


## RESISTÊNCIA DOS HELMINTOS TRANSMITIDOS PELO CONTATO COM O SOLO FRENTE AOS BENZIMIDAZÓIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### RESISTANCE OF SOIL TRANSMITTED HELMINTHS TOWARDS BENZIMIDAZOLES: A LITERATURE REVIEW

 <https://doi.org/10.63330/sasciencesv6n2-007>

Submetido em: 28/05/2026 e Publicado em: 08/06/2026

**Eriton Ronaldo Maria**

Acadêmico do Curso de Farmácia, 10º fase pelo Centro Universitário UNIFACVEST

**Orozimbo Furlan Junior**

Mestre em Química, coordenador do Curso de Farmácia, orientador do presente trabalho pelo Centro Universitário UNIFACVEST

**Alexandre Antunes Ribeiro Filho**

Doutor em Ecologia, Professor do Curso de Farmácia, coorientador do presente trabalho pelo Centro Universitário UNIFACVEST

#### RESUMO

Os helmintos transmitidos pelo contato com o solo, também chamados de geo-helmintos, *Ascaris lumbricoides*; *Trichuris trichiura*; e os ancilostomídeos, *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, são parasitas que causam morbidade e mortalidade significativas em países endêmicos, contribuindo com um ônus de mais de 3 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI). Considerando a gravidade dos sintomas que os helmintos transmitidos pelo contato com o solo podem desencadear no hospedeiro, intervenção com profilaxia e medidas terapêuticas são expressamente relevantes. O tratamento com benzimidazóis é o mais amplamente utilizado no combate a esses parasitas. No entanto, o uso generalizado dessas drogas pode selecionar cepas de parasitas resistentes a medicamentos. Nesta revisão relatar-se-á sobre os programas de administração em massa, o ônus causado pela doença e os mecanismos de resistência dos helmintos frente aos benzimidazóis em humanos, com foco nos mecanismos moleculares da resistência aos benzimidazóis, albendazol e mebendazol, e como a resistência é diagnosticada.

**Palavras-chave:** Helmintos transmitidos pelo solo; Geo-helmintos; Resistência aos Benzimidazóis.

#### ABSTRACT

Helminths transmitted by contact with soil, also called soil transmitted helminths, *Ascaris lumbricoides*; *Trichuris trichiura*; and hookworms, *Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*, are parasites that cause significant morbidity and mortality in endemic countries, contributing to a burden of more than 3



million years of disability-adjusted life (DALY). Considering the severity of the symptoms that the helminths transmitted by contact with the soil can trigger in the host, intervention with prophylaxis and therapeutic measures are expressly relevant. Treatment with benzimidazoles is the most widely used means of combating these parasites. However, the widespread use of these drugs can select strains of drug-resistant parasites. This review will report on mass administration programs, the burden caused by the disease and the resistance mechanisms of helminths against benzimidazoles in humans, focusing on the molecular mechanisms of resistance to benzimidazoles, albendazole and mebendazole, and how resistance is diagnosed.

**Keywords:** Soil helminths transmitted; Resistance of Benzimidazoles; B-tubulin.

## 1 INTRODUÇÃO

Mais de um bilhão de pessoas estão infectadas com helmintos transmitidos pelo contato com o solo (HTCS) e muitos outros vivem em áreas de alto risco. A carga global de infecção de HTCS é estimada acima entre 5 a 39 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, em grande parte atribuíveis à anemia, nanismo e déficit de desenvolvimento cognitivo. Humanos são infectados após a ingestão de ovos (*A. lumbricoides* e *T. trichiura*) ou através da penetração da pele por larvas infectantes no solo (ancilostomíase *A. duodenale* e *N. americanus*). As atuais estratégias de controle têm se concentrado na quimioterapia preventiva por meio da administração em massa de medicamentos (Mass Drug Administration, MDA). As populações de risco são tratadas uma ou duas vezes por ano com benzimidazóis, principalmente albendazol, geralmente administrado como uma dose oral única de 400 mg ou mebendazol 500 mg (Strunz *et al.*, 2014; Furtado *et al.*, 2016; Becker *et al.*, 2018).

