

## RESISTÊNCIA PARASITÁRIA A ANTI-HELMÍNTICOS E SAÚDE ÚNICA: DESAFIOS E OPORTUNIDADES NA INTEGRAÇÃO DE ABORDAGENS DE SAÚDE HUMANA E ANIMAL

### PARASITE RESISTANCE TO ANTHELMINTICS AND ONE HEALTH: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES IN INTEGRATING HUMAN AND ANIMAL HEALTH APPROACHES

Giovanna Gomes da Silva Oliveira<sup>1</sup>

Karoline Soares Freire dos Santos<sup>2</sup>

Rodrigo Silva dos Santos<sup>3</sup>

Amanda de Oliveira Baccin<sup>4</sup>

Thiago Fidelis Ferrão<sup>5</sup>

**RESUMO:** A resistência parasitária a anti-helmínticos é um fenômeno crescente que representa um desafio significativo para o controle de doenças parasitárias em seres humanos e animais. O uso indiscriminado e inadequado desses medicamentos tem contribuído para a seleção de parasitos resistentes, comprometendo a eficácia das terapias convencionais. No contexto da saúde única, que integra as abordagens de saúde humana, animal e ambiental, essa questão se torna ainda mais complexa, uma vez que os parasitos podem afetar tanto populações humanas quanto animais, com implicações econômicas, ecológicas e sociais. Para esse estudo, a metodologia adotada foi a revisão bibliográfica de artigos científicos publicados sobre resistência parasitária, saúde única e o impacto dos anti-helmínticos, considerando as interações entre saúde humana e animal. A pesquisa se concentrou em analisar as principais estratégias de controle, os mecanismos que contribuem para a resistência e as possíveis abordagens alternativas de tratamento e prevenção. Os resultados indicam que a resistência é mediada por fatores como mutações genéticas, pressão seletiva causada pelo uso inadequado de medicamentos e falta de estratégias de manejo integradas. Além disso, a resistência aos anti-helmínticos tem consequências diretas sobre a saúde pública e veterinária, afetando o controle de doenças parasitárias em várias espécies. A conclusão aponta para a necessidade urgente de um manejo integrado, baseado na saúde única, para enfrentar esse problema de forma eficaz. A conscientização sobre o uso racional de anti-helmínticos e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas são fundamentais para mitigar os impactos da resistência parasitária e garantir o controle de parasitos em humanos e animais.

7417

**Palavras-chave:** Abordagem integrada. Anti-helmínticos. Resistência parasitária. Saúde única.

**ABSTRACT:** Parasitic resistance to anthelmintics is a growing phenomenon that poses a significant challenge to the control of parasitic diseases in humans and animals. The indiscriminate and improper use of these medications has contributed to the selection of resistant parasites, compromising the effectiveness of conventional therapies. In the context of One Health, which integrates human, animal, and environmental health approaches, this issue becomes even more complex, as parasites can affect both human and animal populations, with economic, ecological, and social implications. For this study, the methodology adopted was a bibliographic review of published scientific articles on parasitic resistance, One Health, and the impact of anthelmintics, considering the interactions between human

<sup>1</sup> Graduada em Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU.

<sup>2</sup> Graduada em Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU.

<sup>3</sup> Graduando em Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU.

<sup>4</sup> Orientadora. Mestre em ciências pelo programa de pós graduação da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria Estadual de São Paulo (2024), professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas.

<sup>5</sup> Coorientador. Mestre em ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2020). Professor do do curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas.

and animal health. The research focused on analyzing the main control strategies, the mechanisms contributing to resistance, and possible alternative approaches to treatment and prevention. The results indicate that resistance is mediated by factors such as genetic mutations, selective pressure caused by improper drug use, and the lack of integrated management strategies. Moreover, resistance to anthelmintics has direct consequences on public and veterinary health, affecting the control of parasitic diseases in various species. The conclusion highlights the urgent need for integrated management based on One Health to effectively address this problem. Raising awareness about the rational use of anthelmintics and the development of new therapeutic approaches are essential to mitigate the impacts of parasitic resistance and ensure the control of parasites in humans and animals.

**Keywords:** Integrated approach. Anthelmintics. Parasite resistance. one health.

## INTRODUÇÃO

Parasitas são organismos que dependem de outros seres vivos para sobreviver e se reproduzir, evoluíram ao longo de milhões de anos para ocupar uma grande variedade de nichos ecológicos. Dentre estes organismos, destacam-se os helmintos, também conhecidos como vermes, que representam um grupo significativo, causando infecções que afetam bilhões de humanos e animais em todo o mundo. Embora nem sempre sejam fatais nos seres humanos, estas doenças auxiliam para um enorme transtorno econômico associado à perda de produtividade (1).

O diagnóstico preciso e o tratamento eficaz de infecções parasitárias são essenciais para evitar complicações sérias e melhorar a qualidade de vida dos afetados. No entanto, a crescente preocupação com a resistência parasitária aos anti-helmínticos tem gerado desafios, tornando-se um problema de saúde pública cada vez mais relevante (1).

