

ATIVIDADE ANTI-HELMÍNTICA DO CAMBENDAZOLE, MEBENDAZOLE E PARBENDAZOLE, EM UMA ESTIRPE DE *Haemonchus contortus* RESISTENTE AO THIABENDAZOLE, EM OVINOS*

Anthelmintic Activity of Cambendazole, Mebendazole, and Parbendazole Against a Thiabendazole-Resistant Strain of *Haemonchus contortus* in Sheep

Sergio Fauque Benevenga** e Marco Aurélio M. Santiago**

RESUMO

Em ovinos livres de vermes e experimentalmente infestados com cinco mil larvas de *Haemonchus contortus* resistente ao thiabendazole (estirpe Uruguaiana), foi realizado um teste comparativo da atividade anti-helmíntica: 1) do cambendazole na dose de 20 mg/kg; 2) do mebendazole na dose de 12,5 mg/kg e 3) do parbendazole na dose de 15 mg/kg. Este teste foi relacionado com um grupo tratado com thiabendazole na dose de 44 mg/kg e com um grupo controle

Nas doses empregadas, os resultados obtidos demonstraram que: 1) o cambendazole, o mebendazole e o parbendazole apresentaram, respectivamente, 63,9, 76,0 e 95,4% de eficácia na estirpe Uruguaiana. Consequentemente ela é resistente ao cambendazole e ao mebendazole. 2) O thiabendazole, embora sem atividade anti-helmíntica sobre a estirpe Uruguaiana, demonstrou uma ação inibidora e esterilizante na oviposição. O parbendazole e o mebendazole demonstraram somente ação esterilizante. O cambendazole não demonstrou nenhuma dessas ações.

SUMMARY

Parasite free lambs were experimentally infected with 5.000 thiabendazole resistant *Haemonchus contortus* larvae (Uruguaiana strain). Subsequently, a controlled test of the anthelmintic activity on three groups of the animals were carried out using three

* Parte de uma tese apresentada pelo primeiro autor para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária, na Universidade Federal de Santa Maria. Trabalho Financiado pela Pró-Reitoria de Ensino e Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria.

** Professores Adjuntos do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

drugs: 1) cambendazole at 20 mg/kg; 2) mebendazole at 12,5 mg/kg; 3) parbendazole at 15 mg/kg. Concomitantly, a fourth group of sheep was treated with thiabendazole at 44 mg/kg and a fifth group was untreated; both these groups were used as control.

The experimentation does permit to draw two conclusions. They are: first - on adults worms - cambendazole, mebendazole and parbendazole presented 63,9, 76,0 and 95,4%, respectively, of efficacy. Consequently there was resistance against cambendazole and mebendazole.

Second - On worm's eggs - although thiabendazole has no anthelmintic activity against the adults worms of this strain, it inhibits the oviposition and sterilizes the eggs; the parbendazole and mebendazole only sterilized the worm's eggs; but cambendazole does not present any action on the oviposition and no sterilization of the worm's eggs to.

INTRODUÇÃO

Os helmintos parasitas dos ovinos, de grande ação patogênica são vários, dentre estes destaca-se o *Haemonchus contortus*, Rudolphi, 1803. Helminto de oviposição elevada, rápido desenvolvimento e características peculiares SANTIAGO (31), ocorre em níveis patogênicos principalmente nos meses do verão e outono. Ocasionalmente, pode apresentar surtos em julho e agosto, SANTIAGO et alii (32).

O controle da hemoncose é baseado, principalmente, na utilização de anti-helmínticos, pois as formas adultas de *H. contortus* são sensíveis, praticamente, a todos os anti-helmínticos utilizados para ruminantes. Entretanto, verificou-se que populações de *H. contortus* podiam conter estirpes que se tornavam resistentes a certos medicamentos. Este fenômeno foi demonstrado há vinte anos, quando os animais eram tratados com fenotiazina. As primeiras referências sobre resistência desenvolvida por este helminto foram feitas por DRUDGE et alii (13, 14, 15) e subsequentemente por BENNETT & TODD (2, 3, 4, 5), SILANGWA & TODD (35, 36) e COLGLAZIER et alii (8).

Em 1962 foi introduzido, como anti-helmíntico, no mercado do Rio Grande do Sul, o thibenzole (GONÇALVES, 19). Este medicamento, inicialmente, apresentou uma eficácia de 100% em formas adultas de *H. contortus* (GONÇALVES & GUTIERRES, 20). Entretanto SANTOS & FRANCO (33) e SANTOS & GONÇALVES (34), em ovinos do município de Uruguaiana, verificaram o aparecimento de *H. contortus* resistentes ao thiabendazole, tal como ocorria nos Estados Unidos e Austrália (CONWAY, 12; Smeal et alii, 37).

Recentemente, COLGLAZIER et alii (10, 11), nos Estados Unidos e BERGER (7), na África do Sul, verificaram que estirpes de *H. contortus* resistentes ao thiabendazole podem também apresentar resistência cruzada a outros anti-helmínticos derivados dos benzimidazóis.