As diretrizes que regem os programas de quimioterapia têm definido como grupo de risco: crianças jovens de 12 a 23 meses de idade, em idade pré-escolar de 24 a 59 meses de idade, e com idade escolar, meninas adolescentes de 10 a 19 anos de idade, mulheres em idade reprodutiva (de 15 a 49 anos de idade) e mulheres gestantes (OPAS, 2019)

Embora a quimioterapia preventiva possa reduzir muito a morbidade, a reinfeção ocorre rapidamente após o tratamento. Há fatores que estão profundamente ligados à reinfeção, entre os quais: a qualidade da água, e condições de higiene e de sanitização - em inglês emprega-se o termo WASH, Water, Sanitation and hygiene (Strunz *et al.*, 2014; Campbell *et al.*, 2014).

Não obstante, o uso demasiado de um único medicamento gera o fenômeno de pressão seletiva. Isto de fato é uma fragilidade que os programas de administração em massa não tem se atido e há raros casos de acompanhamento de perene efetividade ou emergente resistência frente aos quimioterápicos



empregados nos programas, estes usando ubiquamente benzimidazóis, com ênfase na administração de albendazol (Truscott; Hollingsworth; Anderson, 2014; Furtado et al., 2016).

Os fármacos da classe dos benzimidazóis são anti-helmínticos de amplo espectro que se ligam à b-tubulina, causando interferência na polimerização da tubulina e desestabilização do microtúbulo. Muitos estudos demonstraram que o uso frequente e difundido de drogas anti-helmínticas em nematóides veterinários levou ao desenvolvimento de resistência. Esta resistência é geralmente devido a um único polimorfismo de nucleotídeo (SNP, Single Nucleotide Polymorphism ) que causa uma substituição de aminoácido de fenilalanina (Phe, TTC) para tirosina (Tyr, TAC) no parasita b-tubulina no códon 200 (Diawara *et al.*, 2009; 2013; Rashwan *et al.*, 2016).

## **2 OBJETIVOS**

Expor dados e relatos de jornais e revistas especializados em doenças tropicais negligenciadas sobre a atual situação de emergente resistência dos helmintos transmitidos pelo contato com o solo frente a única classe de fármaco empregado nos programas de administração em massa, os benzimidazóis.

Discorrer sobre o ônus causado pela infecção, programas de administração em massa de medicamentos e aspectos que interagem no sucesso ou fracasso das iniciativas de desverminação, mecanismos moleculares que geram resistência aos benzimidazóis e meios de detecção do avanço da resistência.

## **3 METODOLOGIA DA PESQUISA**

Realizou-se o presente estudo por meio de revisão bibliográfica, realizada nos meses de Agosto a Dezembro de 2020. As buscas ocorreram em meio eletrônico em sítios de acesso aberto tais como: SCIELO, PUBMED, PLOS ONE, Biblioteca Virtual da Saúde e Google Acadêmico. Tendo como chave de busca as palavras na língua inglesa, os termos empregados para a busca foram: Helminths resistance, Soil Transmitted Helminths resistance, B-tubulin Polymorphism.

Os critérios de seleção dos trabalhos presentes nesta revisão de literatura, deu-se por conta da data de publicação, e profundidade nos assuntos a serem abordados no presente trabalho, descartou-se trabalhos publicados antes do ano de 2005, e trabalhos publicados em acesso restrito.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **4.1 O ÔNUS DA DOENÇA**

O Banco mundial financiou estudos para o desenvolvimento de um mecanismo de mensuração do ônus causado por doenças, esta unidade de medida originalmente nomeada de DALY, Disability-Adjusted Life Year, traduzido como AVAI, anos de vida ajustados por incapacidade. Este meio de mensuração



corresponde ao tempo, que leva em consideração, anos de vida perdido por morte prematura, (Years of Life Lost, YLL) , e anos de vida com incapacidade, (Years of life lived with disability, YLD). Resultados deste estudo estão sendo amplamente utilizados para definir prioridades em pesquisas e na política, os anos de vida ajustados por incapacidade têm se tornado uma poderosa moeda em saúde pública (Fürst *et al.*, 2012).

Pode-se considerar em um AVAI, como um ano perdido de vida saudável. A soma de AVAIs em uma população pode ser considerada como a lacuna entre o estado de saúde atual da população e uma situação ideal na qual toda a população vive até uma idade avançada, livre de doenças. Avaliações de como doenças diferentes podem conduzir a multimorbidade é importante para o planejamento do sistema de saúde (Vos *et al.*, 2016).

