

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/259464375>

Anti-helmínticos em animais de companhia: quando o fim justifica o meio

Article · December 2013

CITATIONS

0

READS

5,624

3 authors:



[Mariana Santos Matos](#)

Technical University of Lisbon

5 PUBLICATIONS 77 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Ana Margarida Alho](#)

University of Lisbon

98 PUBLICATIONS 888 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Luis Manuel Madeira de Carvalho](#)

Faculty of Veterinary Medicine University of Lisbon

391 PUBLICATIONS 1,952 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Anti-helmínticos em animais de companhia: quando o fim justifica o meio

A importância da escolha adequada do anti-helmíntico na prevenção das endoparasitoses no cão e no gato.

**Dra. Mariana Santos Matos¹,
Dra. Ana Margarida Alho¹,
Professor Doutor Luís Madeira
de Carvalho¹**

¹Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA), Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa (FMV-ULisboa)
Imagens cedidas pelos autores

Os endoparasitas nos animais de companhia podem causar morbidade e mortalidade significativas em cães e gatos, bem como graves implicações na Saúde Pública aten-

dendo ao potencial zoonótico de algumas espécies. **As endoparasitoses incluem os “tradicionalistas” parasitas intestinais, os extraintestinais e também as parasitoses transmitidas por vetores.**

Nas últimas décadas, como consequência das alterações climáticas observadas a nível global, tem vindo a observar-se em diversos países uma emergência de parasitas de transmissão vetorial, sendo alvo de grande atenção por parte da comunidade científica. Esta recente, e legítima preocupação com as parasitoses extraintestinais, tem contudo conduzido à ideia errónea de que os para-

asitas intestinais já não são preocupantes para a saúde animal, **existindo inclusivamente a crença de que a aplicação rotineira de anti-helmínticos (AH) de largo espectro** mitigou a sua transmissão e impacto sanitário público¹.

Atualmente circulam no mercado inúmeras apresentações comerciais destinadas à **prevenção de helmintoses** em animais de companhia, tendo em vista a sua administração periódica (no mínimo trimestralmente²). Porém, cada medicamento tem um espectro de ação AH distinto, pelo que urge conhecer-se com detalhe quais os parasitas abrangidos pelo fármaco escolhido. Adicionalmente, o recente aparecimento **de resistências a alguns AH**, reportado em diversas partes do globo, **impõe igualmente esse conhecimento, assim como a rotatividade dos princípios ativos em uso**, ao invés de uma troca de medicamentos, frequentemente com a mesma composição³.

Tendo em conta os AH atualmente comercializados em Portugal (*Tabela 1*), é possível classificar os princípios ativos presentes nas associações comerciais em três grupos principais: **cestocidas, nematocidas e endectocidas.**

Cestocidas

Os AH niclosamida, **praziquantel** e epsiprantel são moléculas estritamente cestocidas, atuando nos principais céstodes dos animais de companhia. A primeira, niclosamida, começou a ser divulgada em 1960, tendo a sua administração *per os* (PO) atividade contra *Taenia* spp. e fraca atuação contra *Dipylidium caninum* (*Figura 1*) e *E. granulosus*⁴. **Praziquantel (PRQ) surge em 1975, sendo o primeiro AH cestocida seguro e altamente eficaz.** Este último, pode ser administrado via oral ou parentérica (subcutâneo ou intramuscular) em cães e gatos, tendo grande atividade contra todos os estádios de *Taenia* spp., *D. caninum*, *Echinococcus*

