



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA - PPGFAR



**INFECÇÃO POR *S. stercoralis*
EM PACIENTES
IMUNOCOMPROMETIDOS**

Salvador
2013

JOELMA NASCIMENTO DE SOUZA

**INFECÇÃO POR *S. stercoralis* EM PACIENTES
IMUNOCOMPROMETIDOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Profa. Dra. Neci Matos Soares

Salvador
2013

Sistema de Bibliotecas - UFBA

Souza, Joelma Nascimento de.

Infecção por *S. stercoralis* em pacientes imunocomprometidos / Joelma Nascimento de Souza. - 2013.

65 f.

Inclui anexos.

Orientadora: Profª. Drª. Neci Matos Soares.

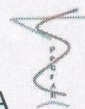
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador, 2013.

1. *Strongyloides*. 2. Diagnóstico. 3. Teste imunoenzimático. 4. Lúpus eritematoso sistêmico. 5. Infecções por HIV. I. Soares, Neci Matos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD - 592.3
CDU - 595.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



TERMO DE APROVAÇÃO

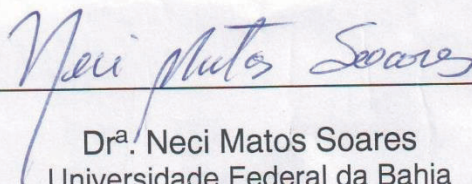
JOELMA NASCIMENTO DE SOUZA

INFECÇÃO POR *S. stercoralis* EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia (nível Mestrado Acadêmico) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Aprovada em 03 de julho de 2013.

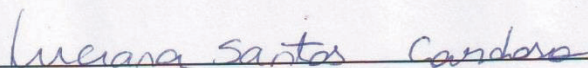
BANCA EXAMINADORA



Dr^a. Neci Matos Soares
Universidade Federal da Bahia
Orientadora



Dr^a. Fernanda Washington de Mendonça Lima
Universidade Federal da Bahia



Dr^a. Luciana Santos Cardoso
Universidade Federal da Bahia

Financiamento:

Bolsa concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e
Financiamento do projeto pela FAPESB, através do edital PPSUS, sob o nº 4782/2009

Dedico este
trabalho a todos aqueles que me acompanharam
durante a minha vida: minha família, meus professores e meus amigos.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe (Luzia), meu pai (Pedro) e aos meus irmãos (Adilson, Adelson e Sergio), pelo apoio em todas as situações.

À Prof. Neci Matos Soares, cuja orientação foi além do âmbito acadêmico, propiciando meu amadurecimento intelectual, profissional e pessoal.

À Prof. Márcia Aquino, pela boa vontade e disposição para ajudar, sempre.

À Prof. Lêda, que foi a primeira a me ensinar o que é a parasitologia e muito mais.

À Joelma e a Robson, por me acolherem e me ensinarem muito.

À Bete e a Mônica, por estarem comigo nos bons e maus momentos.

Aos meus amigos Fernanda, Bruna, Andre, Tharcila, Dalila e Quele, pelas boas memórias.

À equipe do laboratório de pesquisa e extensão em parasitologia: Eliene, Dona Silvéria, Rosana, Marcos, Elda, Luana, Adson, Silvia, Renata e Flavia pelo suporte e ajuda nas mais diversas situações.

Ao Prof. Ajax Atta e a Rodrigo Oliveira, pelo apoio com a coleta de amostras dos pacientes com LES.

Às instituições parceiras e aos Doutores Mittermayer Santiago, Cibele Maria Dourado, Leila Azevedo e Paulo Machado, que ao encaminharem os pacientes possibilitaram este trabalho.

A todos aqueles os quais eu não mencionei, mas que contribuíram direta ou indiretamente para este trabalho.

À Deus, por possibilitar tudo.

“Eu vou lhe desdizer, aquilo tudo que eu lhe disse antes. Eu prefiro ser essa metamorfose ambulante, do que manter aquela velha opinião formada sobre tudo.”

Raul Seixas

RESUMO

SOUZA, Joelma Nascimento de. **Infecção por *S. stercoralis* em pacientes imunocomprometidos**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

A estrogiloidíase humana é causada, principalmente, pelo *Strongyloides stercoralis*, parasito que infecta cerca de 100 milhões de pessoas em todo o mundo. Usualmente, as infecções causadas pelo *S. stercoralis* são crônicas e assintomáticas, podendo persistir por décadas sem serem diagnosticadas. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos, a infecção pode se desenvolver para quadros de hiperinfecção e/ou disseminação. Assim, o diagnóstico precoce é essencial para prevenir as formas graves da doença. Os objetivos deste trabalho foram: (1) avaliar a frequência da infecção por *S. stercoralis* em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), através de três métodos parasitológicos (Sedimentação Espontânea (SE), Baermann-Moraes (BM) e Cultura em Placa de Agar(CPA));(2) determinar os níveis séricos de IgG e IgE específicos para *S. stercoralis* através do ensaio imunoenzimático (ELISA); (3) avaliar a infecção por *S. stercoralis* e/ou a produção de anticorpos específicos correlacionando-os com a terapia com glicocorticoides e (4) acompanhar a resposta terapêutica aos antiparasitários utilizados pelos pacientes com síndrome da hiperinfecção por *S. stercoralis*(SHS). Foram avaliados 75 pacientes com LES, 20 pacientes portadores do HIV e dois pacientes com SHS. A frequência de parasitos intestinais nos pacientes com LES foi de 10,7% e nos pacientes infectados com o HIV de 40% ($p<0,05$), sendo que a frequência de *S. stercoralis* nos pacientes com LES foi de 1,3% e nos pacientes com HIV de 10%. As sensibilidades dos ELISAs foram de 80% para detecção de IgG e 76,9 % para o IgE. Ambos os ensaios apresentaram a mesma especificidade, de 96,7%. A frequência de IgG e IgE reativos ao antígeno de *S. stercoralis* nos pacientes com LES foi de 16% e 28%, respectivamente. No grupo de pacientes com HIV, a frequência de anticorpos específicos foi de 10% para IgG e 20% para IgE. Oito pacientes (seis com LES e dois com HIV) foram positivos tanto para detecção de IgG como para IgE. Entre os pacientes com LES que apresentaram níveis de IgG e IgE anti-*S. stercoralis* positivo, 75% (9/12) e 81% (17/21), respectivamente, faziam uso de glicocorticoides. Durante o período de execução deste trabalho, dois casos de hiperinfecção foram diagnosticados: o primeiro em um paciente com hanseníase sob corticoterapia e o segundo em uma paciente infectada com o HTLV-1. Ambos os pacientes foram tratados inicialmente com albendazol e, após falhas terapêuticas, com ivermectina. O tratamento foi avaliado durante o período de um ano e a cura da infecção parasitária foi confirmada através de exames parasitológicos e da sorologia. A utilização da CPA e da pesquisa de anticorpos específicos associadas aos achados laboratoriais (como eosinofilia e níveis de IgE total) são fundamentais para a realização do diagnóstico e avaliação do tratamento da infecção pelo *S. stercoralis*, uma vez que a detecção precoce da infecção pode alterar o curso da doença, após tratamento adequado, prevenido a ocorrência da estrogiloidíase grave.

Palavras-chave: *Strongyloides stercoralis*. SHS. Diagnóstico. ELISA. LES. HIV

ABSTRACT

SOUZA, Joelma Nascimento de. ***S. stercoralis* infection in immunocompromised patients.** Master Dissertation – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, 2013.

The human strongyloidiasis is mainly caused by *Strongyloides stercoralis*, a parasite that infects about 100 million people worldwide. Usually, the infections caused by *S. stercoralis* are chronic and asymptomatic and may persist for decades undiagnosed. However, in immunocompromised individuals, the infection can cause hyperinfection and / or dissemination. Therefore, early diagnosis is essential to prevent the severe forms of the disease. The aims of this work were: (1) to evaluate the frequency of *S. stercoralis* infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV), by spontaneous sedimentation (SS), Baermann-Moraes (BM) and agar plates culture methods (ACP) methods, (2) to perform specific IgG and IgE serological diagnosis by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), (3) to evaluate the presence of *S. stercoralis* infection and/or production of specific antibodies associated with the use of corticosteroids and (4) to follow up patients treatment with *Strongyloides* hyperinfection syndrome (SHS). There were evaluated 75 patients with SLE, 20 patients infected with HIV and two patients with SHS. The frequency of intestinal parasites was 10.7% in the SLE group and 40% in the HIV group ($p < 0.05$), whereas the frequency of *S. stercoralis* infection in SLE patients was 1.3% and 10% in HIV-infected patients. The sensitivity of the ELISA was 80% to detect IgG and 76.9% to IgE anti-*S. stercoralis*. Both assays presented the same specificity, of 96.7%. The frequency of IgG and IgE anti-*S. stercoralis* in patients with SLE was 16% and 28%, respectively. In patients with HIV, the frequency of specific antibodies was 10% for IgG and 20% for IgE. Eight patients (six with LES and two with HIV) were positive for both ELISAs. Among the patients with LES under corticotherapy, there were 75% (9/12) and 81% (17/21) positive for detection of IgG and IgE anti-*S. stercoralis* antibodies, respectively. While performing this work, two cases of hyperinfection were diagnosed: the first one was a leprosy patient under corticosteroid regimen and the second was a patient infected with HTLV-1. Both patients were initially treated with albendazole and after treatment failures, the patients were successfully treated with ivermectin. In one-year follow up of both patients was observed the cure of infection by parasitological and serological methods. A diagnostical approach using the APC method and the detection of specific antibodies associated with laboratory findings (such as eosinophilia and total IgE) are essential for the diagnosis and follow-up of *S. stercoralis* infected patients. Early detection of the infection can alter the course of the disease, after appropriate treatment, preventing the occurrence of severe strongyloidiasis.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*. SHS. Diagnosis. ELISA. SLE. HIV

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Síndrome da imunodeficiência adquirida)
BM	Baermann-Moraes
CEDAP	Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisas
CPA	Cultura em Placa de Agar
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HTLV-I	Vírus Linfotrópico Humano de Células T 1
IFAT	Indirect Fluorescent Antibody Test (Imunofluorescência indireta)
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INF-γ	Interferon- γ
Kg	Quilograma
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
M	Molar
mM	Milimolar
N	Normal
Nm	Nanômetros
PBS	Tampão Salina Fosfato
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PMSF	Fenil-metilsulfonil-fluoreto
p/v	Peso por volume

SE	Sedimentação Espontânea
SHS	Síndrome da Hiperinfecção por <i>Strongyloides</i>
µg	Micrograma
µL	Microlitros