No Rio Grande do Sul, sabe-se da existência de estirpes de *H. contortus* resistentes ao thiabendazole, porém se desconhece o comportamento destas estirpes frente ao cambendazole, mebendazole e parabendazole. A verificação da atividade anti-helmíntica desses derivados em uma estirpe de *H. contortus* resistentes ao thiabendazole e as implicações que possam ocorrer na oviposição dos parasitas e ou na esterilização dos ovos são objetivos do presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Vinte e cinco ovinos da raça Corriedalle de ambos os sexos e com aproximadamente 18 meses de idade foram mantidos em estábulos com piso ripado e elevado do chão, alimentados com alfafa fenada, ração balanceada e água. Cinco medicações de 8 mg/kg de levamisole, em intervalos de sete dias, foram aplicadas a cada ovino para deixá-los livre de vermes.

Cinco mil larvas infestantes de *H. contortus* resistentes, da estirpe Uruguaiana foram inoculadas em cada ovino. Posteriormente os animais foram divididos, ao acaso, em cinco grupos iguais. Trinta dias após a inoculação, quando a média de o.p.g. se estabilizou, os ovinos de cada grupo recebeu, respectivamente, 44 mg/kg de thiabendazole*, 20 mg/kg de cambendazole**, 15 mg/kg de parabendazole*** e 12,5 mg/kg de mebendazole****. Um grupo não medicado serviu de controle, sendo sacrificado no dia da medicação dos outros grupos. O abomaso foi separado, aberto, lavado, o conteúdo recolhido, os helmintos coletados e contados. Após a mucosa do abomaso foi submetida a digestão artificial durante duas horas, em solução de ácido clorídrico a 3% aquecida a 40°C. O material obtido foi conservado em formol acético de Railliet et Henry para ser examinado posteriormente na busca de formas imaturas.

A dose de cada um dos produtos administrados foi a que os fabricantes indicam, com exceção do mebendazole que foi usado conforme

* Thiabendazole - Marca Registrada Merck Sharp & Dohme.

** Bonlan - Marca Registrada Merck Sharp & Dohme.

*** Curegust - Marca Registrada Squibb Indústria Química.

**** Mebendazole - Johnson & Johnson do Brasil.

indicação de R.K.Reinecke (Comunicação Pessoal).

Seis horas após a medicação e em períodos subsequentes de seis horas, as fezes dos ovinos de cada grupo eram coletadas individualmente e submetidas a exames de fezes pelas técnicas de McMaster (GORDON & WHITLOCK, 21) e de Willis Mollay. De cada uma das amostras utilizadas para contagem de o.p.g., eram separadas três gramas de fezes para cultura e extração de larvas pela técnica de ROBERTS & O'SULLIVAN (29). Destas larvas, após padronização do volume em 100 ml de água e homogeneização, era retirada uma alíquota de 10% de cada amostra e contadas. Nove dias após o tratamento todos os animais foram sacrificados. O abomaso foi separado, aberto e lavado. O conteúdo foi recolhido, os helmintos coletados e contados, sendo calculada a média de cada grupo.

O delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado com cinco repetições. A análise estatística empregada foi a análise da variância com os dados transformados em $X' = \log x$, submetidos ao teste F. Diferenças significativas entre as médias dos tratamentos foram comparadas pelos testes de Dunnett e de Duncan (STEEL & TORRIE, 39).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nenhuma forma imatura de *H. contortus* foi encontrada na mucosa do abomaso dos ovinos do grupo controle, pelo método da digestão artificial.

A utilização exclusiva da estirpe Uruguaiana de *H. contortus* resistente ao thiabendazole explica certas discordâncias dos resultados obtidos na remoção dos helmintos em relação aos trabalhos consultados. Assim, a atividade anti-helmíntica do cambendazole a 20 mg/kg, do mebendazole a 12,5 mg/kg e do parbendazole a 15 mg/kg em relação ao thiabendazole a 44 mg/kg e a um grupo controle, foi respectivamente, de 63,9, 76,0 e 95,4% (Tabela 1).

A análise estatística mostrou que não houve diferença significativa na média dos helmintos recolhidos nas necrópsias do grupo tratado com thiabendazole com a do grupo controle. Porém, houve diferença significativa entre os grupos tratados com cambendazole, mebendazole e parbendazole em relação ao grupo tratado com thiabendazole. Também, mostrou uma diferença significativa do grupo tratado com parbendazole em relação aos grupos tratados com cambendazole e mebendazole. Mas, também, mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos tratados com cambendazole e mebendazole (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação anti-helmíntica do cambendazole, mebendazole e parbendazole em *Haemonchus contortus* resistente ao thiabendazole (estirpe Uruguiana).

GRUPOS	DOSE (mg/kg)	Nº DE HELMINTOS		REDUÇÃO (%)
		Amplitude	Média	
Controle		4.654 - 2.176	3.730 a	-
Thiabendazole	44	6.634 - 3.498	4.468 a	0
Cambendazole	20	2.712 - 369	1.346 b	63,9
Mebendazole	12,5	1.897 - 58	892 b	76,0
Parbendazole	15	327 - 63	170 c	95,4
F			14,27**	

CV = 12,47%

** (P<0,01)

a,b,c = Médias seguidas de letras diferentes são significativamente diferentes (P<0,01).