A resistência parasitária refere-se à capacidade dos parasitos de sobreviver e se reproduzir na presença de doses terapêuticas de medicamentos, tornando esses tratamentos menos eficazes ou mesmo ineficazes. Esse fenômeno tem sido observado em diferentes espécies de parasitos, incluindo helmintos intestinais e filariais, e pode resultar de uma variedade de mecanismos bioquímicos e genéticos (2).

Os impactos da resistência parasitária vão além da saúde individual, afetando também a saúde pública e o bem-estar animal. A disseminação da resistência pode comprometer os esforços de controle de doenças parasitárias, aumentando a morbidade e a mortalidade, além de reduzir a produtividade, especialmente na agricultura, resultando em perdas econômicas significativas para agricultores e a indústria de pecuária (3).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é aprofundar o entendimento dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da resistência parasitária aos anti-helmínticos, examinar os

impactos dessa resistência na saúde humana e animal e identificar os desafios no controle e prevenção desse fenômeno. Adicionalmente, buscamos fornecer recomendações práticas e estratégicas para profissionais de saúde humana e animal, formuladores de políticas públicas e pesquisadores, visando implementar uma abordagem de saúde única que otimize a eficácia das medidas de prevenção e controle, promovendo a integração entre diferentes áreas da saúde e maximizando os recursos disponíveis para enfrentar esse desafio complexo.

## JUSTIFICATIVA

A resistência parasitária aos anti-helmínticos apresenta desafios crescentes para a saúde pública, afetando tanto a saúde humana quanto animal. Compreender os mecanismos subjacentes a esse fenômeno é crucial para informar estratégias eficazes de intervenção. Portanto, este estudo justifica-se como uma contribuição para o avanço do conhecimento científico e para orientar a prática clínica e de políticas de saúde.

A análise dos mecanismos de resistência parasitária proporcionará *insights* fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção. Além disso, os impactos da resistência parasitária na saúde humana e animal são consideráveis, afetando comunidades e sistemas de saúde. Destacar a urgência dessa questão ressalta a necessidade de ações efetivas para mitigar seus efeitos negativos.

A abordagem de saúde única surge como uma solução promissora para enfrentar os desafios complexos associados à essa problemática, reconhecendo a interconexão entre saúde humana, animal e ambiental. Portanto, este estudo busca fornecer recomendações práticas e estratégicas para profissionais de saúde, formuladores de políticas públicas e pesquisadores, visando promover uma abordagem integrada e colaborativa para a prevenção e controle da resistência de parasitos

## MATERIAIS E MÉTODOS

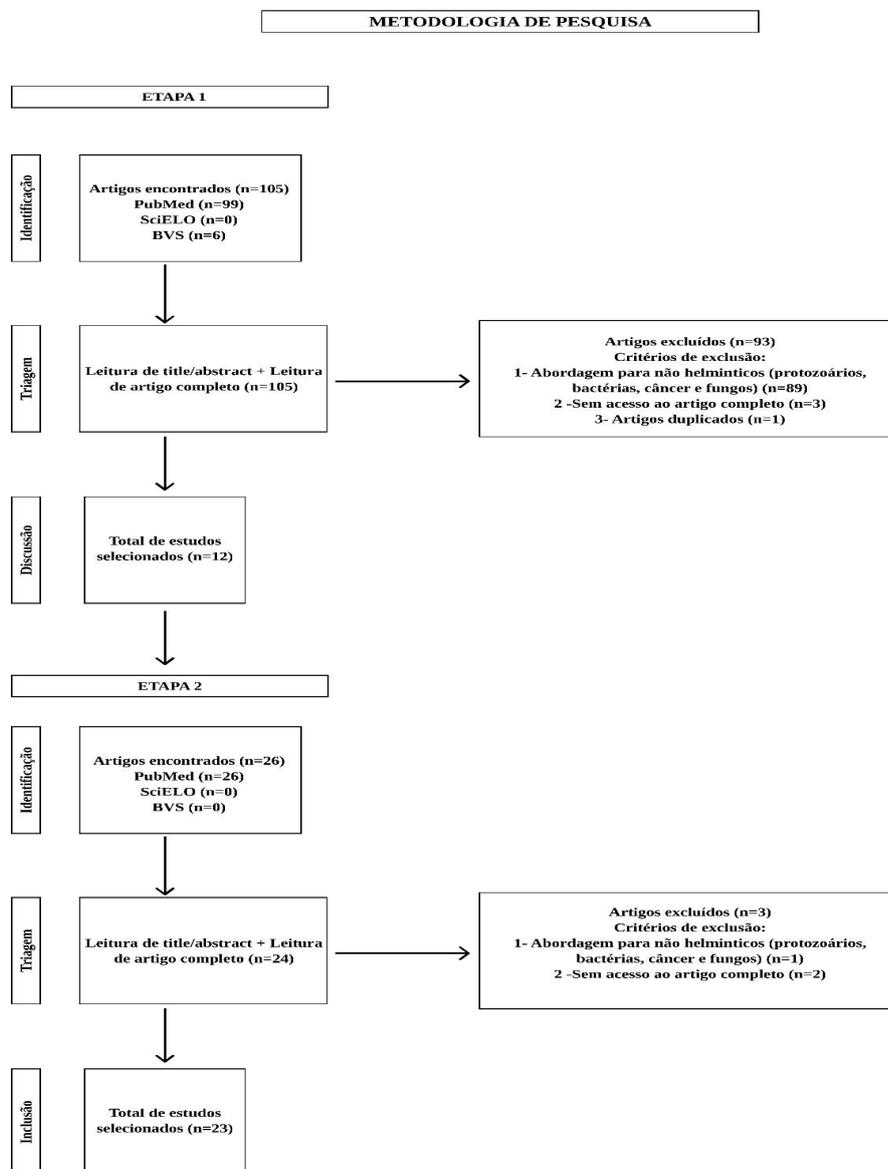
Trata-se de uma revisão da literatura, tendo como finalidade a pesquisa, agrupamento e síntese de informações e conhecimentos acerca da resistência de helmintos a fármacos antiparasitários, sua ocorrência e fatores de risco.