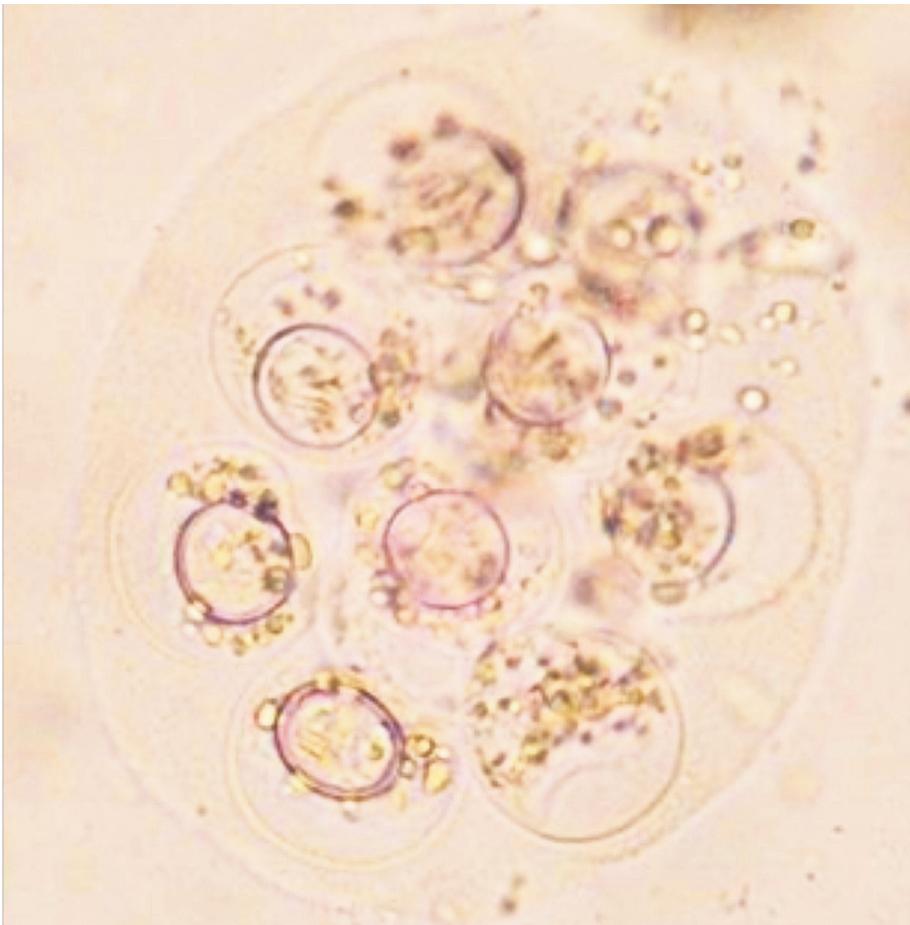


Figura 1. Cápsula ovígera de *Dipylidium caninum*.

spp. e *Mesocostoides* spp., bastando um único tratamento PO^{3,4,5}. É a molécula mais usada em anti-helmínticos, associada a moléculas nematocidas, constituindo assim a especialidade com estas características um AH de amplo espectro helminticida. Epsiprantel é uma molécula homóloga de PRQ, com o mesmo espectro, ação e semelhante posologia^{3,6} (Tabela 1).

Nematocidas

As moléculas com atuação em nemátodes de cães e gatos são essencialmente as tetrahidropirimidinas – pirantel e oxantel – e os benzimidazóis (BZ), a par de outras como o nitroscanato e, mais recentemente, o emodepside (Tabela 1).

Pirantel e Oxantel

Pirantel e oxantel atuam apenas no estágio adulto de ascarídeos (Figura 2) e ancilostomatídeos (Figura 3) relevantes do cão e do gato. A associação das duas moléculas aumenta o espectro para tricúridos como *Trichuris vulpis*. Verifica-se também um efeito sinergista na associação pirantel+febantel, com aumento de atividade contra adultos imaturos e *T. vulpis*. O sal de embonato de pirantel é a formulação mais usada, devido à baixa solubilidade do sal que permanece biodisponível a nível intestinal e consequentemente em contacto com o parasita⁵.

Cada anti-helmíntico tem um espectro de ação distinto, pelo que urge conhecer-se com detalhe quais os parasitas abrangidos pelo fármaco escolhido.