Esses resultados são similares aos obtidos por COLGLAZIER et alii (9), THEODORIDES et alii (40), COLGLAZIER et alii (10), KATES et alii (22), COLGLAZIER et alii (11) e BERGER (7). Apesar de apresentarem similaridade, os resultados não coincidem plenamente por que cada estirpe de *H. contortus* tem a peculiaridade de reagir de maneira diferente frente aos medicamentos e, também, porque as doses aqui empregadas diferem das doses empregadas nos outros países. THEODORIDES et alii (40) mostraram a maneira como reagiram cinco estirpes de *H. contortus* resistentes ao thiabendazole quando tratadas com 40 mg/kg de parbendazole e 100 mg/kg de thiabendazole.

Nos exames de fezes efetuados de seis em seis horas após a medição observamos a inibição e a redução da oviposição dos helmintos. Estas observações mostram que no grupo tratado com thiabendazole a redução começou 12 horas após a medicação e se manteve baixa até 66 horas, quando começou a elevar-se (Figura 1). Para os grupos tratados com mebendazole e cambendazole não houve redução total no número de o.p.g., mas sim um declínio que se iniciou 18 horas após a medicação e se manteve em nível baixo até às 60 horas (Figuras 2 e 4), e com os tratados com parbendazole este nível baixo se prorrogou até às 102 horas (Figura 3). O tempo de redução encontrado na oviposição dos helmintos coincide com o verificado por SOUTHCOTT (38), BECK et alii (1), PINHEIRO (26), EGERTON (16), FABRELLO (18) e BENZ (6).

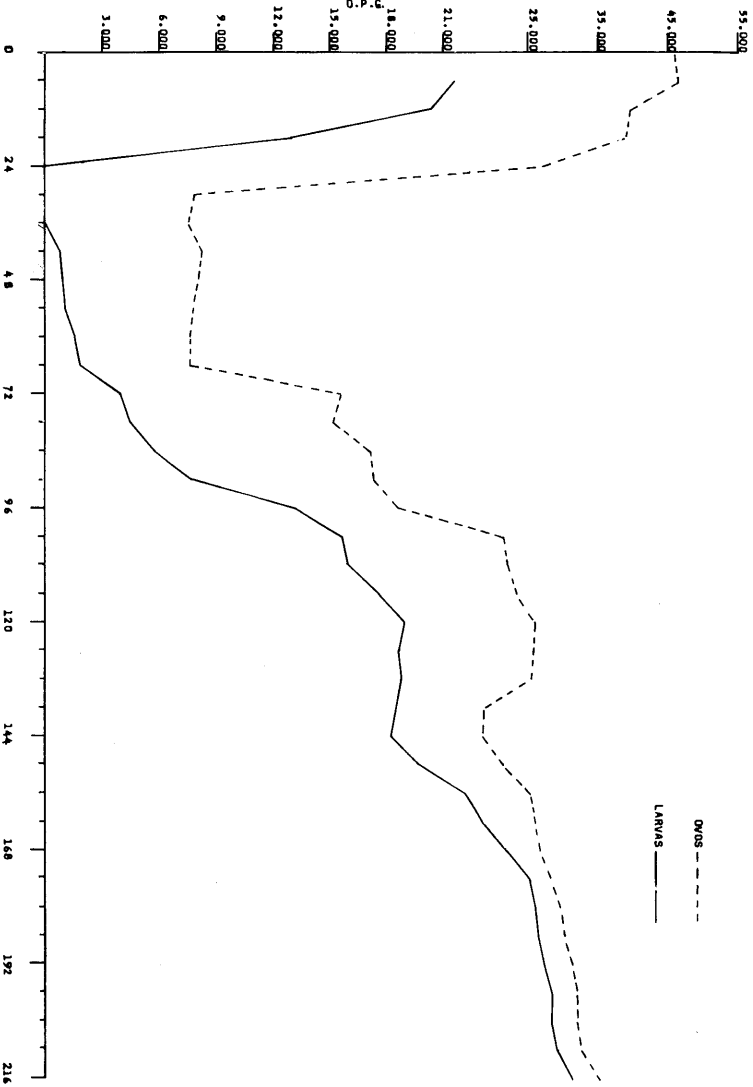


Figura 1. Resultado das contagens de o.p.j. e de larvas de *Haemaphysalis concoloris* resistentes ao chlabendazole, efetuadas em fezes de ovinos de 6 em 6 horas após a administração de chlabendazole.

