

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PEDRO HENRIQUE DUTRA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA IN VITRO DO ALBENDAZOL E
IVERMECTINA, ASSOCIADOS E USO INDIVIDUAL NO CONTROLE
DE OVOS DE *Taenia solium***

VILA VELHA
FEVEREIRO/2024

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA IN VITRO DO ALBENDAZOL E
IVERMECTINA, ASSOCIADOS E USO INDIVIDUAL NO CONTROLE
DE OVOS DE *Taenia solium***

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

PEDRO HENRIQUE DUTRA DOS SANTOS

VILA VELHA
FEVEREIRO/2024

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

D978a

Dutra, Pedro Henrique Santos.

Avaliação da eficácia *in vitro* do albendazol e ivermectina, associados e uso individual no controle de ovos de Taenia solium / Pedro Henrique Santos Dutra. – 2024.

24 f. : il.

Orientador: Fabio Ribeiro Braga.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Vila Velha, 2024.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Parasito - Tratamento.
I. Braga, Fabio Ribeiro. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

PEDRO HENRIQUE DUTRA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA *IN VITRO* DO ALBENDAZOL E
IVERMECTINA, ASSOCIADOS E USO INDIVIDUAL NO CONTROLE
DE OVOS DE *Taenia solium***

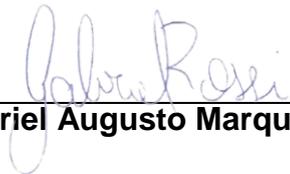
Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 28 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:



Prof. Dr. Filipe Elias de Freitas Soares – UFLA



Prof. Dr. Gabriel Augusto Marques Rossi – UVV



**Prof. Dr. Fábio Ribeiro Braga – UVV
(Orientador)**

SUMÁRIO

01. INTRODUÇÃO	10
02. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1. <i>Taenia solium</i>	11
2.2. Medicamentos para o tratamento da Teníase e Cisticercose	13
03. HIPÓTESE	15
04. OBJETIVOS	15
4.1 Objetivo Geral	15
4.2. Objetivos Específicos	15
05. MATERIAIS E MÉTODOS	15
5.1. Obtenção de larvas de <i>Taenia solium</i>	15
5.2 Fármacos antihelmínticos	15
5.3 Ensaio experimental	16
06. RESULTADOS	16
07. DISCUSSÃO	17
08. CONCLUSÃO	20
09. AGRADECIMENTOS	20
10. REFERÊNCIAS	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IVM – Ivermectina

T.solium - *Taenia solium*

PAM – Modulador Alostérico Positivo

GLUCI – Glutamato

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Ensaio experimental

Tabela 2- Médias ovicidas e percentual de redução no grupo controle e tratados com os fármacos (Ivermectina G2; Albendazol G3 e Ivermectina + Albendazol G4), ao final de 30 dias de experimento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Morfologia da *Taenia spp* (Parasitologia clínica UFSC, 2020).

Figura 2. Distribuição Geográfica de casos de teníase

Figura 3. Destruição de ovos de *Taenia solium* após interação com os fármacos Ivermectina e Albendazol, ao final do experimento

RESUMO

Dutra, Pedro Henrique Santos, M.Sc Universidade Vila Velha – ES, fevereiro de 2024. **Avaliação da eficácia In Vitro do Albendazol e Ivermectina, Associados e Uso Individual no controle de Ovos de Taenia solium.** Orientador: prof. Dr. Fábio Ribeiro Braga.

Taenia solium é um parasito gastrointestinal da qual os seres humanos são hospedeiros definitivos. A infecção por esse parasito pode causar a teníase e a cisticercose, consideradas infecções graves. A transmissão acontece do suíno para os humanos, através da ingestão de carne mal cozida ou crua. Mesmo sendo considerada potencialmente erradicável, a teníase ainda é endêmica em diversas regiões do mundo, principalmente em locais de baixo desenvolvimento. Entre os fármacos anti-helmínticos utilizados para o tratamento desta infecção, estão a Niclosamida, o Praziquantel, a Ivermectina e o Albendazol. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia in vitro dos fármacos Albendazol e Ivermectina no controle de ovos de *T. solium*. Os ovos foram obtidos através de exemplares fêmeas dissecadas, divididos em quatro grupos: G1: grupo controle; G2: ovos + Ivermectina; G3: Ovos + Albendazol; G4 Ovos + Albendazol + Ivermectina. Os resultados demonstraram que o maior percentual de redução foi observado na associação de Ivermectina + Albendazol. Contudo, isolados as drogas também apresentaram alguma eficácia. Não houve diferença ($p>0,05$) entre os grupos tratados. No presente trabalho, tanto o Albendazol quanto a Ivermectina apresentaram efeito ovicida, contudo em menor escala. A associação dos fármacos apresentou maior eficiência (51,0%) na destruição dos ovos de *T. solium*, do que isoladamente utilizados, podendo no futuro, em novos delineamentos ser mais explorada e com isso um futuro protocolo terapêutico no controle do complexo teníase cisticercose humana.

Palavras-chave: *Taenia solium*; Albendazol; Ivermectina; Associação.

ABSTRACT

Dutra, Pedro Henrique Santos, M.Sc Universidade Vila Velha – ES, February, 2024. **Evaluation of the in vitro efficacy of albendazole and ivermectin, associated and individual use in the control of taenia solium eggs.** Advisor: prof. Dr. Fábio Ribeiro Braga.