Considera-se que o ônus global causado pelos helmintos transmitidos pelo contato com o solo representem mais de 3,3 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, sendo que esses dígitos são decorrentes dos agravos gerados pelos parasitos, entre os quais: anemia, desnutrição e comprometimento do desenvolvimento físico e cognitivo (Becker *et al.*, 2018).

#### 4.2 ÁGUA, HIGIENE E SANITIZAÇÃO

Uma limitação notória na quimioterapia para controle de HTCS é o fato de não ter ação efetiva contra vermes imaturos e não prevenir a reinfeção. Programas de controle baseados em quimioterapia preventiva têm um efeito temporário na transmissão. Estudos têm mostrado que a prevalência e a intensidade da infecção podem retornar rapidamente logo após o tratamento parar. A quimioterapia preventiva tem se mostrado uma estratégia incompleta para atingir níveis satisfatórios de controle e eliminação e, medidas que acompanham o ambiente devem ser consideradas (Campbell *et al.* , 2014; Echazú *et al.*, 2015).

#### 4.3 ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM MASSA

A administração de medicamentos em massa (AMM) é um meio de fornecer medicamentos essenciais seguros e baratos com base nos princípios da quimioterapia preventiva, em que as populações ou as subpopulações recebem tratamento sem diagnóstico individual. O controle de morbidade para infecções de HTCS foi definido como a eliminação de infecções de alta e de moderada intensidade por administração periódica de uma dose única de 400 mg de albendazol ou uma dose de 500 mg de mebendazol (Webster *et al.*, 2014; Hawdon, 2014).

O esquema de tratamento é de uma ou duas vezes ao ano, dependendo da prevalência inicial de algum HTCS, com o objetivo de reduzir e manter baixos níveis de infecção. Esta estratégia é vista como o melhor método de curto a médio prazo para controlar a morbidade de HTCS. Para aumentar a eficiência e



diminuir os custos, os programas de AMM foram elaborados para aproveitar as vantagens das atividades e infraestrutura de saúde pública existentes (Hawdon, 2014).

#### 4.4 RESISTÊNCIA AOS BENZIMIDAZÓIS

A resistência aos anti-helmínticos tem sido descrita como a condição em que a dose de um medicamento não promove uma redução constante da carga de vermes e excreção de ovos. Assim, o primeiro sinal de resistência é proporcionado pelo aumento do número de parasitas capazes de sobreviver a uma dose de medicamento que seria letal para a maioria da população sensível da mesma espécie (Furtado et al., 2016;)

A resistência genética aos benzimidazóis é um problema sério e difundido na pecuária, na qual várias espécies de nematóides desenvolveram resistência completa a esta classe de drogas. A facilidade e o curto espaço de tempo em que essa resistência emergiu levantou preocupações sobre um possível desenvolvimento de resistência dos helmintos transmitidos pelo contato com o solo aos benzimidazóis (Hawdon, 2014).

Estudos realizados em sete países, Brasil, Camarões, Camboja, Etiópia, Índia, Tanzânia e Vietnã, indicam a existência de resistência ao Albendazol (Vercruysse *et al.*, 2011; Levecke *et al.*, 2014). Esse acontecimento gera consequências importantes sobre os benefícios proporcionados pelos programas de desparasitação.

A resistência é causada por um polimorfismo de nucleotídeo único (Single Nucleotide Polymorphism) no gene da proteína estrutural b-tubulina, sendo essa proteína fundamental para a formação do citoesqueleto do parasita. A inviabilização da formação do citoesqueleto acarreta na impossibilidade de comunicação intracelular e processos de divisão celular (Diawara *et al.*, 2013).

O método usado para a detecção de Polimorfismo em nucleotídeo único é o PCR-RFLP (Zuccherato, *et al.*, 2018). Em estudo nas regiões do Brasil foi relatado poucos casos, porém existentes, de mutações provenientes de ovos de *N. americanus*.

#### 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a busca na literatura pode-se considerar que um cenário de ampla resistência aos benzimidazóis é iminente ao se verificar o que está ocorrendo no campo da veterinária, pois existem poucos estudos com as populações humanas. Os programas de AMM têm um resultado falso-positivo, pois há a redução da carga parasitária por um prazo curto e não perene, considera-se que o sucesso destes programas encontrar-se-á com um abastecimento da água de qualidade e condições satisfatórias de sanitização e higiene.



