinal nematode, *Haemonchus*

contortus, confers significant protection against an experimental challenge infection. **Vaccine**, v. 30, n. 50, p. 7199-7204, 2012.

PRICHARD, R. K. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. **International Journal for Parasitology**, v. 20, n 4, p. 515-523, 1990.

PRICHARD, R. K. Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. **Trends in Parasitology**, v. 17, n. 9, p. 445-453, 2001.

PRICHARD, R. K.; HALL, C. A.; KELLY, J. D.; MARTIN, I. C.; DONALD, A. D. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. **Australian Veterinary Journal**, v. 56, n. 5, p. 239-250, 1980.

QI, H.; WANG, W. X.; DAI, J. L.; ZHU, L. *In vitro* *Zanthoxylum simulans* essential oil against *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v. 211, n. 3-4, p. 223-227, 2015.

RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250-264, 2014.

RAMOS, F.; PORTELLA, L. P.; RODRIGUES, F. S.; REGINATO, C. Z.; POTTER, L.; CEZAR, A. S.; SANGIONI, L. A.; VOGEL, F. S. F. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of beef cattle in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 6, 93e101, 2016.

RIBEIRO, W. L. C. Activity of chitosan-encapsulated *Eucalyptus staigeriana* essential oil on *Haemonchus contortus*. **Experimental Parasitology**, v.135, p. 24-29, 2013.

RIBEIRO, W. L. C.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; MACEDO, I. T. F.; SANTOS, J. M. L.; RIBEIRO, J. C.; PEREIRA, V. A.; VIANA, D. A.; PAULA, H. C. B.; BEVILAQUA, C. M. L. *In vitro* effects of *Eucalyptus staigeriana* nanoemulsion on *Haemonchus contortus* and toxicity in rodents. **Veterinary Parasitology**, v. 212, p. 444-447, 2015.

ROSSI, C. A.; SOARES, M.; LUCHESE, F. C.; SANTURIO, J. M. Uso de óleos essenciais no controle dos sinais clínicos das diarreias neonatais em leitões nascidos de fêmeas com diferentes ordens de parto. **Ciência Animal Brasileira**, v. 16, n. 1, p. 93-102, 2015.

SAGAVE, L.; GRESSLER, L. T.; FLORES, F. C.; SILVA, C. B.; VARGAS, A. P. C.; LOVATO, M.; SANGIONI, L. A.; POTTER, L.; BOTTON, S. A. *Melaleuca alternifolia* activity in nanoformulations and terpinen-4-ol against *Rhodococcus equi* isolates. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 1, p. 221-226, 2015.

- SALVIA-TRUJILLO, L.; MARTÍN-BELLOSO, O.; McCLEMENTS, D. J. Excipient nanoemulsions for improving oral bioavailability of bioactives. **Nanomaterials**, v. 6, n 1, 2016.
- SATO, T.; HATA, H. **Acaricidal composition**. US5180586, January 19, 1993.
- SCHAFFAZICK, S. R.; SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.
- SHAH, P.; BHALODIA, D.; SHELAT, P. Nanoemulsion: A Pharmaceutical Review. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 24-32, 2010.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 6º edição. **Editora LTC**. Rio de Janeiro, 2000.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia da planta ao medicamento. 2ª. Edição. **Editora da UFSC**. Florianópolis, 2000, p. 747
- SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: Simões C.M.O. (Ed). Farmacognósia: da planta ao medicamento. 5.ed. **Editora da UFRGS**. Porto Alegre, 2004, p.467-495.
- SOKOVIC, M. D. Antifungal activity of the essential of *Mentha piperita*. **Pharmaceutical Biology**, v. 44, n. 7, p. 511-515, 2006.
- SOUSA, P. J. C. LIMA, C. C.; OLIVEIRA, V. S.; LEAL-CARDOSO, J. H. Effects of piperitenone oxide on the intestinal smooth muscle of the guinea pig. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, n. 6, p. 787-791, 1997.
- SOUZA, A. P.; RAMOS, C. I.; BELLATOL, V.; SARTOR, A. A.; SARTOR, C.; SCHELBAURLL, C. A. Resistência de helmintos gastrintestinais de bovinos a anti-helmínticos no Planalto Catarinense. **Ciência Rural**, v. 38, n. 5, p. 1363-1367, 2008.
- STROMBERG, B. E.; VATTHAUER, R. J.; SCHLOTTHAUER, J. C.; MYERS, G. H.; HAGGARD, D. L.; KING, V. L.; HANKE, H. Production responses following strategic parasite control in a beef cow/calf herd. **Veterinary Parasitology**, v. 68, n. 4, p. 315-322, 1997.
- STROMBERG, B. E.; GASBARRE, L. C.; WAITE, A.; BECHTOL, D. T.; BROWN, M. S.; ROBINSON, N. A.; OLSON, E. J.; NEWCOMB, O. H. *Cooperia punctata*: Effect on cattle productivity? **Veterinary Parasitology**, v. 183, n. 3-4, p. 284-291, 2012.
- SUAREZ, V. H.; BEDOTTI, D. O. Effects of an integrated control program with ivermectin on growth, carcass composition and nematode infection of beef cattle in Argentina's western pampas. **Research in Veterinary Science**, v. 50, n. 2, p. 195-199, 1991.
- TADROS, T.; IZQUIERDO, P.; ESQUENA, J.; SOLANS, C. Formation and stability of nanoemulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108-109, p. 303-318, 2004.
- TOLOZA, A. C.; ZYGADLO, J.; CUETO, G. M.; BIURRUN, F.; ZERBA, E.; PICOLLO, M. I. Fumigant and repellent properties of essential oils and component compounds against permethrin-resistant *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae) from Argentina. **Journal of Medical Entomology**, v. 43, n. 5, p. 889-895, 2006.
- TYAGI, A. K.; MALIK, A. Antimicrobial action of essential oil vapours and negative air ions against *Pseudomonas fluorescens*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 143, n. 3, p. 205-210, 2010.
- VERÍSSIMO, C. J.; NICIURA, S. C. M.; ALBERTI, A. L. L.; RODRIGUES, C. F. C.; BARBOSA, C. M. P.; CHIEBAO, D. P.; CARDOSO, D.; SILVA, G. S.; PEREIRA, J. R.; MARGATHO, L. F. F.; MOLENTO, M.B. Multidrug and multispecies resistance in sheep flocks from São Paulo state, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 187, n. 1-2, p. 209-216, 2012.
- XU, M.; MOLENTO, M. B.; BLACKHALL, W.; RIBEIRO, P.; BEECH, R.; PRICHARD, R. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 91, n. 2, p. 327-335, 1998.
- ZHU, L.; DAI, J. L.; YANG, L.; QIU, J. *In vitro* ovicidal and larvicidal activity of the essential oil of *Artemisia lancea* against *Haemonchus contortus* (*Strongylida*). **Veterinary Parasitology**, v. 195, n. 1-2, p. 112-117, 2013a.
- ZHU, L.; DAI, J.; YANG, L.; QIU, J. Anthelmintic activity of *Arisaema franchetianum* and *Arisaema lobatum* essential oils against *Haemonchus contortus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 148, n. 1, p. 311-316, 2013b.
- WILLIS, M.D.; SAUNDERS, M.E.; RAMOUTAR, D.; SZYMCHYK, J.M.; KRENICK, F.N.; ROHRBACHER, A. **Insecticidal compositions and methods of using the same**. United States Patent. US 8,658,223 B2, February 25, 2014.