Taenia solium is a gastrointestinal parasite of which humans are definitive hosts. Infection with this parasite can cause taeniasis and cysticercosis, which are considered serious infections. Transmission occurs from pigs to humans through ingestion of undercooked or raw meat. Even though it is considered potentially eradicatable, taeniasis is still endemic in several regions of the world, especially in low-development areas. Among the anthelmintic drugs used to treat this infection are Niclosamide, Praziquantel, Ivermectin and Albendazole. The objective of this work was to evaluate the in vitro efficacy of the drugs Albendazole and Ivermectin in controlling *T. solium* eggs. The eggs were obtained from dissected female specimens, divided into four groups: G1: control group; G2: eggs + Ivermectin; G3: Eggs + Albendazole; G4 Eggs + Albendazole + Ivermectin. The results demonstrated that the highest percentage of reduction was observed in the combination of Ivermectin + Albendazole. However, isolated drugs also showed some effectiveness. There was no difference ($p>0.05$) between the treated groups. In the present study, both Albendazole and Ivermectin showed an ovicidal effect, although on a smaller scale. The combination of drugs showed greater efficiency (51.0%) in the destruction of *T. solium* eggs, than when used alone, and could be further explored in the future, in new designs, and with this a future therapeutic protocol in the control of the complex taeniasis human cysticercosis.

Keywords: *Taenia solium*; Albendazole; Ivermectin; Association.

1. INTRODUÇÃO

Taenia solium é um parasito que representa um importante desafio para a saúde pública. O ser humano é o único hospedeiro definitivo, abrigando a forma adulta da *T. solium* no intestino. Os suínos são os hospedeiros intermediários mais comuns. O ciclo normal da *Taenia* adulta inclui a excreção de ovos ou proglotes com as fezes do hospedeiro final. Geralmente contaminam-se em locais onde as condições sanitárias são precárias e podem acessar as fezes humanas e se alimentar-se delas, ingerindo os ovos da tênia (GARCIA et al., 2020).

Este parasita pode causar duas doenças graves em humanos: a teníase e a cisticercose. A teníase é causada pela forma adulta do parasita, geralmente ocorre quando se ingere carne suína malcozida que está infectada com cistos larvais. Já a cisticercose ocorre quando se come alimentos e água contaminados com os ovos da *T. solium* presentes nas fezes de um ser humano infectado. Esta condição pode evoluir para o sistema nervoso central, causando a neurocisticercose (NCC), que é a principal causa de epilepsia adquirida em adultos em países de baixa e média renda (GARCIA et al., 2020; JIMÉNEZ, 2023).

No ano de 2010, foram notificados 2,8 milhões de casos de indivíduos com sequelas devido a epilepsia por NCC, além de mais de 50 mil mortes por ano em todo o mundo, mas especialmente em países subdesenvolvidos, onde as infecções por *T. solium* são endêmicas devido aos hábitos de higiene inadequados. Ademais, a alta prevalência de infecções por este parasita também impacta a economia, que pode trazer graves consequências em países subdesenvolvidos (DIXON et al., 2020; SOTO et al., 2021).

Diversas tentativas de intervenção para o controle da transmissão do *T. solium* foram feitas, como: tratamento medicamentoso em massa; tratamento combinado para teníase e cisticercose; vacinação de suínos; melhorias no saneamento básico; intervenções educativas, entre outros. Contudo, as evidências científicas sobre o controle do *T. solium* ainda são limitadas, feitas em pequena escala, e ainda não foi constatada uma estratégia eficaz (DIXON et al., 2020; O'NEAL et al., 2021).

Entre os fármacos apontados como tratamento contra a infecção por *T. solium*, está o Albendazol. Sua eficácia ovicida foi determinada pela Organização Pan-

Americana da Saúde, como um dos 3 principais medicamentos na Diretrizes de quimioterapia preventiva para controle da teníase por *T. solium*, fornecendo recomendações para quimioterapia preventiva com o Albendazol em áreas endêmicas para esse parasita. Contudo, são necessárias mais evidências científicas para que a terapia com o Albendazol seja utilizada como medida de saúde pública (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2021).

Embora sua eficácia seja menor, quando comparada ao Albendazol ou à Niclosamida, outro fármaco amplamente utilizado no tratamento de helmintíases é a Ivermectina. Este antiparasitário é utilizado de forma ampla, no combate a várias infecções, como: estrogiloidíase; oncocercose; sarna; filariose linfática; entre outras. Em helmintos, a ação da Ivermectina ocorre através da ação sobre os canais de cloreto, que são sensíveis ao neurotransmissor glutamato (GUSMÁN et al., 2023).