A pesquisa foi conduzida em duas etapas distintas. Na primeira, os artigos selecionados foram utilizados para aprofundar a compreensão sobre o tema escolhido, enquanto na segunda, realizou-se uma triagem criteriosa para selecionar os estudos a serem incluídos no trabalho.

A primeira etapa foi realizada em março de 2024, abrangendo artigos publicados entre 2014 e 2024, em inglês e português. Foi realizada uma busca eletrônica nos bancos de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores e operadores booleanos (*drug resistance, multiple*) AND (*antiparasitic agents*) AND (*drug evaluation*).

A segunda etapa foi concluída em abril de 2024, contemplando 23 artigos publicados entre 1991 e 2024, em inglês e português. Novamente, foi realizada busca eletrônica nos bancos de dados PubMed, SciELO e BVS, utilizando as palavras-chave e operadores booleanos (*helminths*) AND (*drug resistance, multiple*) AND (*antiparasitic agents*) AND (*drug evaluation*).

**Figura 1** - Metodologia de pesquisa.



**Fonte:** Autores (2024).

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

### Importância dos anti-helmínticos

Os helmintos representam uma preocupação significativa em saúde pública, afetando tanto seres humanos quanto sistemas pecuários em nível global. Nos últimos trinta anos, a resistência aos agentes anti-helmínticos tem sido amplamente estudada e documentada, destacando-se como um desafio crescente no controle dessas infecções (4). Embora diferentes estratégias, como o controle biológico e o desenvolvimento de vacinas, tenham sido exploradas para o manejo desses parasitos, o controle farmacológico continua sendo a abordagem predominante, especialmente em animais de produção. Isso se deve à eficácia comprovada, boa tolerabilidade e custos relativamente baixos dos anti-helmínticos, que permanecem essenciais no controle parasitário tanto de forma isolada quanto combinada (5,6).

Os agentes anti-helmínticos disponíveis atualmente pertencem a diversas classes farmacológicas, entre as quais se destacam os benzimidazóis e as lactonas macrocíclicas. Os benzimidazóis atuam ligando-se à tubulina, uma proteína essencial para a formação dos microtúbulos do citoesqueleto celular do parasito, o que prejudica a função celular e impede a divisão celular, levando à morte do parasito. Essa classe é altamente eficaz contra nematoides, inibindo a síntese de proteínas e a utilização de energia nos parasitos, especialmente em estágios larvais e adultos (7,8). Já as lactonas macrocíclicas, como a ivermectina e a moxidectina, atuam ligando-se a canais de cloro dependentes de glutamato, que são essenciais para a função neuromuscular nos parasitos. O bloqueio desses canais resulta em um aumento da permeabilidade da membrana celular ao cloro, causando paralisia e morte do parasito. Além disso, essas drogas também têm ação em outros canais iônicos, o que amplifica seu efeito sobre a musculatura do parasito e aumenta seu efeito residual (7,8). A lactona macrocíclica é particularmente eficaz contra uma ampla gama de parasitos, incluindo nematoides e ectoparasitos, devido à sua ação prolongada e baixa toxicidade para o hospedeiro.

Além dessas, outras classes de antiparasitários desempenham papéis relevantes no tratamento das helmintoses. Os imidazotiazóis, por exemplo, agem como agonistas dos receptores de acetilcolina dos parasitos, induzindo paralisia muscular tônica. As tetra-hidropirimidinas, por sua vez, atuam como agonistas colinérgicos, resultando em paralisia

espástica, facilitando a expulsão dos parasitos. Os organofosforados inibem a acetilcolinesterase, levando ao acúmulo de acetilcolina e à paralisia do parasito. As salicilanilidas interferem na fosforilação oxidativa, interrompendo a produção de energia celular dos parasitos, enquanto as isoquinolinas aumentam a permeabilidade das membranas parasitárias ao cálcio, provocando contrações musculares e morte do parasito. Por fim, as sulfonamidas atuam inibindo a síntese de ácido fólico, essencial para o crescimento e reprodução desses organismos.