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Frequência de parasitoses intestinais em pacientes com LES e portadores do HIV35
- Figura 2** - Curva ROC obtida na padronização da técnica de ELISA para detecção de IgG (gráfico A) e IgE (gráfico B) anti- *S. stercoralis*.....36
- Figura 3** - Níveis séricos de IgG e IgE anti-*S. stercoralis* detectados no ELISA.....37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da População	33
Tabela 2 - Frequência da infecção por <i>S. stercoralis</i> em pacientes com LES e HIV diagnosticados pelos métodos parasitológicos (SE, BM e CPA) e pela detecção de anticorpos anti- <i>S. stercoralis</i>	37
Tabela 3 – Detecção de anticorpos da classe IgG e IgE anti- <i>S. stercoralis</i> em 75 pacientes com LES e 20 pacientes infectados com HIV.	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Resumo dos dados laboratoriais e do tratamento dos pacientes hiperinfectados com <i>S. stercoralis</i>	42
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.2	O PARASITO.....	18
2.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	19
2.4	RESPOSTA IMUNE.....	20
2.5	ESTRONGILOIDIASE EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS.....	22
2.6	DIAGNÓSTICO.....	24
2.7	TRATAMENTO.....	26
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	OBJETIVO GERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4.1	CASUÍSTICA.....	29
4.2	DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO.....	29
4.3	EXTRATO ANTIGÊNICO DE LARVAS FILARIOÍDES DE <i>S. stercoralis</i>	29
4.4	ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA).....	30
4.4.1	Amostragem de soro.....	30
4.4.2	ELISA.....	30
4.5	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	32
5	RESULTADOS.....	33
5.1	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO.....	33
5.1.1	Pacientes com LES.....	33
2.....	34
5.1.2	Pacientes portadores do HIV.....	34
5.2	INFECÇÕES POR PARASITOS INTESTINAIS.....	34
5.3	DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI- <i>S. stercoralis</i> ATRAVÉS DO ELISA.....	35
5.3.1	Sensibilidade e especificidade do ELISA para detecção de IgG e IgE anti- <i>S. stercoralis</i>	35
5.3.2	Detecção de anticorpos anti- <i>S. stercoralis</i> através do ELISA nos pacientes imunocomprometidos.....	36
5.4	ÍNDICE DE CONCORDÂNCIA ENTRE A DETECÇÃO DE ANTICORPOS IgG E IgE ANTI- <i>S. stercoralis</i>	38
5.5	EOSINOFILIA E DETECÇÃO DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS.....	38
5.6	USO DE GLICOCORTICÓIDES PELOS PACIENTES COM LES E NÍVEIS DE ANTICORPOS SÉRICOS ANTI- <i>S. stercoralis</i>	39

5.7	CASOS DE HIPERINFECÇÃO POR <i>S. stercoralis</i>	39
5.7.1	Relato de caso 1	39
5.7.2	Relato de caso 2.....	41
6	DISCUSSÃO.....	43
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
	REFERENCIAS	50
	ANEXOS.....	63
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO	63
	ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	64

1 INTRODUÇÃO

A estrogiloidíase humana é causada por duas espécies de helmintos do gênero *Strongyloides*: *Strongyloides stercoralis* e *Strongyloides fuelleborni*. *S. stercoralis* é considerado a espécie mais comum e de maior importância clínica para o homem, infectando cerca de 100 milhões de pessoas em todo o mundo (BETHONY et al., 2006; GENTA, 1989; MARCOS et al., 2011; SIDDIQUI; BERK, 2003), enquanto a infecção pelo *S. fuelleborni* ocorre esporadicamente na África e no Sudeste da Ásia (KECHAGIA et al., 2012).

Usualmente, as infecções causadas pelo *S. stercoralis* são crônicas e assintomáticas, podendo persistir por décadas sem serem diagnosticadas. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos, a infecção pode se desenvolver e causar quadros graves, como a hiperinfecção e/ou disseminação (BASILE et al., 2010; SIEGEL, SIMON, 2012). Estes quadros estão associados, principalmente, a pacientes coinfectados com o Vírus T-Linfotrópico Humano 1 (HTLV-1), ao uso crônico de corticosteroides e a pacientes alcoólicos. Estudos da estrogiloidíase disseminada em pacientes transplantados (SNYDMAN et al., 2009), asmáticos (WEHNER et al., 1994) e em pacientes com doenças autoimunes (ALTINTOP et al., 2010; MOHANASUNDARAM et al., 2012) têm demonstrado que a corticoterapia é o denominador comum no desenvolvimento da infecção severa.

A Síndrome da Hiperinfecção por *S. stercoralis* (SHS), ou apenas hiperinfecção, é caracterizada pelo aumento do número de larvas excretadas nas fezes e/ou no escarro, em conjunto com a exacerbação dos sintomas nos tratos gastrointestinal e respiratório (KEISER, NUTMAN, 2004). Nesta forma da estrogiloidíase, as larvas estão confinadas nos sítios onde o ciclo parasitário ocorre (pele-pulmão-intestino) (MARCOS et al., 2011; VADLAMUDI et al., 2006). Quando as larvas são encontradas em outros órgãos, como cérebro, fígado e rins, a estrogiloidíase passa a ser conhecida como disseminada, sendo este o quadro mais grave e com maior taxa de mortalidade (PORNURIYASAK et al., 2004; SIMPSON et al., 1993; STEWART et al., 2011). Desta forma, o diagnóstico precoce é essencial para prevenir os quadros graves da estrogiloidíase, podendo ser feito através de métodos parasitológicos e/ou imunológicos. Entre os métodos parasitológicos, a técnica mais sensível é a cultura em placa de agar (CPA), cuja sensibilidade é cerca de 2-3 vezes superior ao método de Baermann-Moraes (BM) (ARAKAKI et al., 1990; INÊS et al., 2011). No entanto, apesar da sua elevada sensibilidade, a CPA depende da eliminação das larvas nas fezes, o que ocorre de maneira

intermitente, gerando a necessidade da análise de várias amostras em dias alternados (JONGWUTIWES et al., 1999). Uma alternativa que supera esta limitação é o uso de métodos imunológicos, entre os quais o mais comumente utilizado é o ensaio imunoenzimático (ELISA), que tem demonstrado elevadas sensibilidade e especificidade (CARROL et al., 1981; GENTA et al., 1988; SCHAFFEL et al., 2001). No entanto, o ELISA também possui algumas limitações, como a dificuldade na produção e padronização de um antígeno capaz de fornecer boa reprodutibilidade dos ensaios e a presença de reações falso-positivas, causadas por infecções passadas, devido à memória imunológica, e/ou pela presença de reações cruzadas com outros parasitos (VAN DOORN et al., 2007). Portanto, o diagnóstico da infecção por *S. stercoralis* deve ser realizado com base em técnicas parasitológicas de elevada sensibilidade, com o auxílio, quando necessário, de métodos imunológicos, sempre tendo em vista o quadro clínico e os resultados laboratoriais dos pacientes, para que o tratamento seja realizado o mais breve possível.

No passado, o tratamento da estrogiloidíase era realizado utilizando o tiabendazol, no entanto a frequência e a gravidade dos efeitos adversos causados por este medicamento levou à sua substituição pelo albendazol que, por sua vez, apresentava uma eficácia muito variável, apontando para a necessidade de um novo medicamento, com uma eficácia terapêutica similar ao tiabendazol, mas com poucos efeitos adversos (ADENUSI et al., 2004; DATRY et al., 1994; GANN et al., 1994). Recentemente, a ivermectina (que tem sido utilizada há anos no tratamento da oncocercose) vem sendo empregada, com sucesso, no tratamento da estrogiloidíase e, atualmente, é o medicamento de escolha para o tratamento desta parasitose (SUPUTTAMONGKOL et al., 2011; ZAHA et al., 2002; ZAHA et al., 2004). Deste modo, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são as principais medidas para prevenir a estrogiloidíase grave em pacientes imunocomprometidos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A estrogiloidíase tem uma distribuição mundial heterogênea e sua prevalência pode ser classificada como esporádica (< 1% - Estados Unidos, Europa e Ásia), endêmica (1-5% - regiões subtropicais) e hiperendêmica (> 5% - regiões tropicais) (PIRES; DRYER, 1993). No entanto, a aplicação de métodos de diagnóstico pouco sensíveis contribui para que a prevalência da infecção permaneça subestimada. Desta forma, muitos dos seus aspectos epidemiológicos permanecem pouco entendidos ou desconhecidos, como a sua prevalência e gravidade associada à faixa etária, às condições socioeconômicas e ambientais e à presença de coinfeções e/ou comorbidades (HERNANDEZ-CHAVARRIA, 2001; OLSEN et al., 2009; PAULA, COSTA-CRUZ, 2011).

Apesar da elevada prevalência da infecção pelo *S. stercoralis* no mundo, principalmente em países subdesenvolvidos, apenas recentemente a estrogiloidíase foi adicionada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na lista das doenças parasitárias negligenciadas (BUONFRATE et al., 2012; OLSEN et al., 2009). Em 2005, a OMS também recomendou que a infecção por *S. stercoralis*, em áreas endêmicas, deveria ser incluída nos Programas para Controle das Parasitoses, o que ainda não ocorreu efetivamente (PAULA, COSTA-CRUZ, 2011). Em países desenvolvidos, onde as condições socioeconômicas e sanitárias são adequadas, os principais fatores de risco para adquirir a infecção são o turismo e a imigração (LIBMAN et al., 1993; MARCOS et al., 2008; SUDARSHI et al., 2003). Em um estudo realizado por Sudarshi e colaboradores (2003) em um hospital de Londres, um total de 192 casos de infecção por *S. stercoralis* foram diagnosticados em um período de 10 anos. Entre estes, 64 (33%) viajaram para áreas endêmicas e 128 (67%) imigraram de países com alta prevalência desta parasitose. Outro fator de risco de se adquirir estrogiloidíase em países desenvolvidos é o trabalho com agricultura e jardinagem (MARCOS et al., 2008). Em um estudo realizado por Magnaval em 2000, em um total de 17 casos de estrogiloidíase autóctone da França, 13 pacientes tinham contato direto com o solo devido às atividades de jardinagem.