Considerando que a monoterapia demonstrou reduzida eficácia, a associação de Ivermectina-Albendazol que possuem diferentes ações pode melhorar o desempenho clínico no combate aos parasitas (KELLER et al,2021), pensando nisso a OMS incluiu essa combinação a Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS para o tratamento de helmintos intestinais (WHO, 2019). Além disso, o ensaio clínico feito por Hurlimann e colaboradores (2021) corroborou que o Albendazol- Ivermectina resultou em maior benefício do que somente o Albendazol isolado.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar de forma in vitro a atividade dos fármacos Albendazol e Ivermectina na sua eficácia ovicida contra a *Taenia solium*, assim como analisar a ação sinérgica de ambos os fármacos associados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. *Taenia solium*

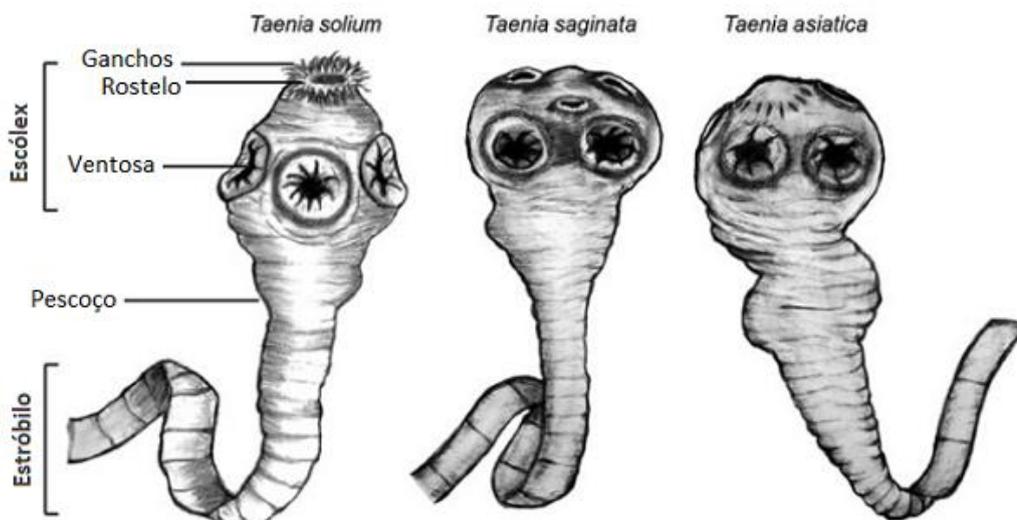


Figura 1: Morfologia da *Taenia* spp (Parasitologia clínica UFSC, 2020).

Taenia solium faz parte da família Taeniidae, que abrange três parasitas que causam problemas aos seres humanos: a tênia da carne suína (*Taenia solium*), a tênia da carne bovina (*Taenia saginata*) e a tênia asiática (*Taenia asiatica*). Esse último parasita se assemelha morfológicamente à *T. saginata*, mas tem características biológicas semelhantes à *T. solium* (DEL BRUTTO, 2015).

T. solium são vermes grandes, em forma de fita, que normalmente medem de 1,5 a 4 metros de comprimento. Eles possuem uma forma oval ou de pêra e são consideravelmente pequenos (com um diâmetro de 0,6 a 1 mm), com quatro ventosas e uma coroa dupla de acúleos localizados no rosto entre as ventosas. Esses acúleos têm a forma de foices (REY, 2023).

Taenia solium é um parasita complexo. Ele conta com um hospedeiro intermediário comum: o suíno, que serve de abrigo para as larvas do parasita. O ser humano, por sua vez, é o hospedeiro definitivo, abrigando a *T. solium* adulta em seu intestino (ZULU et al., 2023). Neste ciclo, a *T. solium* adulta expele ovos ou proglotes, contendo um embrião hexacanto infectante ou oncosfera, protegida por uma camada espessa de queratina (FLISSER, 2014).

Nesse momento ocorre o processo de adaptabilidade: os embriões emergem do ovo, impulsionados pela ação enzimática do estômago e intestino, e libertam-se da

membrana que os sustentava através de seus ganchos oncosféricos (MENDELOVIC et al., 2014). Em uma verdadeira demonstração de força e sobrevivência, eles se fixam no epitélio intestinal e atravessam a mucosa com o auxílio de enzimas parasitárias (GARCIA, 2020).

Uma vez atravessada a barreira intestinal, os embriões percorrem pelo sistema circulatório do suíno, estabelecendo-se e se desenvolvendo em larvas císticas cheias de líquido, conhecidas como cisticercos. Interessante, que, cada cisticerco abriga um escólex invaginado com uma dupla coroa de ganchos e quatro ventosas musculares (ZIMIC et al., 2012).

O cisticerco de *T. solium* (também conhecido como *Cysticercus cellulosae*) se desenvolve em qualquer parte do corpo, mas principalmente nos músculos esqueléticos e no coração dos suínos. Essa larva se torna infecciosa para o ser humano após 60 a 75 dias, mas pode permanecer viável na musculatura do suíno por vários anos e, talvez, por toda a vida do animal. A infecção humana ocorre quando a carne suína é consumida crua (REY, 2023).

Taenia solium, um parasita do trato digestivo humano, é liberado durante a digestão da carne e se desenvolve em sua forma adulta sob a influência da bile. Ao contrário da *T. saginata*, a presença da *T. solium* no intestino delgado muitas vezes passa despercebida devido à sua menor atividade e proglotes eliminados junto às fezes. A infecção geralmente não causa sintomas perceptíveis, e os indivíduos tornam-se conscientes do parasitismo apenas após a expulsão das proglotes (TOLEDO et al., 2018).

A prevalência mundial da infecção humana é comum onde se consome carne suína crua ou mal-cozida. A forma como os suínos são criados, as condições de higiene e o nível socioeconômico influenciam nas taxas de prevalência. No entanto, os inquéritos epidemiológicos relacionados a essa teníase são difíceis devido à inadequação dos exames de fezes (REY, 2023). A Figura 1 ilustra a distribuição geográfica de casos de teníase no ano de 2020.