Benzimidazóis

Os benzimidazóis (BZ) representam uma grande classe de compostos AH de amplo espectro – nemátodes intestinais e pulmonares, alguns céstodes, tremátodes e protozoários – extensamente utilizados em várias espécies animais e em medicina humana². Os BZ têm alta eficácia contra nemátodes adultos e estádios imaturos, incluindo larvas latentes de *Ancylostoma* spp.⁶ São compostos poucos solúveis, administrados PO, lipofílicos, com grande distribuição plasmática, biotransformação hepática e eliminação nas fezes. Como o seu mecanismo de ação é



Figura 2. *Toxocara canis*, adulto, extremidade anterior.

limitado no tempo, no cão e gato (e humano) tal é ultrapassado repartindo a dose em várias administrações, durante 3-5 dias⁴. Nas últimas décadas desenvolveram-se diversos compostos benzimidazólicos, sendo os mais usados em animais de companhia: oxbendazol, mebendazol, febendazol, flubendazol e o pró-BZ febantel.

A molécula febendazol é de grande importância AH em cães e gatos, pois apresenta um grande espectro de atividade, incluindo a prevenção da transmissão transplacentária de *Toxocara canis*, do dia 40 de gestação ao 2.º dia pós-parto⁶. Tem indicação para ascarídeos, ancilostomatídeos e *Giardia* spp., embora esteja também descrita a sua aplicação off-label para nemátodes pulmonares, céstodes e tremátodes^{4,7}. Febantel, um pró-fármaco benzimidazólico, biotransformado nas moléculas ativas febendazol e oxfendazol, comportando por isso, as mesmas aplicações previamente descritas para o febendazol; a combinação praziquantel+pirantel+febantel é a mais representativa do mercado, refletindo-se frequentemente o espectro no nome comercial, com a designação “plus”^{7,8}.

Nitroscanato

Nitroscanato é um composto nitrofenólico com uso aprovado em cães, para ação em ascarídeos e ancilostomatídeos, *D. caninum*, *Taenia* spp. e outros como *Strongyloides stercoralis*, a 50 mg/Kg, e *E. granulosus*, a duas doses de 100 mg/Kg, com 48h de intervalo (não sendo assim o AH de eleição para este

último parasita). Em aproximadamente 10% dos casos há relatos de emese após administração oral, facto que é melhorado com a co-administração de ração alimentar⁷.

Emodepside

Emodepside é um composto ciclo-octadepsipéptido, semi-sintético, derivado do produto de fermentação do fungo *Mycelia sterilia*, publicado em 2001. É um novo anti-helmíntico, com um mecanismo de ação a nível neuromuscular diferente dos clássicos AH. Comercialmente aparece associado a PRQ, em spot-on para gatos (1,98% emodepside e 7,94% praziquantel), desde 2007, e em comprimidos para cães, desde 2009 (Profender®, Bayer). Esta apresentação abrange adultos e adultos imaturos de ascarídeos (e L3 e L4 de *T. canis*), ancilostomatídeos, adultos de *D. caninum* e *Taenia* spp., e em cães ainda *T. vulpis* e *Echinococcus* spp.⁹ Atualmente está também disponível em associação ao coccidicida toltrazuril, em suspensão oral (Procox®, Bayer), indicado para casos de suspeita ou evidência de infeção parasitária mista causada por nemátodes e coccídias (*Cyrtospora* spp.)⁷.

Outros Nematocidas

Para além dos citados, registam-se ainda outras moléculas dotadas de ação nematocida, como o levamisol e a piperazina. Atualmente, estas moléculas já não têm aplicação comercial em cães e gatos por terem sido ultrapassadas por AH mais seguros e eficazes.

Tabela 1. Apresentações comerciais dos anti-helmínticos disponíveis em Portugal para cães e gatos (de acordo com os respetivos resumos das características dos medicamentos – RCM^{7,8})*