No Brasil, as desigualdades sociais, além do processo de urbanização desordenada, contribuem para as condições de vida precárias de uma grande parcela da população, o que reflete na elevada prevalência das parasitoses intestinais (CAMPOS-FILHO et al., 2008; FERREIRA-JUNIOR et al., 2006; GONÇALVES et al., 2007). No período entre 1990 a 2009,

a ocorrência da infecção por *S. stercoralis* foi de aproximadamente 5,5% nas cinco regiões brasileiras, o que caracteriza o país como uma área hiperendêmica (PAULA; COSTA-CRUZ, 2011). Na cidade de Salvador, Bahia, a prevalência varia entre 4,6% a 6,6% (INÊS et al., 2011; SANTOS et al., 2008). Em 2005, reconhecendo a elevada prevalência da infecção por *S. stercoralis* no país, o governo brasileiro incluiu a estrogiloidíase no “Plano Nacional de Vigilância e Controle das Enteroparasitoses” (BRASIL, 2005) e em 2007, no Programa de Aceleração do Crescimento (PAC) (MINISTÉRIO DA FAZENDA, 2007), programas que fornecem ações em saneamento básico, objetivando a melhoria da qualidade de vida da população (PAULA, COSTA-CRUZ, 2011). Mesmo assim, a prevalência do *S. stercoralis* permanece elevada e carece de maior atenção no conjunto das ações de saúde pública.

2.2 O PARASITO

A infecção pelo *S. stercoralis* ocorre através da via cutânea, pela penetração de larvas filarióides (L3) através da pele e/ou mucosa. As larvas atravessam a pele dos pés, mãos e nádegas, atingindo a derme, circulação linfática e sanguínea. A infecção também pode ocorrer através da ingestão de água e alimentos contaminados com larvas filarióides e através da autoinfecção (NEVES et al., 2011). As larvas L3 liberam metaloproteases que auxiliam na penetração e migração através dos tecidos, atingindo pequenos vasos e chegando ao pulmão, onde atravessam os capilares alveolares, adentram os alvéolos e os bronquíolos e são transportadas passivamente, junto com as secreções brônquicas, até a traqueia e a laringe (NEVES et al., 2011). Posteriormente, essas larvas (já no estágio L4) são deglutidas e atingem o trato gastrintestinal, alojando-se na mucosa intestinal (particularmente no duodeno e na porção superior do jejuno) mergulhadas nas glândulas de Lieber Kuhn, onde se transformam em fêmeas partenogênicas e iniciam a ovoposição, dando origem às larvas rabditóides (não infectantes) (BENINCASA et al., 2007; CONCHA et al., 2005). As larvas não infectantes eliminadas nas fezes podem se tornar infectantes ou dar origem a machos e fêmeas de vida livre. Isto ocorre porque as fêmeas partenogênicas, por serem triploides (3n), liberam simultaneamente três tipos de ovos, que darão origem a três tipos diferentes de larvas: larvas haploides (n), que se transformarão em machos de vida livre; larvas diploides (2n), que originarão fêmeas de vida livre e larvas triploides (3n) que darão origem as novas fêmeas partenogênicas (BENINCASA et al., 2007; NEVES et al., 2001; REY, 2001). O duplo ciclo evolutivo é uma característica peculiar do *S. stercoralis* e permite que o parasito

sobreviva mesmo na ausência de um hospedeiro, o que confere ao *S. stercoralis* uma capacidade de sobrevivência superior aos demais nematódeos.

O processo conhecido como autoinfecção pode ser externa ou interna. A autoinfecção externa é decorrente da transformação de larvas rabditóides em filarióides na região anal e perianal, seguido de penetração da mucosa retal e invasão da rede venosa, ao qual se segue o ciclo pulmonar. A autoinfecção interna ocorre quando as condições locais promovem a ecdise do parasito na luz do intestino, com invasão direta da mucosa intestinal pelas larvas (BRASITUS et al., 1980; CHACÍN-BONILLA, 1991). A autoinfecção pode ocorrer a um baixo nível e permitir que a infecção permaneça latente no hospedeiro por décadas (KEISER; NUTMAN, 2004; SUDRÉ et al., 2006). No entanto, um desequilíbrio da resposta imune durante a infecção crônica pode levar a um quadro de hiperinfecção e/ou disseminação, uma vez que múltiplas larvas se desenvolvem e podem invadir outros órgãos além do intestino e pulmão, resultando em sepse e morte (GENTA, 1992; MARCOS et al., 2011).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Usualmente, as infecções causadas pelo *S. stercoralis* são crônicas e assintomáticas, podendo persistir por décadas sem serem diagnosticadas. Nas infecções sintomáticas, os pacientes geralmente apresentam problemas gastrointestinais, respiratórios e dermatológicos (SEGARRA-NEWNHAM, 2007). A estrogiloidíase pode ser classificada de acordo com as manifestações clínicas apresentadas (KEISER; NUTMAN, 2004; MARCOS et al., 2011). Esta classificação varia muito na literatura, no entanto, de uma forma geral, pode ser dividida em: (1) infecção aguda, que é extremamente incomum de se diagnosticar na prática clínica (MARCOS et al., 2011). No entanto, alguns trabalhos descrevem sintomas como reação local no sítio de entrada da larva (principalmente nas pernas), tosse e irritação traqueal (mimetizando uma bronquite, devido à migração das larvas através do pulmão), diarreia aquosa, cólicas e inchaços abdominais e, em alguns casos, constipação devido ao alojamento e maturação das larvas no intestino delgado (ANGHEBEN et al., 2011; FREEDMAN, 1991). Como esses sintomas iniciais são inespecíficos, geralmente a infecção não é detectada e o tratamento, quando realizado, é sintomático. Dessa forma, o hospedeiro continua infectado com o parasito, que passa a eliminar larvas nas fezes 3 a 4 semanas após a infecção (FREEDMAN, 1991; KEISER; NUTMAN, 2004, SUDRÉ, 2006); (2) infecção crônica, que geralmente é assintomática. Entretanto, manifestações gastrointestinais (como vômitos intermitentes, prisão de ventre e diarreia) e pulmonares (tosse e sintomas similares à asma)

podem ocorrer (BRASITUS et al., 1980; CONCHA et al., 2005; RONAN et al., 1989). Prurido anal e manifestações dermatológicas, como urticária e larva currens são frequentes. Síndrome nefrótica também tem sido associada com a estrogiloidíase crônica (KEISER; NUTMAN, 2004). Durante a fase crônica, um achado clínico comum é a eosinofilia; (3) síndrome da hiperinfecção por *Strongyloides* (SHS), que está associada a diferentes tipos de imunocomprometimentos, sejam iatrogênicos (como por exemplo, o uso de corticoides sistêmicos para o tratamento de asma, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), artrite reumatoide e hanseníase) ou decorrente da associação da infecção por *S. stercoralis* com outras doenças, como a infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T 1 (HTLV-I), hipogamoglobulinemia, alcoolismo, doenças hematológicas e procedimentos que levem a alteração da resposta imune, como o transplante de órgãos (CONCHA et al., 2005; GENTA, 1992; KEISER; NUTMAN, 2004; LAM et al., 2006; PORTO et al., 2002; TEIXEIRA et al., 2011). A hiperinfecção não é exatamente definida, mas é caracterizada por uma alta carga parasitária, identificada nas fezes, associada com uma exacerbação dos sintomas gastrointestinais (dor abdominal, anorexia, perda de peso, náusea e vômito) e pulmonares (tosse, chiado, dispneia e dores no peito) (KEISER; NUTMAN, 2004). Durante a SHS não disseminada, apesar do aumento da quantidade das larvas, elas estão confinadas nos órgãos envolvidos no ciclo pulmonar de autoinfecção (isto é, os sistemas gastrointestinal e pulmonar); (4) infecção disseminada, que é o termo frequentemente usado para se referir a migração das larvas para os órgãos além do ciclo pulmonar de autoinfecção (KEISER; NUTMAN, 2004; VADLAMUDI et al., 2006). Os parasitos podem ser encontrados no fígado, coração e sistema nervoso central (SCOWDEN et al., 1978). A estrogiloidíase disseminada possui elevada taxa de mortalidade, que varia de 15 a 87% (LIM et al., 2004) e está geralmente associada a infecções bacterianas secundárias (VADLAMUDI et al., 2006).

2.4 RESPOSTA IMUNE

O desenvolvimento da infecção por *S. stercoralis* depende da interação entre o hospedeiro e o parasito. Como na maioria das infecções helmínticas, a resposta imune celular dominante é a do tipo Th2. As interleucinas IL-4 e IL-5 estimulam a produção de IgE, que por sua vez induz a degranulação dos mastócitos e a secreção de muco pelas células caliciformes (FINKELMAN et al, 1987; IRIEMENAM et al, 2010). O peristaltismo induzido pelas IL-4 e IL-13, em conjunto com o muco, facilita a expulsão dos helmintos, enquanto que os grânulos

liberados pelos mastócitos podem causar danos diretos ao parasito (ONAH, NAWA, 2000). Além disso, a IL-4 e a IL-5 promovem a ativação dos eosinófilos, os quais desempenham um papel importante na defesa do hospedeiro. Eles estão diretamente envolvidos não só na resposta imune inata contra as larvas de helmintos, mas também na resposta imune adaptativa (IRIEMENAM et al., 2010; PADIGEL et al, 2006; SHIN et al, 2009). Os eosinófilos atuam como células apresentadoras de antígenos, aumentando a produção de citocinas do tipo Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13 e, conseqüentemente, a produção de anticorpos específicos IgE, IgM e IgG, favorecendo a eliminação do parasito (GALIOTO et al, 2006; PADIGEL et al., 2006; PADIGEL et al., 2007). Além do mais, a degranulação dos eosinófilos na superfície do parasito, através do mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), resulta em liberação de moléculas tóxicas que induzem a eliminação do helminto (KLION, NUTMAN, 2004; LIGAS et al., 2003).

Na infecção por *S. stercoralis*, a eosinofilia pode ser mais frequente comparada a outras parasitoses, isto se deve ao fato de que a fêmea partenogenética habita dentro da submucosa do intestino e não no lúmen intestinal, como nas demais parasitoses, provocando uma reação eosinofílica mais intensa (REPETTO et al., 2010; REQUENA-MENDEZ et al., 2013). No entanto, embora os mecanismos dependentes de eosinófilos possam causar a morte de larvas filarióides de *Strongyloides* em diversos modelos animais, eles não são suficientes para proteger completamente o hospedeiro contra a infecção (MARUYAMA, 2000a; NEGRÃO-CORRÊA, 2001). Apesar disso, a sua ausência é um sinal de mau prognóstico para a infecção por *S. stercoralis*, principalmente para os pacientes imunocomprometidos (LAGACÉ-WIENS et al., 2007).