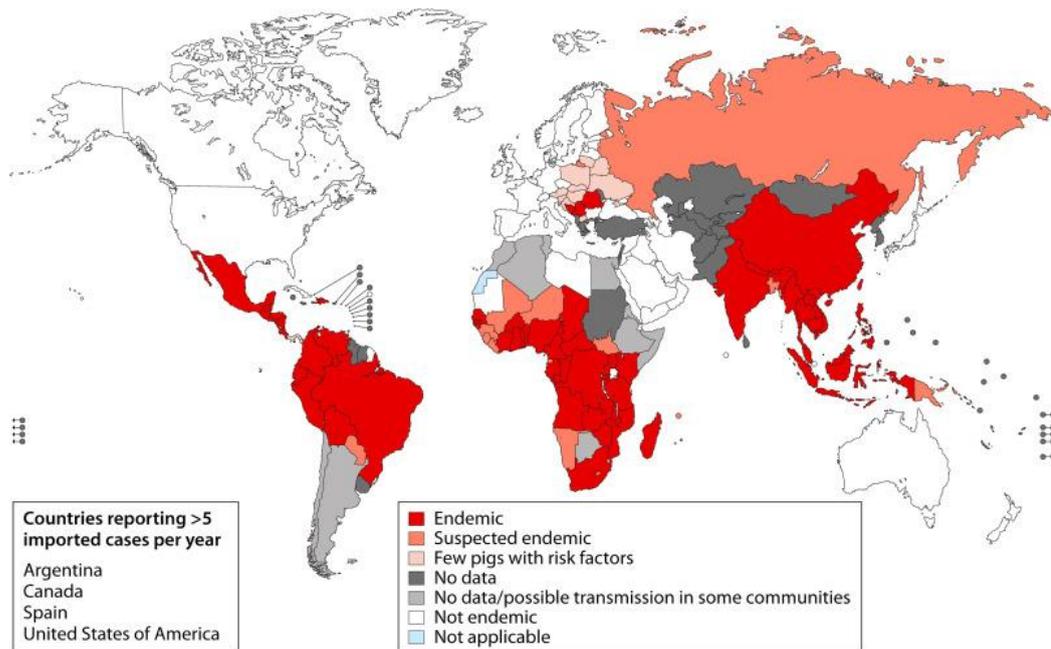


Figura 2: Distribuição Geográfica de casos de teníase (GARCIA, 2020).

2.2. Medicamentos para o tratamento da Teníase e Cisticercose

Para o combate contra a *T. solium* ou suspeita de cisticercose, é importante utilizar apenas medicamentos que não afetem as formas larvais (cisticercos). A destruição desses cisticercos pode agravar a condição da cisticercose ocular ou nervosa. Além disso, é essencial evitar o uso de medicamentos que possam causar vômitos, para não correr o risco de autoinfecção caso os movimentos antiperistálticos levem os ovos do parasita de volta para o estômago (REY, 2023). Entre os medicamentos mais aceitos para esse tipo de tratamento se encontra a Ivermectina e o Albendazol.

A Ivermectina (IVM) tem sido amplamente utilizada em suínos na África Subsaariana. É acessível e altamente aceito pelos agricultores devido à sua eficácia contra uma ampla gama de parasitas internos e externos. Apesar de não ter sido inicialmente considerada eficaz contra cestóides, devido à falta de um sistema específico, estudos recentes demonstraram seu efeito protoescolicida contra *Echinococcus granulosus* (MKUPASI, 2013).

Em humanos a IVM tem sido amplamente utilizada no tratamento de oncocerose, estrogiloidíase, enterobíase, ascaridíase, filariose, tricuriase e sarna.

Em animais domésticos, é empregada no tratamento de endoparasitas e ectoparasitas (PEREIRA et al.,2023)

A Ivermectina é um fármaco modulador alostérico positivo (PAM), que age abrindo canais iônicos de cloreto, que são controlados pelo glutamato (GluCl). Pode atuar no sistema nervoso motor, nos músculos faríngeos, nos poros excretores e no sistema reprodutor feminino, dependendo de qual órgão é o alvo principal, resultando assim na inibição do bombeamento dos músculos faríngeos dos nematoides e cestóides, da motilidade, da liberação de microfíliarias ou do ovo. Também age impedindo a liberação de imunossupressores pelo sistema reprodutor da fêmea. Esses efeitos variam de acordo com o parasita (MARTIN et al., 2021).

Além disso, a Ivermectina tem sido efetiva no tratamento de filhotes infectados, levando à morte do parasita e mostrando resultados promissores no tratamento de neurocisticercose humana resistente a outros medicamentos. Seu mecanismo preciso de ação ainda não é completamente compreendido, mas sabe-se que leva à paralisia e morte dos parasitas. A Ivermectina é uma terapia alternativa valiosa que oferece resultados positivos em várias condições parasitárias (MKUPASI, 2013).

O Albendazol é um medicamento amplamente utilizado no combate à neurocisticercose, por ser mais acessível e apresentar custo inferior ao Praziquantel, além de tratamento mais curtos, resultando em despesas hospitalares reduzidas. Contudo, aproximadamente 12% e 45% dos cistos persistem após os regimes de tratamento convencionais com Albendazol e Praziquantel, respectivamente. As taxas de cura com esses medicamentos são consideravelmente limitadas, variando entre 40% e 50% (PAREDES, 2023).