Nome Comercial	Princípios ativos	Via	Dose mg/Kg	Césto-des		Nemátodes										Proto-zoá-rios	
				Cão (C), Gato (G)	Echinococcus spp. Taenia spp. Dipylidium caninum	Toxocara canis T. cati Toxascaris leonina Angiostrongylus caninum A. tubaeforme Urocinaria stanoecephala Trichouris vulpis Microfilarias D. immitis Nemátodes pulmonares	Giardia spp. Coccídias										
Advocate para cães® (Bayer)	Moxidectina+ Imidaclopride	SP	2,5 + 10	C		◆		•	◆		◆	•	◆				
Advocate para gatos® (Bayer)	Moxidectina+ Imidaclopride	SP	1 + 10	G		◆			◆				◆				
Caniquantel plus® (Esteve) Caniquantel plus XL® (Esteve)	Praziquantel+ Febendazol	PO	5 + 50	CG	• • •	◆		•	•		•	•				•	
Cazitel plus® (Chanelle)	PRQ+P+F	PO	5+5+15	C	• • •	◆		◆	•		•	•					
Cestem® (Ceva)	PRQ+P+F	PO	5+5+15	C	• • •	◆		◆	•		•	•					
Dolpac® (Vetoquinol)	Praziquantel+ Pirantel+ Oxantel	PO	5 + 5 + 20	C	• • •		•	•	•		•		•				
Dosalid® (Pfizer)	Epsiprantel+ Pirantel	PO	5,5 + 5	C	• • •		•	•	•	•	•		•				
Drontal® (Bayer)	Praziquantel+ Pirantel	PO	5 + 57,5	G	• • •			•	•		•						
Drontal plus® (Bayer) Drontal plus XL® (Bayer)	Praziquantel+ Pirantel+ Febantel (PRQ+P+F)	PO	5 + 14,4 + 15	C	• • •		•	•	◆		•		•			•	
Drontal puppy® (Bayer)	Pirantel+ Febantel	POS	14,4 + 15	C			•	•	•		•		•				
Duelmint® (Fatro)	Praziquantel+ Mebendazol	POG	5 + 20-40	CG	• • •		•	•	•		•	•					
Endogard plus® (Virbac)	PRQ+P+F	PO	5+5+15	C	• • •	◆		◆	•		•	•					
Exitel plus® (Chanelle)	PRQ+P+F	PO	5+5+15	C	• • •	◆		◆	•		•	•					
Flubeno® (Esteve)	Flubendazol	POG	22	CG	•		•	•	•	•	•	•					
Guardian® (Lilly)	Moxidectina	PO, SC	0,003-0,5	C					•		•		•				
Heartgard 30® (Merial)	Ivermectina	PO	0,006	C									•				
Heartgard 30 plus® (Merial)	Pirantel+ Ivermectina	PO	5 + 0,006	C			•	•	•		•						
Interceptor® (Novartis)	Milbemicina Oxima	PO	0,5	C			•	•	•		•	•	•				
Lopatul® (Novartis)	Nitroscanato	PO	50-100	C	• • •		•	•	•		•	•					
Milbemax® (Novartis)	Praziquantel+ Milbemicina Oxima	PO	5 + 0,5-2	CG	• • •		•	•	•	•	•	•	•	•			
Panacur® (MSD)	Febendazol	POG	50-75	CG	•		•	•	•	•	•	•				•	
Praziquan® (Ceva)	Praziquantel+ Pirantel+ Febendazol	PO	5 + 5 + 20	C	• • •		◆		◆	•		•		•			
Prazitel plus® (Chanelle)	PRQ+P+F	PO	5+5+15	C	• • •	◆		◆	•		•	•					
Procox® (Bayer)	Emodepside+ Toltrazuril	POS	0,45 + 9	C			◆		•		•	•				•	
Profender® (Bayer)	Praziquantel+ Emodepside	PO	5 + 1	C	• • •		◆		◆	◆		◆	◆				
Profender® (Bayer)	Praziquantel+ Emodepside	SP	12 + 3	G	• • •			◆	◆		◆						
Program plus® (Novartis)	Milbemicina Oxima+ Lufenuron	PO	0,5 + 10	C			•	•	•		•	•	•				
Quenzazole® (Chanelle)	Praziquantel+ Febendazol	PO	5 + 50	CG	• • •		◆		•	•		•	•			•	
Sentinel spectrum® (Novartis)	Praziquantel+ Milbemicina Oxima+ Lufenuron	PO	5 + 0,5-2 + 10		• • •		•	•	•	•	•	•	•	•			
Stronghold® (Pfizer)	Selamectina	SP	6	CG			•	•			•		•				
Strongid® (Pfizer)	Pirantel	POG	5-20	CG			•	•	•	•	•	•					
Telmin® (Esteve)	Mebendazol	POG	22	CG	• •		•	•	•	•	•	•	•				
Tenil vet® (Atral)	Praziquantel	PO	5-7,5	CG	• • •												
Vitaminthe® (Virbac)	Nicosamida+ Oxibendazol	POG	150 + 18,75	CG	•		•	•	•	•		•					
Zipryan® (Calier)	Praziquantel	PO	5-7,5	CG	• • •												
Zipryan plus® (Calier)	PRQ+P+F	PO	5+5+15	C	• • •	◆		◆	•		•	•					