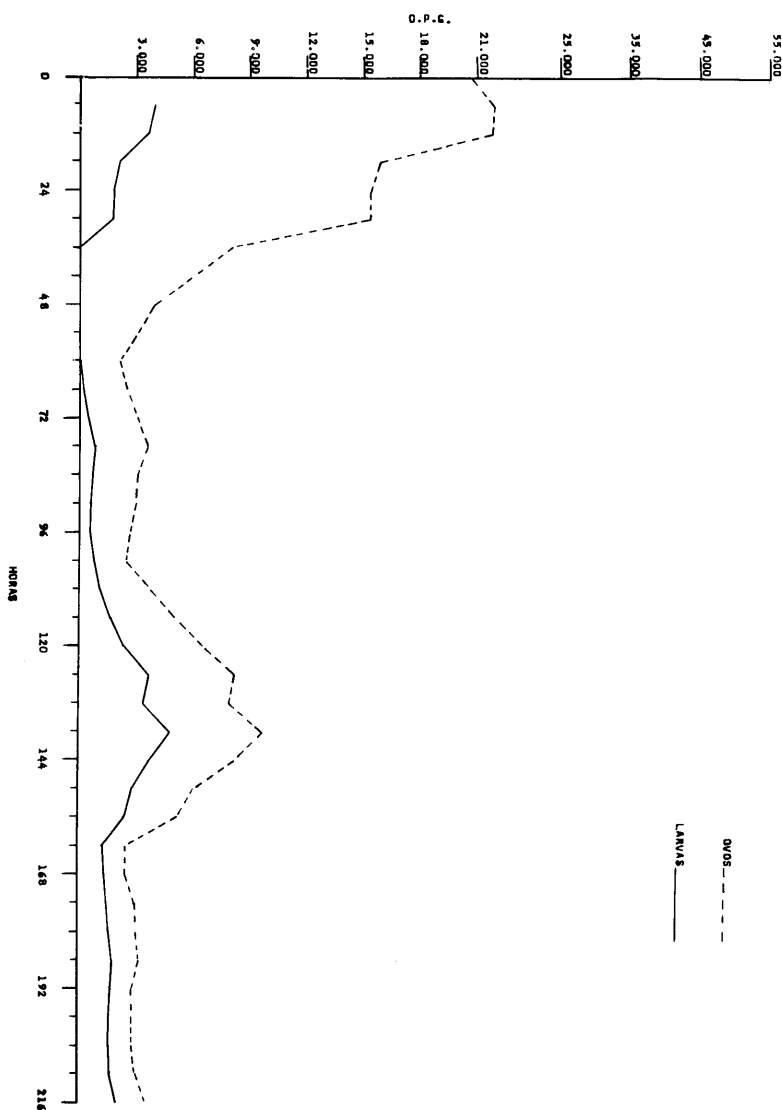


Figura 2. Resultado das contagens de O.P.T. e de larvas de *Haemaphysalis contorta* resistentes ao thiabendazole, efetuadas em fezes de ovinos de 6 em 6 horas após a administração de mebendazole.

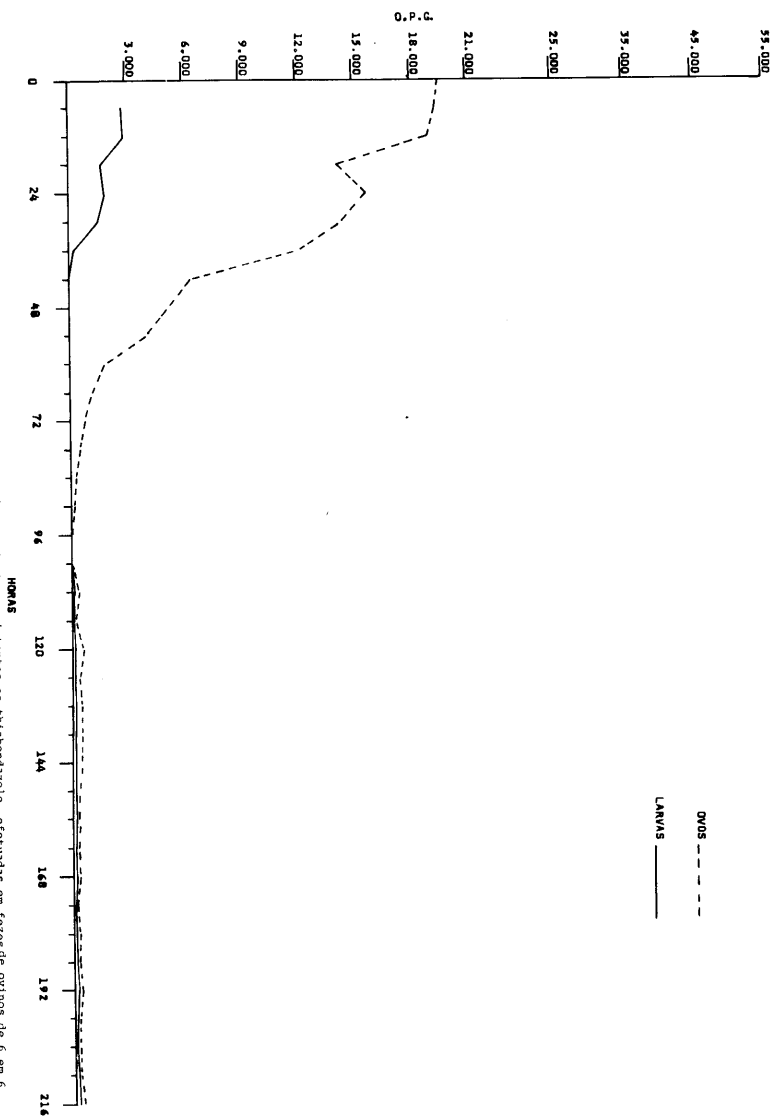


Figura 3. Resultado das contagens de O.P.F. e de larvas de *Haemonchus contortus* resistentes ao thiabendazole, efetuadas em fêmeas de ovinos de 6 em 6 horas após a administração de parbendazole.