Dentre as medidas educativas mais relevantes, destacam-se: a) ensinar as pessoas a reconhecerem os sinais de infecção (como a identificação das partes do parasita expelidas nas fezes) e incentivar o tratamento precoce dos indivíduos parasitados; b) orientar sobre a prevenção da infecção através do consumo adequado de alimentos; c) promover a adoção de hábitos higiênicos, em geral, e condenar a prática de defecar ao ar livre (REY, 2023).

3. HIPÓTESE

A hipótese deste trabalho é avaliar se a ação ovicida dos compostos químicos Albendazol e Ivermectina e se há sinergismo medicamento para um maior controle de ovos de *Taenia solium*.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia in vitro dos fármacos Albendazol e Ivermectina no controle de ovos de *Taenia solium*.

4.2. Objetivos Específicos

- Analisar a eficácia ovicida do Albendazol e da Ivermectina sobre os ovos de *Taenia solium*.
- Verificar se há sinergismo medicamentoso com a associação entre ambos os fármacos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Obtenção de larvas de *Taenia solium*

Ovos de *Taenia solium* foram doado pelo setor de medicina da UVV de um paciente humano infectado, e obtidos de proglótides de um exemplar adulto dissecados de acordo com a técnica de Silva e colaboradores (2022) modificada.

5.2 Fármacos antihelmínticos

No presente ensaio experimental foram utilizados os fármacos: Albendazol e Ivermectina. Esses compostos foram obtidos em uma drogaria no comércio local.

5.3 Ensaio experimental

Foram formados 4 grupos experimentais em microtubos, sendo cada grupo com cinco repetições, os microtubos contendo 500 ovos (62,5 µL) de *Taenia solium*, mais 62,5 µL contendo a drogas anti-helmínticas, G1 - 500 ovos de *Taenia solium* / 62,5 µL+ 62,5 µL de Agua destilada; G2 - 500 ovos de *Taenia solium* / 62,5 µL+ 62,5 µL Ivermectina 1%; G3 - 500 ovos de *Taenia solium* / 62,5 µL+ 62,5 µL Albendazol

15% e G4 - 500 ovos de *Taenia solium* / 62,5 µL+ 62,5 µL Ivermectina + Albendazol como descritos a seguir na Tabela 1.

Grupos	Tratamento
G1	500 ovos de <i>Taenia solium</i> / 62,5 µL+ 62,5 µL de H2O
G2	500 ovos de <i>Taenia solium</i> / 62,5 µL+ 62,5 µL Ivermectin 1%
G3	500 ovos de <i>Taenia solium</i> / 62,5 µL+ 62,5 µL Albendazol 15%
G4	500 ovos de <i>Taenia solium</i> / 62,5 µL+ 62,5 µL Ivermectina 1% + Albendazol 15%

Tabela 1: Ensaio experimental.

Após 30 dias de interação, as médias dos valores foram submetidos a seguinte fórmula de cálculo de percentual de redução e análise estatística por meio do software BioEstat 5.0 (Ayres et al., 2003). os percentuais de redução ovicida foram calculados de acordo com Mendoza de Gives et al, (2017).

$$\% \text{ redução} = \frac{\text{média do grupo controle} - \text{média do grupo tratado}}{\text{média do grupo controle} \times 100}$$

6. RESULTADOS

Os resultados do presente trabalho demonstraram que os grupos tratados com os fármacos destruíram os ovos de *T. solium* ao final do ensaio experimental, Tabela 2. O maior percentual de redução foi observado na associação de Ivermectina + Albendazol. Contudo, isolados as drogas também apresentaram alguma eficácia. Não houve diferença ($p > 0,05$) entre os grupos tratados.

A Tabela 2 demonstra as médias ovicidas e percentual de redução no grupo controle e tratados com os fármacos (Ivermectina G2; Albendazol G3 e Ivermectina + Albendazol G4), ao final de 30 dias de experimento.

Médias seguidas pela mesma letra minúscula nas linhas não demonstra diferença $p > 0,01$ -tukey test.

GRUPOS experimentais	Médias (ovicidas)	% redução
Controle (g1)	1.0b	-
Ivermectina 1%	0,80a	20.0
Albendazol 15%	0.50a	50.0
Ivermectina + Albendazol	0.51a	51,0

Tabela 2: Médias ovicidas e percentual de redução no grupo controle e tratados com os fármacos (Ivermectina G2; Albendazol G3 e Ivermectina + Albendazol G4), ao final de 30 dias de experimento.

Ao final do ensaio experimental de 30 dias, a associação dos anti-helmínticos Albendazol e Ivermectina não demonstrou um sinergismo medicamentoso significativo, como demonstrado na Figura 2.