* Os medicamentos citados podem também apresentar indicação para outras espécies-alvo e/ou outros parasitas não descritos na tabela, pelo que a presente tabela não substitui uma leitura detalhada de cada RCM. PO – per os; POG – gel, pasta oral; POS – suspensão oral; SP – Spot-on; SC – subcutâneo; PRQ+P+F – Praziquantel + Pirantel + Febantel; TP/TM – transmissão transplacentária/transmamária; • – espectro de atividade; ◆ – nemátodes adultos e imaturos e/ou estádios larvares.

Endectocidas: Lactonas Macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas (LM) são antibióticos macrólidos, produzidos por microrganismos do gênero *Streptomyces*, com presença (avermectinas) ou ausência (milbemicinas) de grupos sacárido. Estes fármacos, introduzidos nos anos 1980, constituem a classe química que nos últimos anos revolucionou o mercado antiparasitário; a sua popularidade deve-se à sua potência (eficazes a µg/Kg), largo espectro (contra ecto e endoparasitas, embora sem atividade contra trematódes e céstodes), excelente eficácia clínica e ainda, atividade persistente no organismo com capacidade para proteger contra reinfestações/reinfecções⁶. São substâncias lipofílicas, com grande volume de distribuição pelos tecidos e metabolização hepática mínima (ao contrário dos BZ), havendo maior difusão da molécula ao parasita. Deste modo se explica a sua atividade a nível tecidual em larvas de ascarídeos e ancilostomatídeos, refratárias ao tratamento com moléculas mais hidrossolúveis (pirantel). Podem verificar-se sinais de toxicidade no SNC (principalmente com ivermectina em altas doses), nomeadamente em raças de cães com reduzida ou nula atividade de glicoproteína-P (por exemplo, *Collies*), uma vez que esta proteína é a responsável pela eliminação de fármacos lipossolúveis a nível da barreira hematoencefálica e epitélio intestinal do vertebrado⁴.

Em animais de companhia está descrito o uso das avermectinas – ivermectina e selamectina – e das milbemicinas – milbemicina oxima e moxidectina – com aplicação importante na prevenção da dirofilariose, tendo as LM atividade contra as formas larvares infetantes (Tabela 1). Assim, em todas as apresentações comerciais que contêm estas moléculas é feita a advertência para a realização prévia de exames para rastreio da doença, uma vez que iniciado o tratamento com LM a presença de adultos pode ser ignorada pela amicrofilarémia resultante³. De igual modo, esta administração pode conduzir a reações de hipersensibilidade, nomeadamente ao choque anafilático, consequência da libertação em massa de antígenos após a morte das microfílias circulantes.

Ivermectina

Ivermectina foi a primeira a ser disponibilizada, em 1981. Atualmente salvaguarda-se a sua utilização em animais de companhia, sendo comercializada em baixas doses, em comprimidos mastigáveis com espectro estreito para a prevenção mensal da dirofilario-

se canina³. O seu uso é profilático, não indicado como microfilaricida em cães com grande carga microfilarémica circulante (assim como para outras LM), por conduzir a reações de hipersensibilidade. Esta última prática no entanto é habitual em clínica veterinária de modo *off-label*, por não ocasionar, ainda assim, tantos efeitos adversos como outros fármacos microfilaricidas (levamisol, dietilcarbamazina)¹¹.