Os anticorpos também possuem um papel fundamental na resposta imune protetora contra o *S. stercoralis*. Este papel tem sido demonstrado pela transferência de anticorpos anti-*S. stercoralis* para animais naïve (LIGAS et al., 2003). Além disso, nos casos de autoinfecção, a resposta imune humoral desempenha um papel importante no controle da infecção, uma vez que a IgA controla a quantidade de larvas excretadas, provavelmente inibindo a fecundidade do parasito e a viabilidade dos ovos. A ligação de IgE aos receptores das células efectoras, especialmente aos mastócitos e aos basófilos, induz a degranulação e liberação de mediadores da inflamação, induzindo a expulsão e morte do helminto. Além disso, os mastócitos presentes no intestino liberam proteoglicanas sulfatadas que dificulta a fixação do *S. stercoralis* no epitélio intestinal e estimulam a contração muscular, contribuindo para a expulsão do parasito do intestino (DAWICKI, MARSHALL, 2007; MARUYAMA et al., 2000a; MARUYAMA et al., 2000b). Por outro lado, a IgG4 pode bloquear a resposta imune

mediada pela IgE, contribuindo para a persistência da estrogiloidíase assintomática (ATKINS et al., 1997). Alguns estudos demonstram que a infecção por *Strongyloides* pode estimular as células T regulatórias (Treg) que por sua vez suprimem a resposta imune protetora, como a ativação de eosinófilos dependente de IL-5, representando um mecanismo de evasão do parasito (BLANKENHAUS et al., 2011).

Alterações das respostas imunes mediadas por células do tipo Th2 podem levar a quadros de hiperinfecção e disseminação, principalmente em pacientes em uso de glicocorticoides (BUONFRATE et al., 2013; FARDET et al., 2007; SEGARRA-NEWNHAM, 2007). Estes fármacos possuem um amplo efeito inibitório na resposta imune mediada por linfócitos T e B, bem como um potente efeito supressor das funções efetoras dos monócitos e neutrófilos (KEISER, NUTMAN, 2004; VADLAMUDI et al., 2006). A SHS tem sido descrita em pacientes que fazem uso contínuo de glicocorticoide, independentemente da dose. Até mesmo regimes de pouca duração (6-17 dias), em pacientes imunocompetentes, podem estar associados com a hiperinfecção e disseminação da doença (GHOSH, GHOSH, 2007). Outras terapias imunossupressoras também podem estar associadas à SHS, no entanto, geralmente estão associadas com os glicocorticoides, tornando difícil comprovar a associação direta de outras drogas imunossupressoras, que não sejam glicocorticoides, e a hiperinfecção por *S. stercoralis* (MEJIA, NUTMAN, 2012).

2.5 ESTRONGILOIDIASE EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

Indivíduos imunocomprometidos são uma população de risco para o desenvolvimento da estrogiloidíase grave, apresentando quadros como a SHS e a estrogiloidíase disseminada. Os primeiros relatos de infecção disseminada ou hiperinfecção foram publicados por Cruz e colaboradores (1966) e Rogers e Nelson (1966) que, independentemente, documentaram a ocorrência de estrogiloidíase fatal associada ao linfoma e ao uso de corticoides, respectivamente. Entre as várias condições imunossupressoras associadas com a estrogiloidíase grave, o uso de esteroides, alcoolismo e a infecção pelo HTLV-1 são as mais frequentes (KEISER; NUTMAN, 2004). Em todos os casos, os pacientes apresentam uma redução da resposta Th2, sendo que na coinfeção com o HTLV há uma exacerbação da resposta imune do tipo Th1, com elevação da produção basal de interferon- γ (INF- γ) e redução dos níveis de IL-5 e IgE (IRIEMENAN et al., 2010; PORTO et al., 2002).

Em uma revisão de literatura realizada por Paula e colaboradores (2011) no Brasil, entre 1990 e 2009, foi encontrada uma prevalência de 11,8% de estrogiloidíase em pacientes

imunocomprometidos. Outro estudo realizado com pacientes imunocomprometidos em um hospital da Argentina, demonstrou uma prevalência de 70% (n=21) da coinfeção entre HIV e *S. stercoralis* (CORTI et al., 2011). Até a década de 80, a hiperinfecção pelo *S. stercoralis* era considerada uma infecção oportunista em pacientes com AIDS. No entanto, devido à ausência de quadros graves da estrogiloidíase, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, em 1987, excluiu a hiperinfecção por *Strongyloides* como um dos critérios de suspeita de diagnóstico da AIDS (CDC, 1986; CDC, 1987). A AIDS é caracterizada por uma série de distúrbios que influenciam na regulação da expressão de citocinas, podendo-se observar um possível aumento de citocinas do perfil Th2 e uma diminuição da expressão de citocinas do tipo Th1, devido à destruição das células TCD4+ através do efeito citopático do vírus, ou ainda, pela citotoxicidade mediada pela célula TCD8+. Dessa forma, o padrão dominante da resposta imune em pacientes infectados com HIV é do tipo Th2, o que favorece infecções por coccídeos e não por helmintos. Além disso, Brown e colaboradores (2004) demonstraram que não há associação entre a infecção por *S. stercoralis* e o aumento da carga viral em pacientes infectados com HIV. Talvez, o profundo estado de imunossupressão desenvolvido na AIDS possa, eventualmente, aumentar o risco para a SHS ou disseminação em alguns casos (MEAMAR et al., 2007; OLMOS et al., 2004; VAIYAVATJAMAI et al., 2008). No entanto, este risco não é tão elevado quanto em outras condições imunossupressoras, como o uso de glicocorticoides (OLMOS et al., 2004).

Como citado anteriormente, outro importante grupo de pacientes imunocomprometidos é formado pelos indivíduos que fazem uso de fármacos imunossupressores para o tratamento de linfoma, artrite reumatoide, polimiosite, hanseníase, LES e para prevenir a rejeição de órgãos transplantados. Dentre todos os medicamentos imunossupressores prescritos, os glicocorticoides são os mais frequentemente associados com a transformação da estrogiloidíase crônica na SHS (KEISER; NUTMAN, 2004; MARCOS et al., 2011). Dois principais mecanismos levam a esta associação: o primeiro, está relacionado ao aumento da apoptose de células Th2, o que reduz o número de eosinófilos e inibe a resposta dos mastócitos, levando ao agravamento da infecção (CONCHA et al., 2005) e o segundo é a elevação da concentração de derivados de glicocorticoides, que por sua similaridade com a ecdisona, hormônio que regula a fecundidade das fêmeas partenogênicas e a transformação das larvas rabditóides em filarióides infectantes, leva a quadros de SHS (SIDDIQUI et al., 2006; TEIXEIRA et al., 2010). O mesmo mecanismo é observado em pacientes alcoólicos, provavelmente devido ao efeito do álcool no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que eleva os níveis de corticosteroides endógenos (MARCOS

et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2010). Além disso, o álcool também altera a morfologia das vilosidades intestinais e pode interferir na permeabilidade e na motilidade intestinal, favorecendo a transformação das larvas rabditóides em filarióides, elevando o risco de autoinfecção (ADDOLORATO et al., 1997).

Uma revisão da literatura realizada por Mora e Colaboradores (2006) identificou nove casos de SHS em pacientes com LES e uma taxa de mortalidade de 55%, provavelmente devido ao uso contínuo de glicocorticoides. Um fator agravante da associação entre a SHS e o LES, é o fato dos sintomas iniciais da estrogiloidíase não serem específicos e poderem mimetizar uma exacerbação da doença autoimune, induzindo o aumento da dose dos imunossupressores e, conseqüentemente, o agravamento da helmintíase (SANTIAGO et al., 2009). A corticoterapia também é aplicada em pacientes com hanseníase e, apesar disso, é do nosso conhecimento apenas quatro relatos na literatura da coinfeção entre hanseníase e *S. stercoralis* (AGRAWAL et al., 2009; CORTI et al., 2011; HAGELSKJAER, 1994; LEANG et al., 2004). Esta escassez de informações pode ser atribuída à falta de investigação desta coinfeção. Assim, o diagnóstico adequado da estrogiloidíase assume um papel essencial na prevenção da estrogiloidíase grave em pacientes imunocomprometidos.

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da infecção por *S. stercoralis* é feito através da pesquisa das larvas nas fezes (INÊS et al., 2011; JONGWUTIWES et al., 1999; SIDDIQUI; BERK, 2001). No entanto, este parasito libera poucas larvas e de uma maneira intermitente, o que torna necessário o exame de várias amostras fecais em dias alternados (SATO et al., 1995a), o que dificulta o diagnóstico e traz graves conseqüências para os pacientes, especialmente aqueles mais susceptíveis a hiperinfecção e a disseminação. Além disso, a sensibilidade dos métodos parasitológicos depende de alguns fatores, como o número de amostras analisadas, a quantidade da amostra, a preservação, a manipulação e o processamento adequado (VALLADA, 1993). Existem métodos parasitológicos que são utilizados especificamente para a pesquisa de larvas nas fezes, como o Baermann-Moraes (BM) (MORAES, 1948), a cultura em placa de ágar (CPA) (ARAKAKI et al., 1988) e a cultura em papel de filtro (HARADA; MORI, 1955). Entre estes, o BM é o mais utilizado na rotina dos laboratórios clínicos, apesar de ser menos sensível do que a CPA (INES, et al., 2011). Estudos que comparam a eficiência de métodos parasitológicos para detecção do *S. stercoralis* têm demonstrado que a CPA chega a ser cerca de três vezes mais sensível que o método de BM (JONGWUTIWES et al., 1999;

KOBAYASHI et al. 1996; SATO et al., 1995a). Além dos fins diagnósticos, a CPA ainda pode ser utilizada no cultivo das larvas para a produção de antígenos, triagem de novos medicamentos *in vitro* e em cultivo de vermes adultos para estudos da organização do parasito (SUDRÉ, 2006). No entanto, mesmo sendo o método mais sensível, a CPA também depende da liberação das larvas nas fezes, o que nem sempre coincide com a realização do exame. Além do mais, as dificuldades de realização de vários exames de fezes, para elevar a sensibilidade diagnóstica, podem retardar o tratamento dos pacientes e, conseqüentemente, agravar o quadro clínico da infecção.

Os métodos sorológicos têm sido utilizados no auxílio ao diagnóstico da infecção por *S. stercoralis* e em estudos epidemiológicos (DE KAMINSKY, 1993; SATO et al., 1985; SIDDIQUI; BERK, 2001). Entretanto, o uso de métodos imunológicos é limitado, devido à dificuldade na produção e padronização de um antígeno com capacidade de reprodutibilidade dos ensaios e à ocorrência de reações cruzadas. Estas reações falso-positivas podem ser causadas por infecções passadas, devido à memória imunológica ou devido à semelhança antigênica entre os helmintos (COSTA-CRUZ et al., 2003; DE PAULA et al., 2000; VAN DOORN et al., 2007). Em locais onde a ocorrência de parasitoses é incomum, a pesquisa de anticorpos revela resultados mais fidedignos. Estudos soroepidemiológicos para pesquisa de anticorpos anti-*S. stercoralis* da classe IgG conduzidos na região sudeste brasileira, demonstraram uma média de positividade de 21,7% e 29,2%, usando a imunofluorescência indireta (IFAT) e o ELISA, respectivamente (COSTA-CRUZ et al., 1998; MACHADO et al., 2007; MOTA-FERREIRA et al., 2008). Quando o ELISA é aplicado para a pesquisa de anticorpos da classe IgE há uma diminuição no nível de reações cruzadas, no entanto a sensibilidade também diminui (COSTA-CRUZ et al., 2003). No entanto, nas coinfeções do *S. stercoralis* com o HTLV, a pesquisa de IgE específico, na maioria dos pacientes, é negativa. Isso se deve ao fato da infecção pelo HTLV-1 suprimir a produção de IgE (PORTO et al., 2001).