A diversidade dessas classes de anti-helmínticos e seus mecanismos de ação distintos proporcionam um arsenal terapêutico robusto, permitindo um controle das infestações parasitárias em diferentes contextos e espécies hospedeiras (7,8). Esse conjunto de estratégias farmacológicas é fundamental para enfrentar a crescente ameaça da resistência parasitária, garantindo a eficácia do controle em longo prazo.

### **Resistência parasitária**

Nas últimas duas décadas, programas de administração em massa de medicamentos (MDA) resultaram em uma redução significativa das doenças parasitárias. Contudo, esses esforços se baseiam num número limitado de classes de medicamentos antiparasitários. O uso extensivo e, por vezes, inadvertido desses medicamentos, resultou em resistência generalizada em nematóides parasitos de animais de criação, levantando preocupações sobre a potencial emergência de resistência cruzada ou independente em parasitos humanos (1).

A resistência parasitária ocorre quando uma subpopulação de parasitos consegue sobreviver a doses de um fármaco que são eficazes contra outras populações da mesma espécie. Já a resistência cruzada, manifesta-se quando esses parasitos persistem após o uso de fármacos de diferentes grupos químicos, com modos de ação distintos daqueles para os quais a resistência já havia sido desenvolvida (2).

Uma vez adquirida, a resistência não reverte para a susceptibilidade e é transmitida de geração em geração, perpetuando-se nas populações de parasitos sobreviventes. Além disso, a resistência parasitária pode estar associada a uma maior patogenicidade (9). Em pequenos ruminantes, esse mecanismo tem se manifestado majoritariamente contra benzimidazóis (43% dos casos), seguida pela resistência ao levamisol ou lactonas macrocíclicas (23% cada) (10).

## Mecanismos de resistência

A resistência aos anti-helmínticos se manifesta de diversas formas. Por exemplo, uma redução na ligação à tubulina compromete o mecanismo de ação dos benzimidazóis. Em populações suscetíveis, os benzimidazóis se ligam à tubulina, prevenindo a polimerização ou causando a despolarização dos microtúbulos nas células intestinais dos helmintos, resultando na morte do parasito por inanição. No caso dos compostos do grupo levamisol, em populações resistentes, há uma redução na afinidade dos receptores colinérgicos, diminuindo a eficácia desses fármacos (9).

Mesmo as lactonas macrocíclicas, que representam um grupo de compostos mais recentes, apresentam resistência. Elas atuam nos receptores de neurônios inibitórios, abrindo canais de cloro e causando a liberação de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Há evidências de resistência atribuídas a mutações nos sítios de ligação ou à hidrólise do anel de lactona (9).

É crucial notar que nem todos os mecanismos de resistência são bem compreendidos. No caso do levamisol, por exemplo, há estudos sugerindo que a resistência pode ser poligênica e envolver a alteração da composição de subunidades dos receptores nAChR no músculo (11).

## Impactos na saúde humana e animal

7423

Nos últimos anos, a evolução da resistência aos medicamentos tem impactado a eficácia das estratégias de controle de parasitos, comprometendo o manejo de doenças parasitárias em diversas espécies e colocando em risco a saúde pública global. A resistência a tratamentos tem sido observada em uma variedade de parasitos, como nematóides, cestóides e trematóides, afetando ampla gama de hospedeiros, desde seres humanos até animais de produção e companhia (1).

Em seres humanos, parasitos como *Trichuris trichiura*, responsável por infecções intestinais, continuam a causar problemas significativos, especialmente em regiões com saneamento deficiente. Este nematóide pode levar a diarreia crônica, desnutrição, anemia e, em casos graves, prolapso retal. A resistência a fármacos como os benzimidazóis tem dificultado o tratamento eficaz de infecções como as causadas por este parasito, agravando os problemas de saúde em populações vulneráveis. Estima-se que mais de 450 milhões de pessoas sejam afetadas por *T. trichiura* globalmente, sendo um exemplo claro dos impactos da resistência parasitária na saúde pública (12).

No setor veterinário, a resistência também tem se mostrado um desafio crescente. *Ancylostoma caninum*, um nematóide comum em cães, tem demonstrado resistência a anti-helmínticos de amplo espectro, como a combinação tripla de febantel, pirantel e moxidectina. Este parasito, que é zoonótico, pode causar larva migrans cutânea, enterite eosinofílica e outras complicações em seres humanos, principalmente em crianças. O aumento da resistência em parasitos zoonóticos amplia os riscos de transmissão para humanos, exacerbando os problemas de saúde pública (8, 13).