É fundamental que os clínicos estejam sensibilizados para a realização de um controlo endoparasiticida dirigido às necessidades particulares de cada animal.

Selamectina

É a LM mais recente, sendo a única que, em apresentação isolada, tem aprovação para ecto e endoparasitas. Foi desenvolvida para garantir segurança aos animais sensíveis à ivermectina e para conferir espectro para *Ctenocephalides felis* (relativamente resistente a outras LM), com ação ovicida, larvicida e adulticida – ideal no controlo da dermatite alérgica à picada de pulga (DAPP)¹⁶. Em aplicação tópica (*spot-on*) mensal está indicado igualmente na prevenção de *D. immitis*, tratamento de *Sarcoptes scabiei* e *Otodectes cynotis* e piolhos mastigadores, *Toxocara* spp. no cão e gato, e *Ancylostoma tubaeforme* no gato⁷.

Milbemicina oxima

Milbemicina oxima em comprimidos (Interceptor®, Novartis) tem indicação em cães na prevenção da dirofilariose, tratamento de vermes intestinais, vermes pulmonares (*C. vulpis*) e cardio-pulmonares (*A. vasorum*); em ectoparasitas tem indicação para *Sarcoptes scabiei*, demodecose generalizada, e ácaros nasais (*Pneumonyssoides caninum*). Também se comercializa como AH para cães e gatos associado a PRQ com espectro cestocida, mas sem referência às suas propriedades ectoparasiticidas (Milbemax®, Novartis); essas são enfatizadas e reforçadas em associações com lufenuron, apresentando assim valência adicional no controlo do ciclo biológico de *Ctenocephalides* spp.⁷

Moxidectina

A apresentação tópica (*spot-on*) de moxidectina é, como as restantes LM, indicada para prevenção de dirofilariose bem como para o tratamento de infeções por nemátodes gastrintestinais tais como larvas L4, adultos imaturos e adultos de *Toxocara* spp., *Ancylostoma* spp. e *U. stenocephala* em cães e gatos; está também indicada no tratamento de adultos de *Toxascaris leonina*, *T. vulpis*, *A. vasorum* e *C. vulpis* no cão. A associação a imidaclopride a 10% na apresentação comercial Advocate® (Bayer) confere semelhante espectro de ação inseticida+acaricida já descrito para a selamectina⁷. No mercado encontra-se ainda moxidectina em comprimidos (mensal) ou como injetável subcutâneo para cães (Guardian comprimidos/SR®, Lilly), com intervalos de tratamento de 6 meses ou mesmo anuais⁸.



Figura 3. Ovo do tipo ancilostomatídeo.

Resistência a anti-helmínticos em animais de companhia

Durante as últimas décadas foram reportados diversos casos de resistência a grupos anti-helmínticos, nomeadamente a BZ e LM, em ruminantes, pequenos ruminantes e equinos. Já nos animais de companhia, o mesmo uso indiscriminado de AH não originou um problema tão expressivo, algo justificado em parte pelo facto do tratamento ser praticado a nível individual ou a pequenos grupos de animais. Deste modo, a emergência de uma população parasitária resistente dificilmente influencia a dinâmica de outra população parasitária animal, com a qual pouco ou nada contacta (contrariamente ao que acontece em grandes efetivos de animais de produção). No entanto, o uso abusivo e desregrado de AH pode ocorrer, em particular nos grupos de animais de companhia como canis, abrigos e instalações de criadores, devendo nestes casos ser aplicado um cuidado redobrado e uma constante monitorização¹.