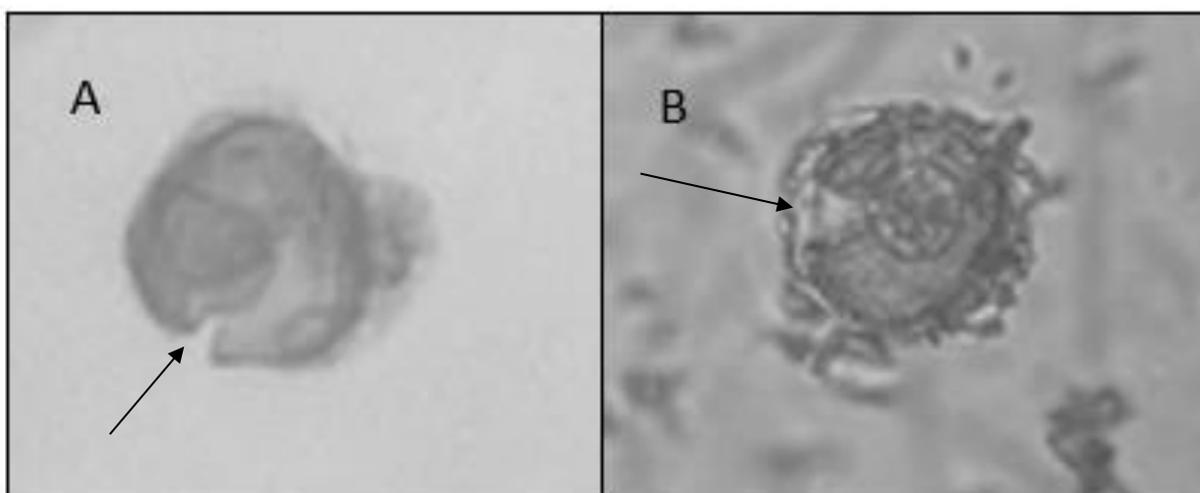


Figura 3: Destruição de ovos de *Taenia solium* após interação com os fármacos Ivermectina e Albendazol, após 30 dias do experimento.

Dentre os resultados obtidos, foi observado uma melhor ação ovicida do Albendazol quando comparado ao Ivermectina numericamente, e uma melhor ilustração do combate ovicida do Albendazol. Houve uma média de redução de 62% comparado ao grupo controle ao final do ensaio, o que comprova a sua eficácia e atividade ovicida.

7. DISCUSSÃO

Ao final do ensaio experimental foi observada a eficácia ovicida dos fármacos Albendazol 15% e Ivermectina 1% contra os ovos de *Taenia solium*, contudo pôde-se

constatar que a maior eficácia ovicida foi obtida no grupo tratado com o fármaco Albendazol. Embora ainda sejam necessários mais estudos com os fármacos utilizados com esta associação, foi possível observar que houve maior eficácia com o uso do Albendazol e da Ivermectina concomitantemente, tendo em vista o sinergismo medicamentoso apresentado, resultando assim, uma diminuição dos ovos e quebra dos demais produzidos, mostrando uma ação ovicida e larvicida.

O Albendazol mostrou, como ilustra a tabela 2, uma melhor redução quando comparado ao Ivermectina, obtendo uma eficácia de 30% a mais sob seu efeito ovicida, mostrando ser mais seletivo a ação ovicida sobre helmintíases do que a Ivermectina, corroborando assim, com a revisão sistemática realizada por Haby et al. (2020), que se concluiu quando comparada a dose tripla de Albendazol 400mg, por três dias consecutivos, demonstrou uma taxa de cura significativamente maior do que uma dose única.

Embora o estudo avaliado tenha alcançado redução na prevalência de teníase, não foi realizado nenhum teste com a administração de duas drogas simultaneamente, como foi realizado neste ensaio experimental com o Albendazol e a Ivermectina. Constatou-se, portanto, nesta revisão sistemática a efetividade da dose tripla do Albendazol para programas de controle em massa da *Taenia solium*. Não foram constatados efeitos adversos graves causados por este fármaco, embora sejam necessárias maiores evidências científicas para comprovação (HABY et al., 2020).

Da mesma forma como no presente trabalho, foi avaliado a eficácia do Albendazol e Ivermectina *in vitro*, demonstrando uma menor eficácia *in vitro* do fármaco Ivermectina quando comparado ao Albendazol por 30 dias, da mesma forma, também Collazo-Preciado et al. (2023), que realizou uma pesquisa comparando a efetividade do Albendazol e da Ivermectina contra diferentes parasitas gastrointestinais em ovinos, divididos em 3 grupos (um tratado com Albendazol, um tratado com Ivermectina e um não recebeu nenhum tratamento) por 42 dias. A partir do 7º dia de tratamento, ambos fármacos apresentaram redução significativa na quantidade de ovos, com eficácia total de 95%.

Validando também a seletividade *in vitro* do Albendazol quando comparado a Ivermectina, Pereira-Júnior et al. (2017), também realizaram um estudo *in vivo* no

Tocantins (Brasil), comparando o Albendazol com a Ivermectina a partir do 7º dia, os tratados com Albendazol apresentaram 81,92% de redução da quantidade de ovos. Já os tratados com Ivermectina obtiveram efetividade apenas após o 14º dia, com uma redução de 49,81%. Entretanto, no 21º dia de tratamento, ambos grupos apresentaram 100% de redução. Constatando-se que, assim como neste trabalho, ambos fármacos são eficazes no controle de helmintos.

Como visto, o trabalho foi avaliado tanto a eficácia quanto a efetividade de cada fármaco da classe antiparasitária, e foi visto dentro da classe uma melhor eficácia do Albendazol quando comparado a outro antiparasitário Ivermectina, à vista disso, Steinmann et al. (2011), na China, realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar a eficácia da administração de uma dose única ou tripla de Albendazol ou Mebendazol como medida de saúde pública. Foram avaliadas 314 pessoas infectadas. Os autores constataram que o Albendazol apresentou taxa de cura significativamente maior nos dois regimes de tratamento, tanto contra o *T. solium* quanto contra outros parasitas (*Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides* e *Taenia saginata*).