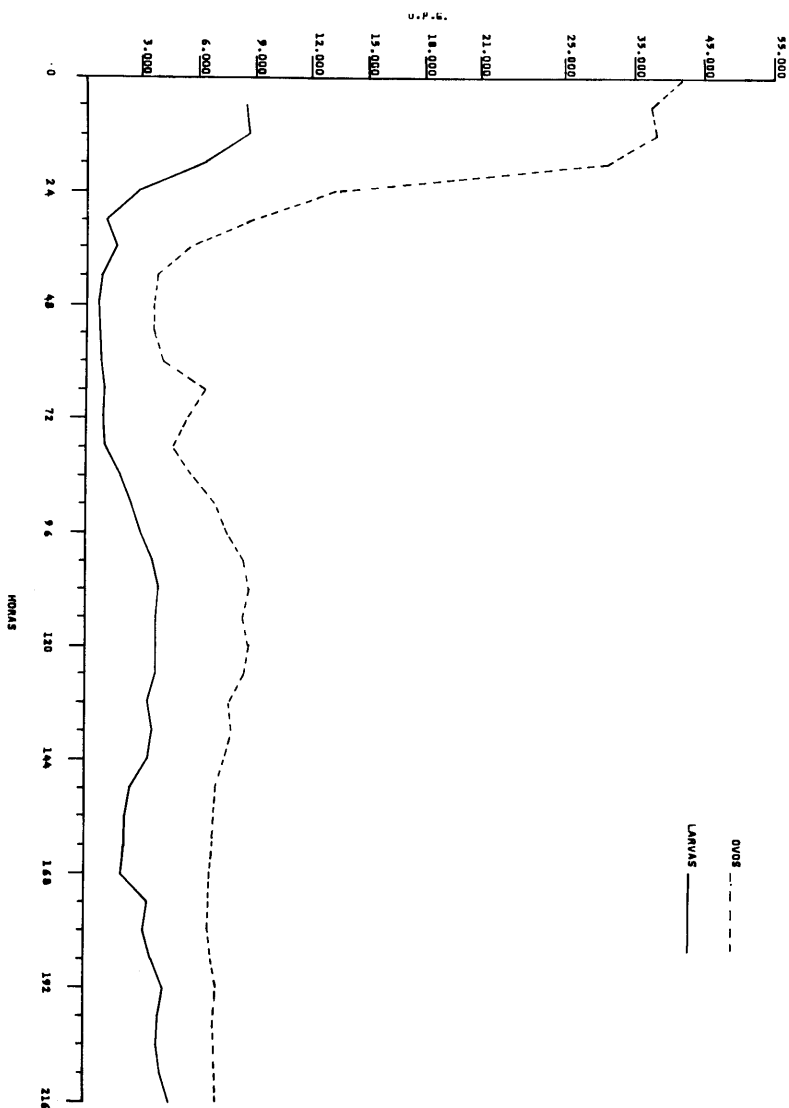


Figura 4. Resultado das contagens de o.p.j. e de larvas de *Maezonus confusus* resistentes ao clatendazole, efetuadas em fozes de ovários de 6 em 6 horas após a administração de clatendazole.

A contagem das larvas do grupo tratado com thiabendazole mostrou um declínio após 12 horas de tratamento, chegando a negatividade de 24 horas depois e assim permanecendo até às 36 horas (Figura 1). Com o mebendazole as contagens se tornaram negativas a partir das 36 horas e se mantiveram até 60 horas após o tratamento (Figura 2). No grupo tratado com parbendazole a negatividade das culturas se verificou 42 horas após o tratamento e se prorrogou até 78 horas (Figura 3). Enquanto isso as contagens de larvas do grupo tratado com cambendazole não chegaram a negatividade em nenhum momento (Figura 4). Este resultado não coincide com os obtidos por BENZ (6) que, trabalhando com cambendazole, em bovinos, conseguiu culturas negativas a partir das 48 horas.