Uma vez padronizado, o ELISA é um teste com elevadas sensibilidade e especificidade. Vários estudos demonstram que a sensibilidade do ELISA para estrogiloidíase varia em torno de 68 a 97% e a especificidade de 90 a 100%, sendo superior à maioria dos outros testes sorológicos (CONWAY et al., 1993; LIU; WELLER, 1993; SCHAFFEL et al., 2001; UPARANUKRAW et al., 1999). Além disso, o ELISA é considerado superior aos demais métodos sorológicos, principalmente com relação à sua praticidade, segurança e disponibilidade de reagentes (SCHAFFEL et al., 2001; VAN DOORN et al., 2007). Ademais, um grande número de soros pode ser testado

simultaneamente, o que facilita o seu uso em inquéritos epidemiológicos (SUDRÉ, 2006). O ELISA também pode ser aplicado para detecção de antígenos do *S. stercoralis* em amostras de fezes (coproantígeno), embora estes ensaios ainda estejam em fase de desenvolvimento (TAWEETHAVONSAWAT et al., 2002). Outra alternativa de diagnóstico para o *S. stercoralis* é a reação em cadeia da polimerase (PCR), a qual pode facilitar o conhecimento da real da prevalência da infecção e elevar a sensibilidade do diagnóstico dos pacientes com baixa carga parasitária (VERWEIJ et al., 2009). No entanto, não exclui os resultados falso-negativos, pelo fato de que os pacientes podem eliminar as larvas de maneira intermitente, fazendo-se necessário a repetição de um procedimento de custo muito elevado.

Apesar dos diversos métodos utilizados no diagnóstico da infecção por *S. stercoralis*, ainda não existe um padrão ideal. No Brasil, na maioria dos centros de saúde, o diagnóstico desta parasitose é realizado apenas pela pesquisa de larvas nas fezes, sendo que os métodos para pesquisa de anticorpos são utilizados apenas em alguns laboratórios de pesquisas (PAULA; COSTA-CRUZ, 2011). Pelo exposto, fica evidente a necessidade da utilização de mais de um método de diagnóstico que possa contribuir para a realização de um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz, evitando, assim, a estrogiloidíase grave.

2.7 TRATAMENTO

Independente do estágio da infecção, todo paciente infectado com *S. stercoralis* deve ser tratado, a fim de prevenir a ocorrência de quadros graves. Durante muitos anos, o agente quimioterápico mais eficaz para o tratamento desta infecção foi o tiabendazol, com uma taxa de cura variando de 67 a 91% (GILL et al., 1979; GROVE et al., 1982). No entanto, devido à elevada frequência de efeitos adversos como náusea, mau cheiro na urina, efeitos neuropsiquiátricos, mal-estar e tontura, que chegaram a acometer até 95% dos pacientes tratados, o seu uso foi substituído por outro fármaco da classe dos benzimidazóis, o albendazol (GANN et al., 1994; GROVE et al., 1982), que demonstrou possuir uma eficácia inconstante, variando de 38% a 100% (DATRY, 1994; MAISONNEUVE, 1981; MARTI et al., 1996; MBENDI, 1988; PUNGPAK, 1987). O mecanismo de ação dos benzimidazóis envolve a inibição da captação de glicose pelos nematódeos intestinais. Dessa forma, o armazenamento de glicogênio dos parasitos se esgota gradualmente, resultando na morte lenta do parasito devido à perturbação do seu metabolismo energético (LIU et al., 1991). Atualmente, o uso de albendazol restringe-se a áreas onde a ivermectina ainda não é

amplamente utilizada, como no Paquistão, na Romênia, em Taiwan, em Israel e no Kuwait (BUONFRATE et al., 2013).

A ivermectina é uma lactona macrocíclica semissintética derivada da avermectina B, substância que ocorre naturalmente a partir da fermentação do *Streptomyces avermitilis* e é, atualmente, considerada a melhor opção terapêutica para o tratamento da infecção por *S. stercoralis*. O seu modo de ação envolve mecanismos que permitem a liberação do ácido γ -aminobutírico, o que resulta em paralisia, inibição da alimentação e morte do parasito (KANE et al., 2000; SHAN et al., 2001). Estudos comparando o uso da ivermectina e do albendazol demonstrou eficácia insatisfatória da última (DATRY et al., 1994; SUPUTTAMONGKOL et al., 2008; SUPUTTAMONGKOL et al., 2011; ZAHA et al., 2002), enquanto que os ensaios clínicos que compararam a ivermectina com o tiabendazol demonstram eficácias semelhante entre ambos, no entanto menos efeitos adversos no tratamento com a ivermectina (ADENUSI et al., 2003; BISOFFI et al., 2011; GANN et al., 1994). As reações adversas após o tratamento com ivermectina são consideradas raras, leves, transitórias, bem tolerada e não duram mais do que 24 a 48 horas, não exigindo descontinuação da terapia (ADENUSI et al., 2003; DATRY et al., 1994; ZAHA et al., 2004).

Desta forma, com base no que foi exposto e devido ao aumento do número de pacientes imunocomprometidos em todo o mundo, se faz necessário o estabelecimento de protocolos clínicos para o tratamento, diagnóstico e prevenção da estrongiloidíase grave.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a frequência da infecção por *Strongyloides stercoralis*, através de métodos parasitológicos e a presença de anticorpos específicos, em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Em pacientes com LES e HIV avaliar:
 - 1.1. a frequência da infecção por *S. stercoralis* através de três métodos parasitológicos (Sedimentação espontânea, Baermann-Moraes, Cultura em Placa de Agar);
 - 1.2. os níveis séricos de IgG e IgE específicos para *S. stercoralis*;
 - 1.3. a terapia com glicocorticoides correlacionando-a com a infecção por *S. stercoralis* e/ou a produção de anticorpos específicos.

2. Avaliar a resposta terapêutica aos antiparasitários nos pacientes com SHS, identificados durante o estudo, através do seguimento de parâmetros parasitológicos e imunológicos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo 75 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), diagnosticados segundo os critérios da American College of Rheumatology (ACR) estabelecidos em 1982 (TAN et al., 1982) e revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997), atendidos no Ambulatório de Reumatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e 20 pacientes portadores de HIV, com ou sem AIDS, diagnosticados através dos métodos de ELISA e Western Blotting, atendidos no Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP). Os pacientes foram encaminhados no período de fevereiro de 2011 a novembro de 2012 e foram devidamente informados acerca do estudo. Aqueles que concordaram em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas CEP/FIOCRUZ sob o número 102/2006 (ANEXO B).

4.2 DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

O diagnóstico parasitológico da infecção por *S. stercoralis* foi realizado pelos métodos de Sedimentação Espontânea (SE), Baermann-Moraes (BM) e Cultura em Placa de Agar (CPA). A CPA foi realizada segundo Arakaki et al., (1990). Resumidamente, no centro de cada placa de Petri (diâmetro de 9 cm e profundidade de 2,5 cm), contendo 5 ml de meio de cultivo estéril (1,5% de agar, 1% de extrato de bife, 1% de peptona e 5% de cloreto de sódio), foram semeadas cerca de 3 g de fezes. As placas foram seladas com fita adesiva, para evitar a saída das larvas filarióides (KOGA et al, 1991) e incubadas a 32°C por até sete dias, com observação diária da presença dos caminhos (INÊS et al., 2011). As placas positivas foram lavadas com formalina 10% para recuperação das larvas e a morfologia foi observada através da microscopia, para confirmação do diagnóstico.

4.3 EXTRATO ANTIGÊNICO DE LARVAS FILARIOÍDES DE *S. stercoralis*

O extrato antigênico foi produzido a partir de larvas filarióides de *S. stercoralis* recuperadas da CPA (item 4.2). Resumidamente, as placas de agar, contendo cerca de 3

gramas de fezes, foram incubadas por um período de cinco dias. Em seguida as larvas recuperadas, a partir das placas com tampão salina fosfato (PBS) pH 7,6, foram lavadas por cinco vezes e centrifugadas a 1,2 x g, por 7 min, a 4°C. O sedimento contendo as larvas foi ressuspensão em 15 ml de hipoclorito de sódio a 0,25% e incubado a temperatura ambiente por 5 minutos. Após a incubação, as larvas foram novamente lavadas por mais cinco vezes. Após as lavagens, as larvas foram quantificadas através da microscopia óptica, seguido da adição dos seguintes inibidores de proteases: EDTA 5mM, fenil-metilsulfonil-fluoreto 1mM (PMSF, Sigma), TPCK/TLCK 0,05 mM e Leupeptina 1 µg/mL. As larvas foram, então, armazenadas a -20°C. No momento da preparação do antígeno as larvas foram descongeladas e sonicadas em ultrassom (Branson Sonifier Cell Disruptor), usando nove ciclos de 80 segundos a 40Hz. O material foi centrifugado a 17,530 x g por 30 min, a 4°C e o sobrenadante estocado a -20°C, após dosagem do conteúdo proteico pelo método de Lowry et al. (1951).

4.4 ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA)

4.4.1 Amostragem de soro

Para a pesquisa de anticorpos anti-*S. stercoralis* foram utilizados 75 soros dos pacientes com LES, 20 soros de pacientes infectados com o HIV e 87 soros de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACTFAR), UFBA, entre fevereiro de 2011 a novembro de 2012, distribuídos da seguinte forma: (1) 52 de pacientes infectados com *S. stercoralis* diagnosticados através do método de Baermann-Moraes e (2) 35 de pacientes infectados com outros parasitos intestinais, diagnosticados através da sedimentação espontânea (11 soros de pacientes com ancilostomídeos, 15 com *Schistosoma mansoni*, 3 com *Trichiuris trichiura* e 6 com *Ascaris lumbricoides*). Como controle negativo foram utilizados 30 soros de indivíduos adultos sem história prévia de infecção parasitária, com exame parasitológico negativo (estudantes e professores, que fazem parte da equipe do laboratório).