As taxas de redução de ovos obtidas com a dose única e tripla de Albendazol, respectivamente, foram de 97% e 99,7%. Já com o Mebendazol, a taxa com a dose única foi de 84% e com a dose tripla de 71%. Não foi realizado o teste com os medicamentos associados. No presente estudo, o Albendazol também apresentou maior ação ovicida quando comparado ao fármaco Ivermectina, embora a associação dos dois fármacos seja ainda mais eficaz (STEINMANN et al., 2011).

Todavia, a Ivermectina apresentou ação ovicida de baixa efetividade em um curto tempo de duração *in vitro* comparado ao Albendazol, entretanto, quando comparado a outros antiparasitários, demonstrou uma melhor eficácia, em um estudo realizado na Nigéria, Emmy-Egbe e Oluchukwo, (2018), compararam a eficácia da Ivermectina com o fármaco Praziquantel para o tratamento de infecções por parasitas intestinais em crianças em idade escolar. Das 200 crianças avaliadas, 117 apresentaram infecções parasitárias por helmintos. O tratamento com Ivermectina apresentou taxa de cura de 31,5%, enquanto com o Praziquantel a taxa foi de 27%, embora a Ivermectina tenha sido mais eficaz contra o *Ascaris lumbricoides* e o Praziquantel contra a *Taenia saginata*.

Contudo, de uma forma geral, a Ivermectina apresentou melhores resultados contra infecções por helmintos. Não foram realizados estudos com esses fármacos associados. Segundo os autores, são necessários mais estudos para compreender a ação dos fármacos anti-helmínticos e sua aplicabilidade. Faz-se necessário também a promoção de saúde, com ênfase na higiene pessoal e melhores condições ambientais, alimentação saudável e a administração de anti-helmínticos em grande escala (EMMY-EGBE, OLUCHUKWO, 2018).

8. CONCLUSÃO

O ensaio experimental demonstrou resultados promissores na redução de ovos de *Taenia solium* utilizando diferentes fármacos antiparasitários como Albendazol e Ivermectina, foi perceptível que isoladamente o Albendazol em sua dosagem usual é mais eficaz quando comparado ao Ivermectina, constatado em ensaio experimental 30% mais eficaz. No entanto, ainda é necessário a realização de futuros trabalhos em escalas *in vivo*.

9. AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não se elucidaria sem o precioso apoio de várias pessoas.

Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer a Deus por sempre cuidar e me dar forças para persistir. Ao meu orientador, Professor Doutor Fábio Ribeiro Braga, por toda a paciência, empenho pois sempre me orientou neste trabalho, muito obrigado por me ter corrigido quando necessário sem nunca me desmotivar.

Agradeço aos meus queridos pais e familiares, pelo amor, incentivo e apoio incondicional, mesmo nos momentos mais difíceis.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer a minha noiva Júlia, pois participou e me apoiando em todos os momentos estando ao meu lado para a conclusão deste trabalho.

10. REFERÊNCIAS

- Colazzo-Preciado, G., Lopéz-Rodriguez, A., Pineda-Lucatero, J., Lopéz-Rodriguez, L. A., Macedo-Barragán, R. (2023). Eficacia de la ivermectina y del albendazol sulfóxido para el control de nematodos gastrointestinales en ovejas Pelibuey. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**. v. 34, n. 2. <https://doi.org/10.15381/rivep.v34i2.23533>.
- Del Brutto, O. H., García, H. H. (2015). *Taenia solium* Cysticercosis: The lessons of history. **Journal of the neurological sciences**, v. 359(1-2), p. 392–395. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.011>
- Emmy-Egbe, I., Oluchukwu, O. (2018). Efficacies of Ivermectin and Praziquantel Treatment on Intestinal Helminthiasis among Primary School Children in Ihiala, Anambra State, Nigeria. **African Journal of Education, Science and Technology**, Anambra State, Nigeria. n. 1, v. 1. <https://doi.org/10.2022/ajest.v1i1.134>.
- Flisser A. (2013). State of the art of *Taenia solium* as compared to *Taenia asiatica*. **Korean J Parasitol**, 51:43–49. doi: 10.3347/kjp.2013.51.1.43
- Garcia, H. H., Gonzalez, A. E., & Gilman, R. H. (2020). *Taenia solium* Cysticercosis and Its Impact in Neurological Disease. **Clin Microbiol Rev**. [s. l.], 33(3):e00085-19. doi: 10.1128/CMR.00085-19.
- Haby, M. M., Sosa Leon, L. A., Luciañez, A., Nicholls, R. S., Reveiz, L., Donadeu, M. (2020) . Systematic review of the effectiveness of selected drugs for preventive chemotherapy for *Taenia solium* taeniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. [s. l.],n.14.1. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007873>.
- Hossain, M.S., Shabir, S., Toye, P., Thomas, L. F., Falcone, F. H. (2023). Insights into the diagnosis, vaccines, and control of *Taenia solium*, a zoonotic, neglected parasite. **Parasites & vectors**. [s. l.], v. 16, n. 1. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05989-6>.
- Hürlimann, E., Keller, L., Patel, C., Welsche, S., Hattendorf, J., Ali, S. M., Ame, S. M., Sayasone, S., Coulibaly, J. T., & Keiser, J. (2022). Efficacy and Safety of Co-Administered Ivermectin and Albendazole in School-Aged Children and Adults Infected With *Trichuris trichiura*: A Multi-Country Randomized Controlled Trial. **SSRN Electronic Journal**, 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00421-7.
- Jiménez-Avalos, G., Soto-Obando, A., Solis, M.J., Gilman, R. H., Cama, V., González, A. E., García, H. H., Sheen, P., Requena, D., Zimic, M. (2023). Assembly and phylogeographical analysis of novel *Taenia solium* mitochondrial genomes suggest stratification within the African-American genotype. **Parasites & vectors**. [s. l.], v. 16, n. 1, p. 349. doi: 10.1186/s13071-023-05958-z.
- Keller L., Welsche S., Patel C., Sayasone S., Ali S.M., Ame, S. M., Hattendorf, J., H. Hürlimann, E. Keiser, J. (2021). Long-term outcomes of ivermectin-albendazole versus albendazole alone against soil-transmitted helminths: Results from randomized controlled trials in Lao PDR and Pemba Island, Tanzania. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 6, p. e0009561.