Correlacionando os resultados obtidos nas necrópsias, nas contagens de o.p.g. e culturas de larvas, verifica-se que: 1) no grupo tratado com thiabendazole houve uma inibição da oviposição dos helmintos, a qual se tornou patente 36 horas, voltando a normalidade gradativamente. Neste grupo a esterilização total de ovos ocorreu 24 horas após a medicação, com uma duração de 12 horas, desaparecendo, também, de forma gradativa (Figura 1). 2) Nos animais medicados com mebendazole a redução de o.p.g. verificada 36 horas após a medicação foi provocada, provavelmente, pela eliminação parcial dos helmintos, porém observou-se uma esterilização total de ovos a partir deste momento, se estendendo por 24 horas (Figura 2). 3) No grupo do parbendazole a redução de o.p.g., também, foi devido a expulsão dos helmintos, mas houve esterilização total dos ovos a partir das 42 horas após o tratamento (Figura 3). 4) Nos animais tratados com cambendazole houve unicamente redução de o.p.g., e isto devido a diminuição da população de helmintos. Neste grupo não houve esterilização de ovos, pois as coproculturas, quando examinadas, sempre se apresentaram positivas (Figura 4).

O fator resistência ou adaptação de um parasita a determinados anti-helmínticos se processa de forma lenta e progressiva. Assim CONWAY (12), SMEAL et alii (37) e PARTOSOEDJONO et alii (25) verificaram que populações de *H. contortus* inicialmente sensíveis a dose de 50 mg/kg de thiabendazole, posteriormente, só o eram a doses maiores.

No Rio Grande do Sul o processo de resistência, deve ter sido acelerado pela inversão da metodologia que normalmente deve ser utilizada. De acordo com THEODORIDES et alii (40) as medicações inadequadas contribuem muito para a seleção de estirpes de *H. contortus* resistentes aos benzimidazóis.

Inicialmente, no Rio Grande do Sul, foi recomendada a utilização do thiabendazole na dose de 100 mg/kg (GONÇALVES, 19) mas o pro

duto só foi colocado no mercado a 50 mg/kg, e assim utilizado muitas vezes com repetições praticamente mensais.

Posteriormente, a dose do thiabendazole foi modificada para 44 mg/kg (SANTOS & FRANCO, 33; GONÇALVES & GUTIERRES, 20).

O aparecimento da resistência cruzada de *H. contortus* resistentes ao thiabendazole a outros derivados dos benzimidazóis, atualmente, muito empregados como anti-helmínticos, levou os pesquisadores a um estudo mais aprofundado do problema. Assim surgiram os trabalhos de PRICHARD (27, 28), MARLIN & CAMACHO (24) e ROMANOWSKI et alii (30) que cada um a seu tempo mostrou o importante papel da fumarato redutase na biologia do *H. contortus*. Concomitantemente mostraram a ação inibidora que o thiabendazole e o cambendazole exerciam sobre a fumarato redutase das estirpes sensíveis e resistentes, e concluíram que o thiabendazole não inibe a fumarato redutase das estirpes resistentes, e que o cambendazole além de inibir a fumarato redutase de ambas as estirpes é mais inibidor que o thiabendazole.

A possível ocorrência de resistência cruzada aos anti-helmínticos utilizados, observou-se na pouca susceptibilidade apresentada pelos *Haemonchus* da estirpe Uruguaiana ao cambendazole, pois este removeu apenas 63,9% desses helmintos. Resultado que comprova a provável resistência da estirpe a este anti-helmíntico, pois BERGER (7) verificando a atividade do cambendazole na dose de 20 mg/kg, mesma dose aqui empregada, em populações de *H. contortus* sensíveis encontrou uma remoção maior que 99,0%, e EGERTON & CAMPBELL (17) também encontraram uma eficácia em torno de 95,0% numa população de *H. contortus* sensíveis.

Esta estirpe mostrou pouca susceptibilidade, também, ao mebendazole onde uma dose de 12,5 mg/kg removeu apenas 76,0% dos helmintos, enquanto BERGER (7) conseguiu uma eficácia de 100% em *H. contortus* sensíveis.

A remoção de 95,4% dos *H. contortus* da estirpe Uruguaiana pela parbendazole mostra que esta é bastante sensível ao medicamento. Este resultado coincide com os obtidos por LYONS et alii (23) e BERGER (7) que verificaram a atividade anti-helmíntica do parbendazole a 15 e 30 mg/kg, com uma remoção em torno de 99,0% em populações de *H. contortus* sensíveis.

CONCLUSÕES

Em face dos resultados obtidos, pode-se apresentar as seguintes conclusões:

1. A estirpe de *Haemonchus contortus* resistente ao thiabendazole (estirpe Uruguaiana) apresenta-se sensível ao parbendazole na do

se de 15 mg/kg.

2. A dose de 44 mg/kg de thiabendazole, na estirpe Uruguaiana apresenta uma ação inibidora parcial na oviposição e uma ação esterilizante total sobre o desenvolvimento dos ovos.

3. O cambendazole na dose de 20 mg/kg e o mebendazole na dose de 12,5 mg/kg não tem boa capacidade de eliminação nessa estirpe.

4. O parbendazole e o mebendazole possuem efeito esterilizante sobre os ovos dos helmintos dessa estirpe, enquanto o cambendazole não apresenta este efeito.