Além dos impactos diretos na saúde, a resistência parasitária afeta a produção agropecuária global. A resistência de parasitos em animais de produção, como bovinos, ovinos e caprinos, leva a perdas econômicas significativas, com redução na produtividade de carne, leite e lã, além de impactos na fertilidade e no bem-estar animal. Estima-se que a resistência parasitária seja responsável por perdas de até 10% nas culturas agrícolas e na produção pecuária, o que coloca em risco a segurança alimentar e a sustentabilidade dos sistemas de produção animal (1, 3).

Portanto, o aumento da resistência parasitária é um problema complexo que exige uma abordagem integrada para garantir a eficácia dos tratamentos e mitigar os impactos na saúde humana, animal e no meio ambiente.

### Saúde única

O conceito de Saúde Única emergiu com maior destaque na década de 2000, reconhecendo a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental. Surgiu como uma resposta ao aumento das doenças zoonóticas e à crescente degradação ambiental. Esta abordagem integrada e colaborativa envolve profissionais de diferentes áreas, como médicos, veterinários e ecologistas, com o objetivo de promover a saúde global por meio de uma cooperação intersetorial. A Saúde Única propõe que a melhoria da saúde humana, animal e ambiental seja abordada de maneira conjunta, o que pode ser essencial no enfrentamento do crescente desafio da resistência parasitária (14).

Um exemplo concreto da aplicação da Saúde Única no manejo da resistência parasitária pode ser encontrado no trabalho descrito por Learmount et al. (2012). Nesse estudo, o Comitê de Direção para o Controle Sustentável de Parasitos em Ovelhas (SCOPS) elaborou um manual técnico que estabelece diretrizes para o controle de vermes, com o objetivo de retardar o desenvolvimento da resistência parasitária. Atualizado em 2007 e 2009, o manual do SCOPS

integra dados de experimentos controlados com o conhecimento prático acumulado pela indústria pecuária e pelos trabalhadores rurais. As diretrizes fornecem um conjunto abrangente de estratégias que permitem aos agricultores, em colaboração com veterinários e consultores, formular planos de manejo eficazes, ajudando a prevenir a resistência parasitária nas propriedades rurais (14).

Essas diretrizes exemplificam a importância de um esforço conjunto, utilizando o conhecimento multidisciplinar para otimizar o controle de parasitos, retardando a resistência e melhorando os resultados tanto para a saúde animal quanto para a humana, dentro de uma abordagem de Saúde Única.

### **Estratégias para combater a resistência**

Abordagens inovadoras são essenciais para proteger a saúde animal, garantir a produtividade agrícola e preservar a eficácia dos tratamentos anti-helmínticos. Entre as estratégias não farmacológicas, destaca-se o controle da contaminação do solo por parasitos. As populações de nematoides gastrointestinais apresentam ciclos bianuais de aumento e diminuição de infestação nos pastos, com larvas sobreviventes do inverno e descendentes destas larvas retomando o desenvolvimento na primavera. Alguns nematoides possuem mecanismos de sobrevivência, como a hipobiose larval. Assim, a aplicação de tratamentos eficazes durante este período de latência, juntamente com o manejo adequado do gado, pode reduzir significativamente a contaminação do pasto na primavera (9).

Outra abordagem não farmacológica seria aumentar a resistência dos hospedeiros aos parasitos por meio da seleção genética, com o objetivo de melhorar a imunidade dos animais. Embora os parasitos tenham desenvolvido resistência aos anti-helmínticos, a capacidade de evitar a resposta imunológica permanece limitada. O desafio está em identificar animais resistentes antes de sua exposição a níveis potencialmente fatais de infecção. Portanto, é fundamental equilibrar essas estratégias com o uso adequado de anti-helmínticos (9).

Para estudar a eficácia isolada de fármacos antiparasitários e reduzir a dependência de combinações, foi conduzida uma pesquisa na Argentina com setenta cordeiros expostos a pastagens contaminadas com parasitos resistentes (7, 15). Os animais foram divididos em grupos e tratados com triclorfon, naftalofos, ivermectina, fenbendazol, levamisol, closantel, além de um grupo controle. A ivermectina demonstrou maior eficácia na redução da contagem de ovos, com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. O

naftalofos apresentaram maior eficácia na redução total da carga parasitária, enquanto fenbendazol e levamisol mostraram eficácia contra uma maior variedade de nematóides (7,15).

O uso combinado de fármacos também foi amplamente estudado:

### **Albendazol (ABZ) e Levamisol (LEV)**

A combinação foi testada em 22 fazendas, com uma única dose resultando em redução maior ou igual a 95% nas contagens de ovos em 16 fazendas, enquanto uma dose dupla foi eficaz em todas as fazendas (6).