4.4.2 ELISA

Para realização do ELISA, as placas de microtitulação (placas de 96 poços, Corning Inc. Coastarpolystyrene EIA/RIA plates) foram sensibilizadas adicionando-se a cada poço 100 µL do antígeno de *S. stercoralis* (obtido segundo o item 4.3) numa concentração de 10 µg/ml,

diluído em tampão carbonato bicarbonato 0,06 M, pH 9,6, conforme estabelecido em experimentos previamente realizados no laboratório (dados não publicados). Em seguida, as placas foram incubadas overnight, a 4°C e lavadas três vezes com PBS (tampão salina fosfato) a 0,15M, tween 20 a 0,05%, pH 7,2. As placas foram mantidas sob refrigeração até o momento de uso.

4.4.2.1 ELISA para detecção de anticorpos da classe IgG

As placas sensibilizadas de acordo com o item 4.4.2 foram bloqueadas com 100 µL de PBS a 0,15 M, Tween 20 a 0,05%, pH 7,2 contendo 5% p/v de leite desnatado (tampão de bloqueio), em cada poço. As placas foram incubadas em câmara úmida durante uma hora a 37°C e em seguida foram lavadas três vezes com tampão de lavagem. Um volume de 100 µL de cada amostra de soro diluído de 1:100, em tampão de bloqueio, foi aplicado aos poços- em duplicata - e as placas foram incubadas por mais uma hora a 37°C e lavadas como na etapa anterior. Em seguida 100µL do conjugado anti-IgG humano ligada a peroxidase (Sigma-Aldrich Company, St. Louis, USA) diluído de 1:4000, em tampão de bloqueio, foi adicionado em cada poço. Após incubação e lavagem como descritos anteriormente, a reação foi revelada com a adição de 100µL do substrato (100 µL de tampão citrato-fosfato a 0,051 M, pH 5,0, contendo p-fenilenodiamina a 0,0037 M e água oxigenada 30 volumes a 0,04%). Após um período de 20 minutos de incubação, ao abrigo da luz, a reação foi interrompida com 20 µL de ácido sulfúrico a 8 N, por poço. A leitura das densidades ópticas foi realizada em espectrofotômetro, utilizando o filtro de 450 nm (Awareness Technology Inc, USA).

4.4.2.2 ELISA para detecção de anticorpos da classe IgE

As etapas de sensibilização e lavagens foram feitas da mesma forma que o ELISA para detecção de IgG (itens 4.4.2 e 4.4.2.1). Posteriormente, foram adicionados 100 µL de PBS a 0,15 M, Tween 20 a 0,05%, pH 7,2 contendo 1% p/v de BSA para bloquear os sítios de ligações inespecíficas (tampão de bloqueio). As placas foram então incubadas a temperatura ambiente, durante 1 hora, seguido de lavagem. Um volume de 100 µL dos soros diluídos de 1:2, em tampão de bloqueio, foi aplicado aos poços, em duplicatas, e as placas foram incubadas a temperatura ambiente por 2 horas. Após as lavagens, as placas foram incubadas a temperatura ambiente com 100 µL/poço do anticorpo biotilado de cabra anti-IgE

(Kirkegaard & Perry Laboratories Inc, Gaithersburg, MD, USA), diluído 1:2000 em tampão de bloqueio. Após incubação, as placas foram lavadas como descrito anteriormente e foram adicionados 100 µL/poço do conjugado estreptavidina-peroxidase (Kirkegaard& Perry Laboratories Inc, Gaithersburg, MD, USA), diluído a 1:500 em tampão de bloqueio, seguido de incubação por 30 minutos a temperatura ambiente. A reação foi revelada pela adição de 100 µL do substrato enzimático 0,01M ABTS® (Kirkegaard& Perry Laboratories Inc, Gaithersburg, MD, USA) seguida de incubação por 20 minutos, ao abrigo da luz. A leitura das densidades ópticas foi realizada em espectrofotômetro (Awareness Technology Inc, USA), utilizando o filtro de 405 nm.

4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram armazenados com o auxílio do programa SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o programa GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, Califórnia, EUA). As comparações entre os grupos de soros de pacientes com estrogiloidíase, com outras parasitoses e de indivíduos normais foram realizadas através do teste t. As comparações entre as frequências e proporções foram realizadas pelo teste de Fisher e o nível de concordância entre os ELISAs para pesquisa de IgG e IgE específicos foi calculado através do Índice Kappa. Foram consideradas diferenças estatisticamente significantes quando o valor de p foi menor que 0,05. Todas as probabilidades dos testes foram feitas para um nível de significância de 95%.

A determinação do poder discriminatório dos ELISAs foi realizada através da curva ROC, utilizando o programa GraphPad Prism 5.0, no qual a sensibilidade e especificidade são calculadas como uma função de diferentes pontos de corte. Sendo a sensibilidade calculada de acordo com os valores de densidades óticas obtidos de pacientes infectados com *S. stercoralis* (controle positivo) e a especificidade com base nos valores das amostras de indivíduos saudáveis (controle negativo). Nesta análise o valor de 1 menos o valor da especificidade (1-especificidade) é plotado contra o valor de sensibilidade, e em seguida o valor da área sob a curva é calculado (Figura 2).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram avaliados 95 pacientes imunocomprometidos. O primeiro grupo era composto por 75 pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), sendo a maioria do sexo feminino (90,7%), com uma média de idade de $35 \pm 12,6$ anos, concentrados na faixa etária de 40 a 60 anos, com uma idade mínima de 18 e máxima de 68 anos. O segundo grupo era formado por 20 pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo 45% (9/20) do sexo feminino e 55 % (11/20) do sexo masculino, com uma média de idade de 38 ± 6 anos, sendo a idade mínima de 28 anos e a máxima de 49 anos (Tabela 1).

Tabela 1-Características da População

Grupo (n)	Sexo		Média de idade (anos)	Idade mínima (anos)	Idade máxima (anos)
	Feminino (%)	Masculino (%)			
LES (75)	68 (90,7)	7 (9,3)	$35 \pm 12,6$	18	68
HIV (20)	9 (45)	11 (55)	38 ± 6	28	49

5.1.1 Pacientes com LES

A média do tempo de doença foi de $6,9 \pm 6,2$ anos (tempo mínimo de um mês e o tempo máximo de 22 anos), sendo que a maioria dos pacientes (55,8%) foram diagnosticados a menos de 10 anos. Cerca de 87% (65/75) dos pacientes estavam sendo tratados com prednisona, com doses variando de 5 a 20 mg/dia. Um total de 33 pacientes (44%) apresentavam uma ou mais de uma doença associada, como diabetes, tireoidite, vasculite e hipo ou hipertensão. Todos os pacientes que faziam corticoterapia foram tratados com anti-helmínticos (ivermectina), para fins profiláticos, antes e durante o tratamento com corticoides, com doses e períodos de tratamento variando de acordo com a situação clínica de cada indivíduo.

5.1.2 Pacientes portadores do HIV

Um total de seis pacientes (30%) eram sintomáticos e apresentavam febre, diarreia, suores noturnos e emagrecimento e 10 (50%) faziam uso de antirretrovirais. Além de ser portadores do vírus do HIV, três pacientes (15%) eram alcoólicos. Em relação à contagem de células CD4+, cinco pacientes (25%) possuíam uma contagem inferior a 200 células/mm³, três pacientes (15%) possuíam uma contagem acima de 200 e abaixo de 500 células/mm³ e três pacientes (15%) possuíam uma contagem acima de 500 células/mm³. Em nove casos (45%), os dados referentes à contagem das células CD4+ não foram fornecidos. Com relação aos valores de células CD8+, dois pacientes (10%) possuem uma contagem abaixo da faixa de referência (330 a 1.450 células/mm³), seis pacientes (30%) possuíam valores dentro da faixa de referência e três pacientes (15%) apresentavam uma contagem de células CD8+ acima dos valores de referência, sendo que em 9 (45%) casos os dados referentes à contagem das células CD8+ não foram fornecidos. Os pacientes com HIV incluídos nesse estudo não faziam uso contínuo de corticosteroide e apenas um deles foi medicado com drogas antiparasitárias (metronidazol).

5.2 INFECCÕES POR PARASITOS INTESTINAIS

A frequência de enteroparasitos investigada através dos métodos parasitológicos (SE, BM e CPA), foi 10,7% (8/75) no grupo de pacientes com LES e 40% (8/20) no grupo de pacientes infectados com o HIV ($p < 0,05$) (Figura 1). A frequência de *S. stercoralis* foi de 1,3% (1/75) nos pacientes com LES e 10% (2/20) nos pacientes com HIV. Os dois pacientes portadores do HIV infectados com *S. stercoralis* diagnosticados neste estudo, eram do sexo masculino, na faixa etária entre 40 a 49 anos e eram alcoólicos. Todos os pacientes com *S. stercoralis* não apresentavam elevada carga parasitária e foram tratados com ivermectina na dose padrão.

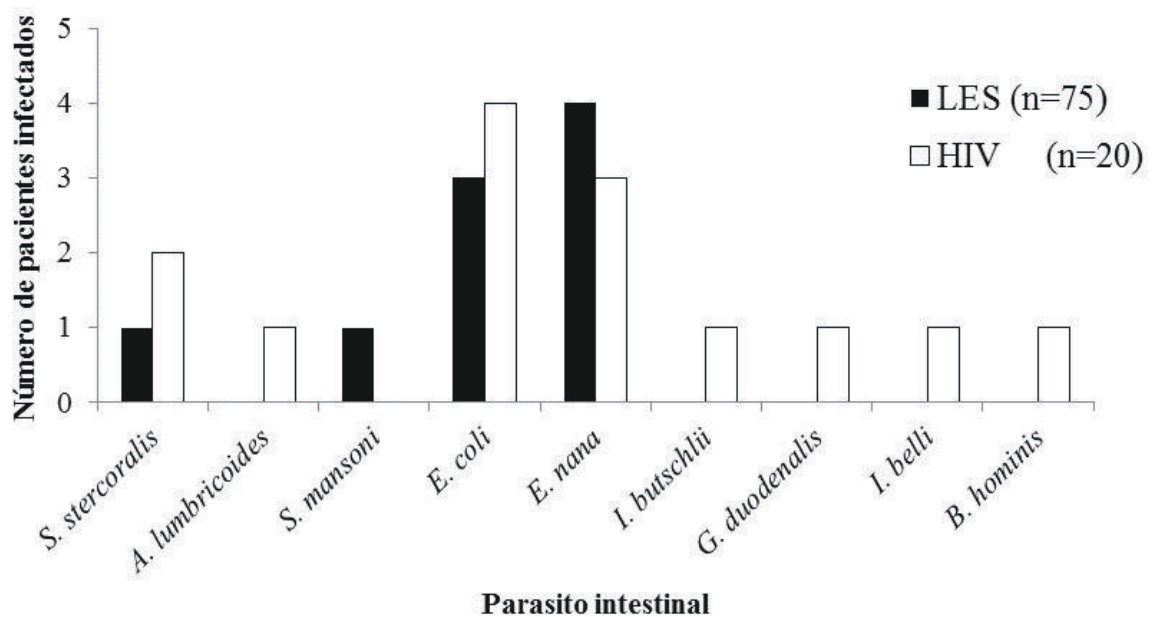


Figura 1 - Frequência de parasitoses intestinais em pacientes com LES e portadores do HIV