Até ao momento, apenas foram reportadas resistências ao pirantel em infeções por *Ancylostoma caninum* e às LM em infeções por *D. immitis*^{10,11}. A resistência de *A. caninum* ao pirantel foi registada em 1987, confinada a certas regiões da Austrália, como a cidade de Brisbane. Têm sido verificadas resistências com pirantel tanto isolado, como em associações com oxantel e/ou PRQ (mantendo-se a eficácia com pirantel+febantel a 99%), demonstrando-se em estudos já de 2007 eficácia de 25,7% para isolados de *A. caninum* desta cidade⁹. Nos E.U.A., têm sido crescentes os relatos referentes a uma poten-

cial perda de eficácia das LM em diferentes aplicações contra *D. immitis*. A ineficácia observada justifica-se provavelmente pela instituição de AH em programas preventivos mensais durante todo o ano¹. Recentemente, foi demonstrada a capacidade de microfírias refratárias originarem L3 e L4 resistentes noutros cães, via vetores, destacando-se assim, a heritabilidade como mecanismo de resistência¹¹.

Conclusões

Tendo em conta a endemicidade, ubiquidade e potencial zoonótico de muitos parasitas intestinais “clássicos”, torna-se crucial contrariar a baixa visibilidade atualmente atribuída a estes parasitas, consciencializando a comunidade para os seus riscos e consequências. Estes parasitas têm aliás períodos de desenvolvimento curtos e de sobrevivência longa no meio ambiente que estão na base da transmissão de importantes sapro-zoonoses¹. Tanto nos animais de companhia como no Homem, são ainda subestimadas as formas larvares dos helmintes, capazes de desencadear alterações fisiopatológicas consideráveis, muitas vezes mais graves que as ocasionadas pelos vermes adultos, tornando-se necessário conhecer o espectro de ação de cada molécula AH, não só relativamente aos estádios adultos, mas também no que respeita às fases larvares¹².

A extensa listagem de moléculas e diversificada oferta de medicamentos antiparasitários atualmente disponíveis no mercado pode tornar a escolha do AH complexa. Por este motivo, é fundamental que os clínicos

estejam sensibilizados para a realização de um controlo endoparasiticida dirigido às necessidades particulares de cada animal. □

Referências Bibliográficas

1. Traversa, D. (2012). Pet roundworms and hookworms: a continuing need for global worming. *Parasites & Vectors*, 2012, 5:91.
2. European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (ESCCAP) (2010). ESCCAP Guideline 1 – Worm control in dogs and cats (2nd ed.).
3. Lynn, R.C. (2009). Antiparasitic drugs. In D.D. Bowman, Georgis' Parasitology for veterinarians. (9th ed.). (pp.254-294). Missouri: Saunders-Elsevier.
4. Page, S.W. (2008). Antiparasitic drugs. In J.E. Maddison, S.W. Page & D.B. Church, Small animal clinical pharmacology (2nd ed.). (pp.198-260). Philadelphia: Saunders-Elsevier.
5. Lanusse, C.E., Vinkel, G.L., Alvarez, L.I. (2009). Anticestodal and antitrematodal drugs. In J.E. Riviere & M.G. Papich (Ed.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (9th ed.). (pp.1095-1118). Iowa: Willey-Blackwell.
6. Sanchez Bruni, S.F., Jones, D.G., Mckellar, Q.A. (2006). Pharmacological approaches towards rationalizing the use of endoparasitic drugs in small animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29;6:443-457.
7. Associação Portuguesa da Indústria Farmacéutica (Apifarma) (2013). Simposium Veterinário Apifarma [versão digital]. Disponível em: <http://www.apifarma.pt/simposiumvet/Paginas/default.aspx>
8. Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) (2013). Medicamentos veterinários (farmacológicos/imunológicos). Disponível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=17171&cboui=17171>
9. Epe, C., Kaminsky, R. (2013). New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine. *Trends in Parasitology*, 29;3.
10. Kopp, S.R., Kotze, A.C., McCarthy, J.S., Traub, R.J., Coleman, G.T. (2008). Pyrantel in small animal medicine: 30 years on. *The Veterinary Journal*, 178;177-184.
11. Bowman, D.D. (2012). Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasites & Vectors*, 5;138.
12. Alho, A.M., Seixas, R., Rafael, T., Madeira de Carvalho, L. (2010). Formas larvares dos helmintas: o elo mais forte na desparasitação do cão e do gato. *Veterinary Medicine, Setembro/Outubro*, Vol. 12, Nº 71, pp. 33-46.