A necessidade de se pesquisar novas drogas que tornem-se eficazes contra a resistência apresentada pelos HTCS.

## BIBLIOGRAFIA

BECKER, Sören L. *et al.* Toward the 2020 goal of soil-transmitted helminthiasis control and elimination. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 1-17, 14 ago. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006606>.

CAMPBELL, Suzy J.; SAVAGE, Georgia B.; GRAY, Darren J.; ATKINSON, Jo-An M.; MAGALHÃES, Ricardo J. Soares; NERY, Susana V.; MCCARTHY, James S.; VELLEMAN, Yael; WICKEN, James H.; TRAUB, Rebecca J.. Water, Sanitation, and Hygiene (WASH): a critical component for sustainable soil-transmitted helminth and schistosomiasis control. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 1-5, 10 abr. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002651> .

DIWARA, Aissatou *et al.* Assays to Detect  $\beta$ -Tubulin Codon 200 Polymorphism in *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides*. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 1-9, 24 mar. 2009. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000397>

DIWARA, Aïssatou *et al.* Association between Response to Albendazole Treatment and  $\beta$ -Tubulin Genotype Frequencies in Soil-transmitted Helminths. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 1-11, 30 maio 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002247>.

Diretrizes: Quimioterapia preventiva para o controle de infecções por helmintos transmitidos pelo contato com o solo em grupos de risco. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2018. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ECHAZÚ, Adriana *et al.* Effect of Poor Access to Water and Sanitation As Risk Factors for Soil-Transmitted Helminth Infection: selectiveness by the infective route. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1-14, 30 set. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004111>.

FREEMAN, Matthew C. *et al.* Challenges and opportunities for control and elimination of soil-transmitted helminth infection beyond 2020. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 1-10, 11 abr. 2019. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007201>.

FÜRST, Thomas *et al.* Schistosomiasis, Soil-Transmitted Helminthiasis, and Sociodemographic Factors Influence Quality of Life of Adults in Côte d'Ivoire. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 1-12, 4 out. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001855>.

FURTADO, Luis Fernando Viana; BELLO, Ana Cristina Passos de Paiva; RABELO, Élide Mara Leite. Benzimidazole resistance in helminths: from problem to diagnosis. **Acta Tropica**, [S.L.], v. 162, p. 95-102, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.06.021>.

HAWDON, John M.. Controlling Soil-Transmitted Helminths: time to think inside the box?. **Journal Of Parasitology**, [S.L.], v. 100, n. 2, p. 166-188, abr. 2014. American Society of Parasitologists. <http://dx.doi.org/10.1645/13-412.1>.



LEVECKE, Bruno *et al.* Assessment of Anthelmintic Efficacy of Mebendazole in School Children in Six Countries Where Soil-Transmitted Helminths Are Endemic. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 10, p. 1-12, 9 out. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003204>.

RASHWAN, Nour *et al.* Isothermal Diagnostic Assays for Monitoring Single Nucleotide Polymorphisms in *Necator americanus* Associated with Benzimidazole Drug Resistance. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 1-16, 8 dez. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005113>.

STRUNZ, Eric C. *et al.* Water, Sanitation, Hygiene, and Soil-Transmitted Helminth Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plos Medicine**, [S.I.], v. 11, n. 3, p. 1-38, mar. 2014.

TRUSCOTT, James; HOLLINGSWORTH, T. Déirdre; ANDERSON, Roy. Modeling the Interruption of the Transmission of Soil-Transmitted Helminths by Repeated Mass Chemotherapy of School-Age Children. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 12, p. 1-9, 4 dez. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003323>.

VERCRUYSSSE, Jozef *et al.* Assessment of the Anthelmintic Efficacy of Albendazole in School Children in Seven Countries Where Soil-Transmitted Helminths Are Endemic. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 1-10, 29 mar. 2011. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000948>.

VOS, Theo *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1545-1602, 2016.

WEBSTER, Joanne P. *et al.* The contribution of mass drug administration to global health: past, present and future. **Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences**, [S.L.], v. 369, n. 1645, p. 1-12, 19 jun. 2014. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0434>.

ZUCCHERATO, Luciana Werneck *et al.* PCR-RFLP screening of polymorphisms associated with benzimidazole resistance in *Necator americanus* and *Ascaris lumbricoides* from different geographical regions in Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 9, p. e0006766, 2018.