5.3 DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*S. stercoralis* ATRAVÉS DO ELISA

5.3.1 Sensibilidade e especificidade do ELISA para detecção de IgG e IgE anti-*S. stercoralis*

Para estabelecer a sensibilidade e especificidade do ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* foram testados 110 soros: 45 de pacientes infectados com *S. stercoralis*, 35 de pacientes monoparasitados com outros parasitos intestinais e 30 controles negativos. Para detecção de IgE foram testados 104 soros: 52 de pacientes infectados com *S. stercoralis*, 22 de pacientes monoparasitados com outros parasitos intestinais e 30 controles negativos. As sensibilidades dos ELISAs para detecção de IgG foi de 80% (36/45) e para o IgE foi de 76,9 % (40/52). Ambos os ensaios apresentaram a mesma especificidade, de 96,7% (1/30). A presença de reações cruzadas observada através dos soros de pacientes monoparasitados com outros helmintos foi de 17,1% (6/35) e 4,5% (1/22) no ELISA para detecção de IgG e IgE, respectivamente. A figura 2 mostra as curvas ROC obtidas na padronização dos ELISAs. A área calculada sob a curva foi de 0,97 e 0,91 no ELISA para detecção de IgG e IgE, respectivamente.

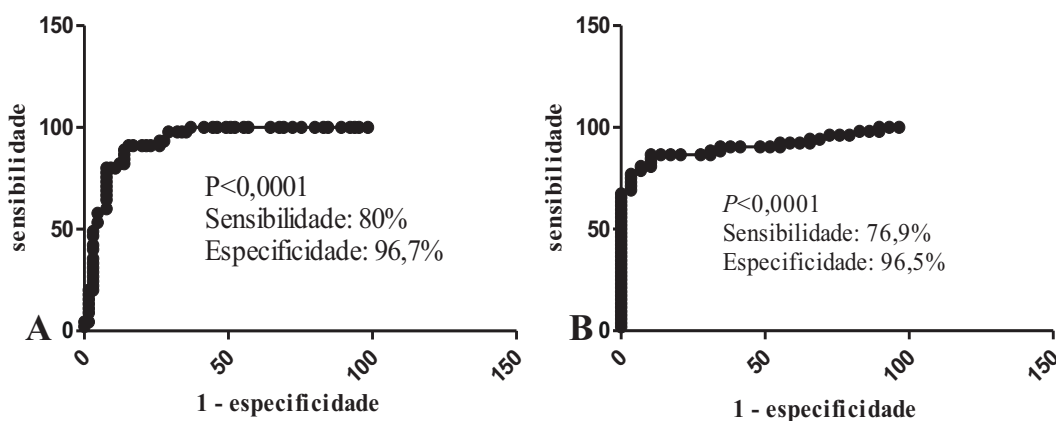


Figura 2 - Curva ROC obtida na padronização da técnica de ELISA para detecção de IgG (gráfico A) e IgE (gráfico B) anti-*S. stercoralis*

No ELISA para detecção de IgG, a diferença entre as médias das absorbâncias das amostras de soro dos pacientes com *S. stercoralis* ($0,099 \pm 0,006$) em comparação com a média das DO's dos soros dos controles negativos ($0,029 \pm 0,003$), foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), bem como a média dos soros dos pacientes com *S. stercoralis* ($0,099 \pm 0,006$) comparado aos soros dos pacientes infectados com outros parasitos intestinais ($0,047 \pm 0,006$) ($p < 0,05$). O mesmo ocorreu no ELISA para detecção de IgE, quando a média das absorbâncias dos soros dos pacientes com *S. stercoralis* ($0,7747 \pm 0,0745$) foi comparada à média das DO's dos soros dos controles negativos ($0,1682 \pm 0,0158$) e dos soros dos pacientes infectados com outros parasitos intestinais ($0,1733 \pm 0,0171$) ($p < 0,05$).

5.3.2 Detecção de anticorpos anti-*S. stercoralis* através do ELISA nos pacientes imunocomprometidos

A frequência de IgG e IgE específicos reativos ao antígeno de *S. stercoralis* nos pacientes com LES foi de 16% (12/75) e 28% (21/75), respectivamente. No grupo de pacientes com HIV, a frequência de anticorpos específicos foi de 10% (2/20) para IgG e 20% (4/20) para IgE (Figura 3, Tabela 2).

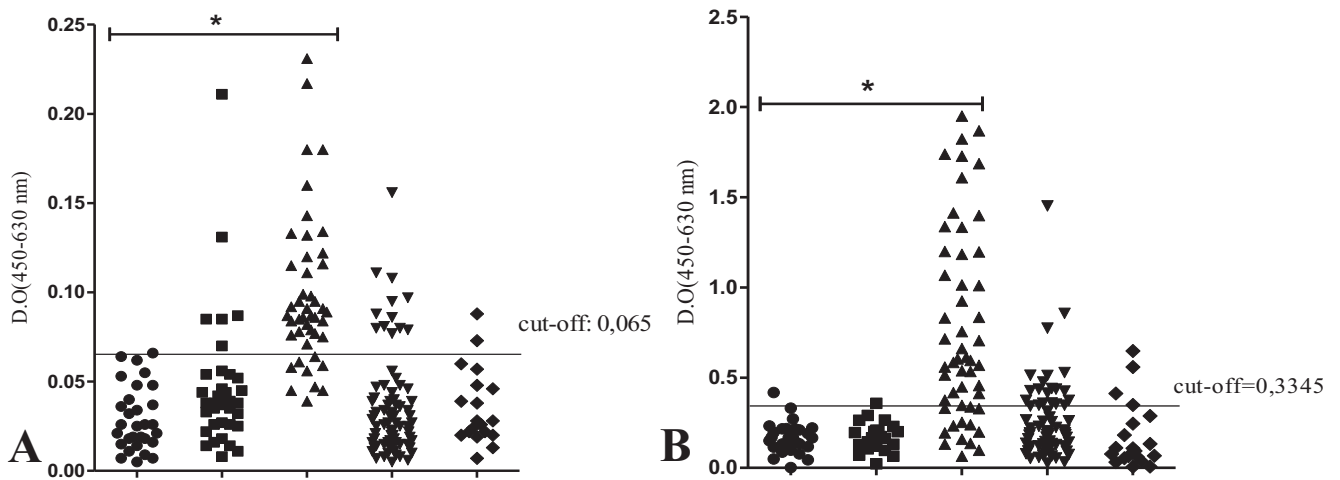


Figura 3 - Níveis séricos de IgG e IgE anti-*S. stercoralis* detectados no ELISA

(A) Níveis séricos de IgG anti-*S. stercoralis* detectados no ELISA. Reações de 205 soros diluídos 1:100: 30 soros controles negativos (●); 35 de pacientes com outras parasitoses intestinais (■); 45 soros de pacientes com estrongiloidíase (▲); 75 soros de pacientes com LES (▼) e 20 soros de pacientes infectados com HIV (◆). (B) Níveis séricos de IgE anti-*S. stercoralis* detectados no ELISA. Reações de 192 soros diluídos 1:2: 30 soros controles negativos (●); 22 de pacientes com outras parasitoses intestinais (■); 52 soros de pacientes com estrongiloidíase (▲); 75 soros de pacientes com lúpus (▼) e 20 soros de pacientes infectados com HIV (◆). *Comparação das médias, utilizando o teste t, entre os grupos de soros de pacientes com *S. stercoralis* e os controles negativos e entre os soros de pacientes com *S. stercoralis* e soros de indivíduos com outras parasitoses ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Frequência da infecção por *S. stercoralis* em pacientes com LES e HIV diagnosticados pelos métodos parasitológicos (SE, BM e CPA) e pela detecção de anticorpos anti-*S. stercoralis*

Grupo de pacientes (n)	Método		
	ELISA		Parasitológico (%)
	Detecção de IgG (%)	Detecção de IgE(%)	
LES (75)	12 (16)	21(28)	1 (1,3)
HIV (20)	2 (10)	4(20)	2(10)
Total	14	25	3

5.4 ÍNDICE DE CONCORDÂNCIA ENTRE A DETECÇÃO DE ANTICORPOS IgG E IgE ANTI-*S. stercoralis*

O índice de concordância entre a detecção de anticorpos IgG e IgE foi considerado razoável para os pacientes com LES (K=0,226) e boa para os pacientes infectados com HIV (K=0,615). Sendo que, seis pacientes com LES e dois pacientes infectados com HIV apresentaram ELISA positivo tanto para IgG quanto para IgE (Tabela 02). Entre estes casos, foi confirmada a infecção pelo exame parasitológico em três pacientes (um com LES e dois com HIV).

Tabela 3 – Detecção de anticorpos da classe IgG e IgE anti-*S. stercoralis* em 75 pacientes com LES e 20 pacientes infectados com HIV.

Pesquisa de anticorpos da classe IgG	Pesquisa de Anticorpos da classe IgE							
	Pacientes com LES				Pacientes com HIV			
	Positivo	Negativo	Total	Índice Kappa	Positivo	Negativo	Total	Índice Kappa
Positivo	6	5	11	0,226 (razoável)	2	0	2	0,615 (boa)
Negativo	15	49	64		2	16	18	
Total	21	54	75		4	16	20	

5.5 EOSINOFILIA E DETECÇÃO DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS

Os níveis de eosinófilos foram elevados (>600 células /mm³) em 9,7% (6/62) dos pacientes com LES e em 46% (6/13) dos pacientes com HIV. Do total de seis pacientes com LES que apresentaram eosinofilia, 16,7% (1/6) foram positivo para IgG e 50% (3/6) foram positivos para IgE. Cerca de 30% (2/6) dos pacientes foram positivos para ambos os anticorpos. Dos seis pacientes com HIV que apresentaram eosinofilia, 16,7% (1/6) foram positivo para a pesquisa de anticorpos da classe IgG e 16,7% (1/6) para IgE. Apenas um paciente deste grupo que apresentava eosinofilia foi positivo para ambos os anticorpos. Não houve uma correlação significativa entre a presença de anticorpos específicos e a ocorrência de eosinofilia ($p>0,05$)

5.6 USO DE GLICOCORTICOIDES PELOS PACIENTES COM LES E NÍVEIS DE ANTICORPOS SÉRICOS ANTI-*S. stercoralis*

Entre os pacientes com LES, 87% (65/75) usavam glicocorticoides. Dentre eles, 13,8% (9/65) foram positivos para a pesquisa de anticorpos da classe IgG e 26,1% (17/65) foram positivos para a pesquisa de IgE. Apenas três pacientes (4,6%) foram positivos para ambos os anticorpos.