### **Moxidectina (MOX) e Levamisol (LEV)**

Durante quatro anos, cordeiros infectados por nematoides multirresistentes foram tratados com MOX, LEV ou a combinação MOX + LEV. A combinação MOX + LEV foi altamente eficaz contra várias espécies de nematoides, como *Haemonchus contortus* (84,3%) e *Teladorsagia circumcincta* (100%). Após quatro anos, a eficácia permaneceu alta, exceto contra *Trichostrongylus colubriformis*, com redução para 58%. A combinação MOX + LEV obteve uma redução maior da carga parasitária (87%) em comparação ao MOX (42%) ou LEV (69%) isolados (16).

7426

### **Albendazol (ABZ) e Ivermectina (IVM)**

Um estudo com cordeiros revelou que a combinação de ABZ e IVM resultou em uma área sob a curva (AUC) significativamente maior se comparado ao grupo tratado apenas com IVM. Isso destaca a importância de entender as interações medicamentosas para garantir a eficácia e segurança do tratamento (17).

### **Levamisol (LEV), Albendazol (ABZ) e Ivermectina (IVM)**

A análise da composição dos parasitos revelou que *Haemonchus* spp. foi o único a sobreviver ao tratamento combinado, sem diferenças significativas nas contagens de ovos entre os grupos tratados com IVM, LEV, ABZ isolados ou com a combinação desses fármacos (18).

## Derquantel (DQL) e Abamectina (ABA)

Uma simulação computadorizada comparou a taxa de desenvolvimento de resistência ao DQL, isolado ou combinado com ABA, ao longo de 40 anos. O uso combinado de DQL e ABA, sob um regime de alto refúgio, pode ser eficaz na prevenção da resistência, embora desafios possam surgir sob o regime de baixo refúgio (14).

Além do uso combinado de fármacos, uma estratégia emergente envolve o uso de enzimas, como as quinases, que coordenam vias de sinalização celular. Um estudo identificou três quinases como alvos para o desenvolvimento de novos anti-helmínticos, embora essa abordagem ainda não seja viável clinicamente (19, 20).

Outra abordagem seria substituir uma população resistente de nematoides por uma suscetível, visando aumentar a diversidade genética e substituir alelos resistentes. Essa estratégia foi testada por meio de genotipagem de microssatélites e análise de haplótipos de  $\beta$ -tubulina, monitorando mudanças populacionais ao longo de 3,5 anos. Após a substituição, utilizou-se apenas ABZ, com tratamentos seletivos e esporádicos. Contudo, em 1,5 anos, as populações adquiriram resistência novamente, embora a resistência à IVM tenha sido reduzida, permanecendo duas a três vezes superior à do isolado suscetível utilizado para substituição. Esses resultados destacam a dificuldade em erradicar populações de nematoides multirresistentes (19, 20).

Além disso, a utilização da metodologia *Restriction Enzyme-Mediated Integration* (REMI) na transformação genética de fungos que aprisionam nematoides surge como uma alternativa promissora. A eficiência da transformação variou dependendo de fatores como concentrações de reagentes e uso de plasmídeos linearizados (21).

Finalmente, a possibilidade de usar antagonistas do receptor do retinóide X (RXR), como HX531, como novos anti-helmínticos, foi avaliada. A inibição deste receptor reduziu a viabilidade do parasito *Trichuris muris* nas fases L3, L4 e adulta, indicando que a inibição do RXR pode ser uma abordagem terapêutica potencial para o tratamento da tricuriase (12).

## Estudos de caso

Um girafa macho, de 21 meses, foi diagnosticado com infecção por *Haemonchus contortus*. e foi tratado com dose de ivermectina associada ao fenbendazol. Após duas semanas, observou-se redução de 80% na carga de ovos. Em seguida, recebeu moxidectina oral e, após 3 semanas,

não apresentou ovos. No entanto, após sete semanas, desenvolveu diarreia e o exame parasitológico observou-se 16.700 ovos/g fezes e larvas, sendo 100% destas identificadas como larvas de *H. contortus*. A resistência dos vermes foi confirmada para ivermectina, LEV, benzamidazol (BZ) e a combinação BZ/LEV.

O tratamento continuou com MOX, fenbendazol e IVM, mas a infecção persistiu, embora a diarreia tenha sido resolvida. Foi então administrada uma dose tópica de MOX combinada com 6 g de óxido de cobre. Vinte e quatro dias depois, o exame parasitológico indicou redução para 25 ovos/g fezes. O uso de óxido de cobre com MOX teve como objetivo criar um efeito sinérgico, potencializando a ação do anti-helmíntico. Embora o mecanismo de ação seja desconhecido, acredita-se que o cobre exerça efeito tóxico sobre o parasito (22).

Em outro estudo, realizado com cavalos, que acompanhou diferentes genótipos parasitários, observou-se que o tratamento anual de todos os animais (seis vezes por ano) resultou em rápida seleção de resistência. Por outro lado, deixar 70% dos cavalos sem tratamento retardou esse processo, especialmente quando a resistência não era recessiva. Ressalta-se que cavalos apresentam maior resistência a parasitos em comparação a outros ruminantes (23).