LITERATURA CITADA

1. BECK, A.H.; SANTIAGO, M.A.M.; HOFFMAN, W.; GRAU, D. - Redução e esterilização de ovos de helmintos em ovinos tratados com anti-helmínticos. Rev. Med. Vet., 2:113-120, 1966.
2. BENNETT, D.G. & TODD, A.C. - Efficiency of phenothiazine of varying purity and particle size against a phenothiazine resistant strain of *Haemonchus contortus*. Am. J. Vet. Res., 25:450-455, 1964a.
3. BENNETT, D.G. & TODD, A.C. - Difference in the susceptibility of two populations of *Haemonchus contortus* to phenothiazine of varying purity and particle size. Am. J. Vet. Res., 25:456-460, 1964b.
4. BENNETT, D.G. & TODD, A.C. - Reactions of two populations of *Haemonchus contortus* to continual low dosages of phenothiazine of varying purity and particle size in sheep. Am. J. Vet. Res., 26:1261-1266, 1965.
5. BENNETT, D.G. & TODD, A.C. - Susceptibility of the offspring of *Haemonchus contortus* surviving low-level phenothiazine treatment to single doses of phenothiazine and thiabendazole. Am. J. Vet. Res., 27:136-139, 1966.
6. BENZ, G.W. - Anthelmintic activities of cambendazole in calves: Effect on nematode morphogenesis from ova to the infective larval stage. J. Parasitol., 59:166-168, 1973.
7. BERGER, J. - The resistance of a field strain of *Haemonchus contortus* to five benzimidazole anthelmintics in current use. J. S. Afr. Vet. Ass., 46:369-372, 1975.
8. COLGLAZIER, M.L.; ENZIE, F.D.; LEHMAN, R.P. - Strain variation in the response of *Haemonchus contortus* in sheep and goats given phenothiazine: Efficacy of N.F. and purified products on pure parasitic infections. Am. J. Vet. Res., 28:1711-1722, 1967.

9. COLGLAZIER, M.L.; KATES, K.C.; ENZIE, F.D. - Comparative response of two ovine isolates of *Haemonchus contortus* to thiabendazole. *J. Parasitol.*, 56:768-772, 1970.
10. COLGLAZIER, M.L.; KATES, K.C.; ENZIE, F.D. - Acitivity of cambendazole and morantel tartrate against two species of *Trichostrongylus* and two thiabendazole-resistant of *Haemonchus contortus* in sheep. *Proc. Helm. Soc. Was.*, 39:28-32, 1972.
11. COLGLAZIER, M.L.; KATES, K.C.; ENZIE, F.D. - Cross-resistance to other anthelmintics in an experimentally produced cambendazole-resistant strain of *Haemonchus contortus*. *J. Parasitol.*, 61:778-779, 1975.
12. CONWAY, D.P. - Variance in the effectiveness of thiabendazole against *Haemonchus contortus* in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 24:844-845, 1964.
13. DRUDGE, J.H.; LELAND, S.E.; WYANT, Z.N. - Strain variation of sheep nematodes to the action of phenothiazine. I. Studies of mixed infections in experimental animals. *Am. J. Vet. Res.*, 18:133-141, 1957a.
14. DRUDGE, J.H.; LELAND, S.E.; WYANT, Z.N. - Strain variation of sheep nematodes to the action of phenothiazine. II. Studies on pure infection of *Haemonchus contortus*. *Am. J. Vet. Res.*, 18:317-325, 1957b.
15. DRUDGE, J.H.; LELAND, S.E.; WYANT, Z.N.; ELAN, G.W.; HUTZLER, L.B. - Strain variation in the response of sheep nematodes to the action of phenothiazine. IV. Efficacy of single therapeutic doses for the removal of *Haemonchus contortus*. *Am. J. Vet. Res.*, 20:670-676, 1959.
16. EGERTON, J.R. - The ovicidal and larvicidal effect of thiabendazole on various helminths species. *Texas Rep. Biol. Med.*, 27:561-580, 1969.
17. EGERTON, J.R. & CAMPBELL, W.C. - The efficacy of 5-isopropoxy-carbonylamino-2-(4-thiazolyl) benzimidazole against helminth of sheep. *Res. Vet. Sci.*, 11:193-195, 1970.
18. FABRELLO, N.R. - Efficacia antihelmintica y efecto ovicida de mebendazole em equinos infestados naturalmente com *Strangylus* sp.. *Gaceta Veterinaria*, 35:587-591, 1973.
19. GONÇALVES, P.C. - Thiabendazole, novo anti-helmíntico para ovinos. *Rev. Fac. Agron. Vet.*, 5:213-224, 1962.
20. GONÇALVES, P.C. & GUTIERRES, V.C. - Ação anti-helmíntica do thiabendazole (Thibenzole*), nas doses de 44 e 66 mg/kg em populações de *Haemonchus* sensível parasita de ovinos. In: CONF. SOC. VET. RIO GRANDE DO SUL, VII, Porto Alegre,