Martin, R. J., Robertson, A. P., & Choudhary, S. (2021). Ivermectin: An Anthelmintic, an Insecticide, and Much More. **Trends in parasitology**. [s. l.], n.37(1), p.48–64. doi: 10.1016/j.pt.2020.10.005.

MENDOZA DE GIVES, PEDRO; BRAGA, F.R. Pochonia chlamydosporia: A Promising Biotechnological Tool Against Parasitic Nematodes and Geohelminths. In: Manzanilla-López, Rosa H., Lopez-Llorca, Luis Vicente. (Org.). Perspectives in Sustainable Nematode Management Through Pochonia chlamydosporia Applications for Root and Rhizosphere Health. 1ed.Inglaterra: **Springer International Publishing**, 2017, v. 1, p. 1-.

Mkupasi, E. M., Ngowi, H. A., Sikasunge, C. S., Leifsson, P. S., & Johansen, M. V. (2013). Efficacy of ivermectin and oxfendazole against *Taenia solium* cysticercosis and other parasitoses in naturally infected pigs. **Acta tropical**. [s. l.], v. 128, n. 1, p. 48–53. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.06.010.

Mendlovic F, Garza-Rodríguez A, Carrillo-Farga J, González-Domínguez F, Maravilla P, Flisser A. (2014). From stillness to motion: 80 years after the first description of *Taenia solium* oncosphere hatching. **Parasit Vectors**, 7:12. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-12>

Organização Pan-americana de Saúde. (2023). **Diretrizes de quimioterapia preventiva para controle da teníase por *Taenia solium***. Washington, DC. P. 1-60. jan. 2021. doi: <https://doi.org/10.37774/9789275723722>.

Paredes, A., de Campos Lourenço, T., Marzal, M., Rivera, A., Dorny, P., Mahanty, S., Guerra-Giraldez, C., García, H. H., Nash, T. E., Cass, Q. B., & Cysticercosis Working Group in Peru. (2013). *In Vitro* analysis of albendazole sulfoxide enantiomers shows that (+)-(R)-albendazole sulfoxide is the active enantiomer against *Taenia solium*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. [s. l.], v. 57, n. 2, p. 944–949. doi: 10.1128/AAC.01465-12.

Pereira, J. C., Figueiredo, L. R., Tescarollo, I. L. (2023). Ivermectina: Desafios na produção de tabletes mastigáveis para tratamento de zoonoses parasitárias em animais domésticos. **Ensaio USF**. Bragança Paulista - SP, v. 7, n. 2, p. 22-32.

Pereira-Júnior, R. A., Sousa, S. A. P., Veloso, F. P. F. S., Silva, L. A., Almeida, K. S. (2017) Eficácia de Ivermectina e Albendazol contra nematódeos gastrointestinais em rebanho ovino naturalmente infectado no município de Palmas-TO, Brasil. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. n. 28.

Rey, Luís. (2009). **Bases da Parasitologia Médica**. 3ª edição. [s. l.]. Grupo GEN, p. 1-349. E-book.

Steinmann, P., Utzinger, J., Du, Z. W., Jiang, J. Y., Chen, J. X., Hattendorf, J., Zhou, H., Zhou, X. N. (2011). Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia spp.*: a randomized controlled trial. **PloS one**, v. 6, n. 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025003>.

Toledo, R. C. C.; Franco, J. B.; Freitas, L. S. Katielli, C., Freitas, A. R. F. (2018). Complexo teníase/ cisticercose: uma revisão. **Higiene Alimentar**, v.32, n. 282/283, p.30-34.

WHO. **WHO model list of essential medicines, 21st list**. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponível em: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>. Acesso em: 11, jan. 2024.

Zimic, M., Pajuelo, M., Gilman, R. H., Gutierrez, A. H., Rueda, L. D., Flores, M., Chile, N., Verastegui, M., Gonzalez, A., Garcia, H.H., Sheen, P., Grupo de Trabalho de Cisticercose no Peru. (2012). A fração proteica altamente antigênica de *Taenia solium* de 53/25 kDa com atividade semelhante à catepsina-L está presente na oncosfera/cisticerco e induz anticorpos IgG não protetores em porcos. **Vet Immunol Immunopathol**, 145:171–178.

Zulu, G., Stelzle, D., Mwape, K. E., Welte, T. M., Strømme, H., Mubanga, C., Mutale, W., Abraham, A., Hachangu, A., Schmidt, V., Sikasunge, C. S., Phiri, I. K., Winkler, A. S. (2023). The epidemiology of human *Taenia solium* infections: A systematic review of the distribution in Eastern and Southern Africa. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 3, p. e0011042. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011042>