Ainda, um estudo controlado com cães infectados por *A. caninum*, demonstrou que tratamentos orais, incluindo pamoato de pirantel, fenbendazol, milbemicina oxima e emodepside associada a praziquantel, tiveram eficácias variadas. O pamoato de pirantel com praziquantel e o fenbendazol tiveram 75% de eficácia, enquanto a combinação de milbemicina oxima com praziquantel alcançou 100%. O tratamento com emodepside com praziquantel também teve elevada eficácia, com 99,6% de sucesso contra o isolado de *A. caninum* Worthy 4.1 F<sub>3</sub>P (8,13).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência aos anti-helmínticos representa um desafio significativo para a saúde humana, animal e para a pecuária, afetando diretamente a produção de alimentos, lã, leite e, conseqüentemente, a economia global. Este trabalho aborda diferentes estratégias para controlar essa resistência, incluindo métodos não farmacológicos, o uso de fármacos isolados ou em combinação, e abordagens inovadoras, como a aplicação de quinases para melhorar a eficácia do tratamento.

A pesquisa evidenciou que, além do tratamento dos animais infectados, é fundamental considerar a contaminação do solo, já que muitos parasitas sobrevivem nele e contaminam pastagens. Nesse sentido, é necessário adotar uma abordagem integrada, separando os animais infectados dos não infectados e garantindo um ambiente seguro, com solo limpo, água potável e boas condições imunológicas, para prevenir novas infecções.

Quanto ao tratamento, diversos anti-helmínticos são utilizados, como benzimidazóis, imidazotiazóis, tetrahidropirimidinas, organofosforados e lactonas macrocíclicas. Em alguns casos, a combinação de medicamentos tem mostrado maior eficácia no controle da resistência, sendo essencial equilibrar o uso de fármacos com práticas de manejo ambiental para garantir o controle sustentável dos parasitos.

## REFERÊNCIAS

1. TYAGI R, Maddirala AR, Elfawal M, Fischer C, Bulman CA, Rosa BA, et al. Small molecule inhibitors of metabolic enzymes repurposed as a new class of anthelmintics. *ACS Infect Dis*. 2018 Jul 13;4(7):1130-45. doi: 10.1021/acsinfecdis.8b00090. Epub 2018 May 14. PMID: 29718656; PMCID: PMC6283408.
2. GRESSLER LT, Grandó TH, Machado do Carmo G, Vaucher RA, Stefani LM, Monteiro SG. *Meriones unguiculatus* infected by *Haemonchus contortus*: evaluation of different experimental protocols. *J Helminthol*. 2019 Jul;93(4):447-52. doi: 10.1017/S0022149X18000408. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29669605.
3. KNOX J, Joly N, Linossi EM, Carmona-Negrón JA, Jura N, Pintard L, Zuercher W, Roy PJ. A survey of the kinome pharmacopeia reveals multiple scaffolds and targets for the development of novel anthelmintics. *Sci Rep*. 2021 Apr 28;11(1):9161. doi: 10.1038/s41598-021-88150-6. PMID: 33911106; PMCID: PMC8080662.
4. MORTENSEN LL, Williamson LH, Terrill TH, Kircher RA, Larsen M, Kaplan RM. Evaluation of prevalence and clinical implications of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in goats. *J Am Vet Med Assoc*. 2003 Aug 15;223(4):495-500. doi: 10.2460/javma.2003.223.495. PMID: 12930089.
5. LANUSSE C, Alvarez L, Lifschitz A. Pharmacological knowledge and sustainable anthelmintic therapy in ruminants. *Vet Parasitol*. 2014 Jul 30;204(1-2):18-33. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.11.003. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24315694.
6. ANDERSON N, Martin PJ, Jarrett RG. Field evaluation of a mixture of albendazole sulphoxide and levamisole against *Ostertagia* and *Trichostrongylus* spp in sheep. *Aust Vet J*. 1991 Apr;68(4):133-6. doi: 10.1111/j.1751-0813.1991.tb03155.x. PMID: 2069540.
7. FIEL C, Guzmán M, Steffan P, Rodríguez E, Prieto O, Bhushan C. The efficacy of trichlorphon and naphthalophos against multiple anthelmintic-resistant nematodes of

naturally infected sheep in Argentina. *Parasitol Res.* 2011 Aug;109 Suppl 1:S139-48. doi: 10.1007/s00436-011-2410-8. PMID: 21739383.

8. JIMENEZ Castro PD, Mansour A, Charles S, Hostetler J, Settje T, Kulke D, Kaplan RM. Efficacy evaluation of anthelmintic products against an infection with the canine hookworm (*Ancylostoma caninum*) isolate Worthy 4.1F3P in dogs. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2020 Aug;13:22-7. doi: 10.1016/j.ijpddr.2020.04.003. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32403053; PMCID: PMC7214830.

9. CRAIG TM. Anthelmintic resistance. *Vet Parasitol.* 1993 Feb;46(1-4):121-31. doi: 10.1016/0304-4017(93)90053-p. PMID: 8484205.