- RS. 1968. *Anais...*, p.53-54.
21. GORDON, H. McL. & WHITLOCK, H.V. - A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *J.C.S.I.R.O.*, 12/13: 50-52, 1939/40.
 22. KATES, K.C.; COLGLAZIER, M.L.; ENZIE, F.D. - Experimental development of a cambendazole-resistant of *Haemonchus contortus* in sheep. *J. Parasitol.*, 59:169-174, 1973.
 23. LYONS, E.T.; DRUDGE, J.H.; TOLLIVER, S.C. - Controlled test of parbendazole and thiabendazole against natural infections of gastrointestinal helminths of lambs. *Am. J. Vet. Res.*, 35:1065-1070, 1974.
 24. MALKIN, M.F. & CAMACHO, R.M. - The effect of thiabendazole on fumarate reductase from thiabendazole-resistant and sensitive *Haemonchus contortus*. *J. Parasitol.*, 58:845-846, 1973.
 25. PARTOSOEDJONO, S.; DRUDGE, J.H.; LYONS, E.T.; KNAPP, F.W. - Evaluation of naphthalophos against *Oestrus ovis* and a thiabendazole-tolerant strain of *Haemonchus contortus* in lambs. *Am. J. Vet. Res.*, 30:81-83, 1969.
 26. PINHEIRO, A.C. - Esterilização de ovos de helmintos em bovinos tratados com anti-helmínticos de largo espectro. In: CONF. SOC. VET. RIO GRANDE DO SUL, VIII, Porto Alegre, RS. 1969. *Anais...*, p.265-269.
 27. PRICHARD, R.K. - Mode of action of the anthelmintic thiabendazole in *Haemonchus contortus*. *Nature*, 228:684-685, 1970.
 28. PRICHARD, R.K. - The fumarate reductase reaction of *Haemonchus contortus* and the mode of action of some anthelmintics. *Int. J. Parasitol.*, 3:409-417, 1973.
 29. ROBERTS, F.H.S. & O'SULLIVAN, P.J. - Methods for egg counts and larval cultures for strongyles infesting the gastrointestinal tract of cattle. *Aust. J. Agric. Res.*, 1:99-102, 1950.
 30. ROMANOWSKI, R.D.; RHOADS, M.L.; COLGLAZIER, M.L.; KATES, K. C. - Effect of cambendazole, thiabendazole and levamisole on fumarate reductase in cambendazole-resistant and sensitive strain of *Haemonchus contortus*. *J. Parasitol.*, 61: 777-778, 1975.
 31. SANTIAGO, M.A.M. - *Haemonchus Cobb 1898* (Nematoda:Trichostrongylidae). Contribuição ao estudo da morfologia, biologia e distribuição geográfica das espécies parasitas de ovinos e bovinos, no Rio Grande do Sul. Santa Maria, Fac. Vet., Universidade Federal de Santa Maria, 1968. 71p. (Tese de Livre-Docência).

32. SANTIAGO, M.A.M.; BENEVENGA, S.; COSTA, U.C. - Epidemiologia e controle da helmintose ovina no município de Itaqui, RS, Pesq. Agropec. Bras., Sér. Vet., 11:1-7, 1976.
33. SANTOS, V.T. & FRANCO, E.G. - O aparecimento de *Haemonchus* resistente ao radical benzimidazole em Uruguaiana. In: CONGRESSO LATINOAMERICANO DE PARASITOLOGIA, I, Santiago, Chile, 1967. *Resumo...*, Santiago, Chile, Federation Latinoamericana de Parasitólogos, 1967, p.105.
34. SANTOS, V.T. & GONÇALVES, P.C. - Verificação de estirpes de *Haemonchus contortus* resistente ao thiabendazole no Rio Grande do Sul (Brasil). *Rev. Fac. Agron. Vet.*, 9:201-211, 1967/68.
35. SILANGWA, S.M. & TODD, A.C. - Effect of low-level 2- μ to 3- μ purified phenothiazine on immature worms of a phenothiazine-resistant isolate of *Haemonchus contortus*, Kentucky strain B. *Am. J. Vet. Res.*, 25:914-917, 1964.
36. SILANGWA, S.M. & TODD, A.C. - Studies on evaluation of low-level administration of phenothiazine in selection of drug-resistant *Haemonchus contortus*. *J. Parasitol.*, 52:141-145, 1966.
37. SMEAL, M.G.; GOUGH, P.A.; JACKSON, A.R.; HOTSON, I.K. - The occurrence of strain of *Haemonchus contortus* resistant to thiabendazole. *Aust. Vet. J.*, 44:108-109, 1968.
38. SOUTHCOTT, W.H. - Ovicidal effect of thiabendazole and its activity against immature helminths of sheep. *Aust. Vet. J.*, 39:452-458, 1963.
39. STEEL, R.G.D. & TORRIE, J.H. - *Principles and procedures of statistics*. New York, Mc. Graw-Hill Book Company, Ind. 1960, 481p.
40. THEODORIDES, V.J.; SCOTT, G.C.; LAEDERMAN, M. - Strain of *Haemonchus contortus* resistant against benzimidazole anthelmintics. *Am. J. Vet. Res.*, 31:859-863, 1970.