10. MEJÍA ME, Fernández Igartúa BM, Schmidt EE, Cabaret J. Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance? *Vet Res.* 2003 Jul-Aug;34(4):461-7. doi: 10.1051/vetres:2003018. PMID: 12911862.

11. ROMINE NM, Martin RJ, Beetham JK. Transcriptomic evaluation of the nicotinic acetylcholine receptor pathway in levamisole-resistant and -sensitive *Oesophagostomum dentatum*. *Mol Biochem Parasitol.* 2014 Jan;193(1):66-70. doi: 10.1016/j.molbiopara.2014.02.002. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24530453; PMCID: PMC3992831.

12. HURST RJ, Hopwood T, Gallagher AL, Partridge FA, Burgis T, Sattelle DB, Else KJ. An antagonist of the retinoid X receptor reduces the viability of *Trichuris muris* in vitro. *BMC Infect Dis.* 2014 Sep 27;14:520. doi: 10.1186/1471-2334-14-520. PMID: 25261877; PMCID: PMC4261559.

13. D'AMBROSO Fernandes F, Rojas Guerra R, Segabinazzi Ries A, Felipetto Cargnelutti J, Sangioni LA, Silveira Flores Vogel F. Gastrointestinal helminths in dogs: occurrence, risk factors, and multiple antiparasitic drug resistance. *Parasitol Res.* 2022 Sep;121(9):2579-86. doi: 10.1007/s00436-022-07599-0. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35867158.

14. LEARMOUNT J, Taylor MA, Bartram DJ. A computer simulation study to evaluate resistance development with a derquantel-abamectin combination on UK sheep farms. *Vet Parasitol.* 2012 Jun 8;187(1-2):244-53. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.12.033. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22277626.

15. PAWAR P, Das Singla L, Kaur P, Bal MS, Javed M. Evaluation and correlation of multiple anthelmintic resistances to gastrointestinal nematodes using different fecal egg count reduction methods in small ruminants of Punjab, India. *Acta Parasitol.* 2019 Sep;64(3):456-63. doi: 10.2478/s11686-019-00083-3. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31165992.

16. LUQUE S, Lloberas M, Cardozo P, Virkel G, Farias C, Viviani P, Lanusse C, Alvarez L, Lifschitz A. Combined moxidectin-levamisole treatment against multidrug-resistant gastrointestinal nematodes: A four-year efficacy monitoring in lambs. *Vet Parasitol.* 2021 Feb;290:109362. doi: 10.1016/j.vetpar.2021.109362. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33524780.

17. ALVAREZ L, Lifschitz A, Entrocasso C, Manazza J, Mottier L, Borda B, Virkel G, Lanusse C. Evaluation of the interaction between ivermectin and albendazole following their combined

- use in lambs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008 Jun;31(3):230-9. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00953.x. PMID: 18471144.
18. SUAREZ G, Alvarez L, Castells D, Moreno L, Fagiolino P, Lanusse C. Evaluation of pharmacological interactions after administration of a levamisole, albendazole and ivermectin triple combination in lambs. *Vet Parasitol.* 2014 Mar 17;201(1-2):110-9. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.12.015. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24462508.
19. BURKE JM, Miller JE. Evaluation of multiple low doses of copper oxide wire particles compared with levamisole for control of *Haemonchus contortus* in lambs. *Vet Parasitol.* 2006 Jun 30;139(1-3):145-9. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.02.030. Epub 2006 Mar 30. PMID: 16574324.
20. GEORGE MM, Vatta AF, Howell SB, Storey BE, McCoy CJ, Wolstenholme AJ, Redman EM, Gilleard JS, Kaplan RM. Evaluation of changes in drug susceptibility and population genetic structure in *Haemonchus contortus* following worm replacement as a means to reverse the impact of multiple-anthelmintic resistance on a sheep farm. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2021 Apr;15:134-43. doi: 10.1016/j.ijpddr.2021.02.004. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33667995; PMCID: PMC7937535.
21. JIN X, Mo MH, Wei Z, Huang XW, Zhang KQ. Transformation and mutagenesis of the nematode-trapping fungus *Monacrosporium sphaeroides* by restriction enzyme-mediated integration (REMI). *J Microbiol.* 2005 Oct;43(5):417-23. PMID: 16273033.
22. GARRETSON PD, Hammond EE, Craig TM, Holman PJ. Anthelmintic resistant *Haemonchus contortus* in a giraffe (*Giraffa camelopardalis*) in Florida. *J Zoo Wildl Med.* 2009 Mar;40(1):131-9. doi: 10.1638/2007-0094.1. PMID: 19368252.
23. SAUERMAN CW, Nielsen MK, Luo D, Leathwick DM. Modelling the development of anthelmintic resistance in cyathostomin parasites: The importance of genetic and fitness parameters. *Vet Parasitol.* 2019 May;269:28-33. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.04.007. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31079825.