5.7 CASOS DE HIPERINFECÇÃO POR *S. stercoralis*

Durante o período de execução deste trabalho, dois casos de hiperinfecção foram diagnosticados entre os pacientes atendidos na rotina laboratorial do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFBA (LACTFAR-UFBA): o primeiro, de um paciente com hanseníase sob corticoterapia (artigo submetido para publicação) e o segundo, de uma paciente sem histórico prévio de imunossupressão, que após o diagnóstico da SHS, foi diagnosticada com HTLV-1.

5.7.1 Relato de caso 1

Em agosto de 2003 um homem de 30 anos foi internado com febre alta (40°C), sudorese noturna, dores nos membros inferiores e superiores e dificuldade em andar. O paciente ainda relatou dor na mão esquerda, principalmente no quarto e quinto metatarso, redução da força muscular, dormência e algia no braço esquerdo e edema no tornozelo. O diagnóstico da hanseníase foi realizado através de exames histopatológicos e do método de Ziehl-Neelsen, onde foram observadas lesões eritematosas infiltradas e a presença de bacilos álcool-ácido resistentes, respectivamente, indicando a presença de *Mycobacterium leprae*. Desde então, o paciente vem sendo tratado com talidomida, numa dose que variou entre 50 e 100 mg por dia, e prednisona oral, cuja dose foi reduzida gradativamente de 60 mg/dia até uma dose de manutenção de 5 mg/dia e ocasionais interrupções do tratamento com corticoides durante a remissão dos sinais e sintomas. Antes de iniciar a terapia imunossupressora, o paciente fez uso de albendazol (400 mg em dose única) para fins profiláticos.

Cinco anos após o diagnóstico da Hanseníase (2008), o paciente apresentou elevada contagem de eosinófilos, variando de 19 a 26,3% e, apesar da ausência de exames parasitológicos positivos, foi tratado com mebendazol 200mg/dia por três dias. Em maio de 2010 o paciente foi diagnosticado com *S. stercoralis*, pela primeira vez. O tratamento foi realizado com albendazol 400 mg/dia, por três dias, e a cura parasitológica foi observada. No momento do tratamento, o paciente estava fazendo uso de corticoides (prednisona 5 mg/dia) e a contagem de eosinófilos foi de 2,016/ mm³ (14%). Dez meses após o tratamento com albendazol (março de 2011), o paciente relatou dor abdominal, náuseas, falta de ar e tosse. O exame das fezes através do método de Baermann-Moraes revelou um grande número de larvas de *Strongyloides stercoralis* (4.000 larvas/g de fezes), característica de hiperinfecção, e a pesquisa de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* foi positiva.

Os exames laboratoriais demonstraram um nível de hemoglobina (Hb) de 135 g/l, um total de leucócitos de 10,3x10³/mm³, com uma pronunciada eosinofilia (3,914/mm³ - 38%) e uma contagem de plaquetas normal (335x10³/mm³). O paciente foi tratado com uma dose única de ivermectina 6 mg e, após um mês, não foi observada cura parasitológica, mas uma significativa redução na quantidade de larvas eliminadas nas fezes (96,3% - 150 larvas/ g de fezes). Neste momento, o paciente ainda apresentava elevada contagem de eosinófilos (3.042 células/mm³ - 26%) e as funções do fígado e rins estavam normais. Os níveis de imunoglobulinas totais das classes A (345 mg/dl) e G (1.800 mg/dl) estavam levemente alteradas e os níveis de IgE estavam marcadamente acima do normal, apresentando um valor superior a 700 IU/ml (normal < 150 IU/ml). Os níveis de IgM foram normais (62,9 mg/dl), bem como as proteínas do complemento C3 (107 mg/dl) e C4 (17,6 mg/dl). A avaliação da resposta celular através da contagem do número de células CD4 (1.382 Cell/μl) e CD8 (1.430 Cell/μl) foi normal. Os testes para HTLV (I e II); HIV (I e II); hepatite A, B e C e sífilis foram negativos. Além disso, os exames parasitológicos de todos os membros de suas famílias foram negativos. O tratamento com ivermectina foi repetido, resultando em cura parasitológica confirmada pela análise de três amostras de fezes através dos métodos de Baermann-Moraes e CPA. O paciente não relatou efeitos adversos ao uso de ivermectina.

O acompanhamento ao tratamento foi realizado durante um ano para confirmar a ausência da infecção por *S. stercoralis*. Durante este período, a cada visita (um, quatro e doze meses), três amostras de fezes foram examinadas pelos métodos de BM e CPA e a cura parasitológica foi confirmada. Um ano após o tratamento com ivermectina, a detecção de IgG anti-*S. stercoralis* foi negativa e a contagem de eosinófilos e os níveis de IgE total apresentaram valores normais (Quadro 1).

5.7.2 Relato de caso 2

Paciente do sexo feminino, 47 anos, empregada doméstica, procedente de Salvador, Bahia, foi encaminhada em dezembro de 2010 ao LACTFAR - UFBA para realização de exames de rotina. A paciente relatava tosse, dor abdominal, náuseas e vômitos. Ao exame parasitológico (BM) foi constatada infecção com *S. stercoralis*, com uma quantidade de 2.500 larvas/g de fezes. Foram realizados exames parasitológicos em todos os membros de suas famílias e nenhum apresentou infecção por *S. stercoralis*. Uma vez que a paciente não possuía relato prévio de nenhuma imunodeficiência, uma investigação foi conduzida a fim de se esclarecer a causa da hiperinfecção e o diagnóstico do HTLV-1 foi confirmado através dos métodos de ELISA e Western Blotting.

A paciente foi encaminhada ao médico e o tratamento da SHS foi realizado com albendazol 400mg/dia, por três dias, com repetição do mesmo regime após quinze dias. Após cerca de um mês, novos exames parasitológicos demonstraram que a paciente ainda estava infectada com *S. stercoralis*, todavia com uma redução de 95% da carga parasitária (200 larvas/ g de fezes). O hemograma demonstrou que a paciente possuía uma contagem de leucócitos acima do normal (12.700 células/mm³) e, no entanto, não apresentava eosinofilia (contagem de eosinófilos igual a 127 células/mm³ – 1%). A paciente ainda apresentava valores de imunoglobulinas totais G (1.420 mg/dL), M (40,2 mg/dL) e E (9,45 mg/dL) dentro do nível de normalidade e valores de IgA(72,6 mg/dL) abaixo do normal. O ELISA para pesquisa de anticorpos da classe IgG anti-*S. stercoralis* apresentou resultados positivos. Em nova consulta médica, a paciente foi novamente tratada com albendazol, na mesma dose que a anterior. Cerca de três meses após o último tratamento a paciente ainda apresentava infecção por *S. stercoralis*. Não se obtendo a cura parasitológica com o tratamento com albendazol, foi prescrito ivermectina 6 mg, dose única, e após um mês do tratamento, os exames periódicos de fezes (BM e CPA) não demonstraram a presença de larvas de *S. stercoralis*. O acompanhamento do tratamento foi realizado por cerca de um ano. Ao fim deste período, a paciente ainda apresentava exames parasitológicos negativos e a pesquisa de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* também foi negativa.

Quadro 1- Resumo dos dados laboratoriais e do tratamento dos pacientes hiperinfectados com *S. stercoralis*.

Pacientes	Sexo	Fator de risco para estrogiloidíase grave	Número de larvas (por grama de fezes)	Falha da terapia com albendazol	Eficiência da terapia com ivermectina	Pesquisa de anticorpos IgG específico antes do tratamento	Pesquisa de anticorpos IgG específico após um ano de tratamento	Eosinofilia antes do tratamento	Eosinofilia após o tratamento	Níveis de IgE total antes do tratamento	Níveis de IgE total após o tratamento
1	Masculino	Uso de corticoide/ portador de hanseníase	4.000	400 mg/dia, por 3 dias	Duas doses de 6 mg em um intervalo de um mês)	Positiva	Negativa	Sim	Não	Elevado	Normal
2	Feminino	HTLV	2.500	Duas doses de 400 mg/dia, por 3 dias, com intervalo de 15 dias (tratamento realizado por 3 vezes)	Dose única (6 mg)	Positiva	Negativa	Não	Não	Normal	Normal

6 DISCUSSÃO

As enteroparasitoses constitui-se um sério problema de saúde pública, especialmente em países do terceiro mundo. Neste trabalho, a frequência de parasitos intestinais encontrada nos pacientes com LES foi de 10,7%, um valor inferior ao demonstrado por Paula e colaboradores (2000), em vários grupos de pacientes imunocomprometidos, e por Botero e colaboradores (2003) em um estudo com pacientes portadores de desordens hematológicas e com HIV, que demonstraram uma prevalência de 23 e 32,4%, respectivamente. Um dos fatores que pode estar associado à menor frequência de enteroparasitos nos pacientes com LES é o uso de terapia anti-helmíntica, para fins profiláticos, antes e durante a corticoterapia. Todavia, a frequência de enteroparasitos encontrada no grupo de pacientes portadores de HIV foi de 40% (8/20), confirmando dados de outros estudos, onde a prevalência variou de 30 a 44% (FEITOSA et al., 2001; MOHANDAS et al., 2002; STENSVOLD et al., 2011). Em ambos os grupos, destaca-se a alta taxa de infecção por protozoários não patogênicos como a *E. nana* e a *E. coli*, parasitos marcadores de contaminação fecal-oral (LODO et al., 2010).

O LES é uma doença multissistêmica, inflamatória e autoimune, que acomete majoritariamente o sexo feminino (PETRI, 2000). No Brasil, apenas dois estudos sobre a epidemiologia do LES foram realizados, demonstrando uma variação de incidência de 4,8 a 8,7 casos/100.000 habitantes/ano (NAKASHIMA et al., 2011; VILAR, SATO, 2002). Dados em outros países apontam uma incidência que varia entre 1,15 a 9,3 casos a cada 100.000 habitantes/ano (NAKASHIMA et al., 2011). Os esteroides possuem um papel essencial no tratamento e manejo do LES, especialmente nos pacientes que possuem a forma ativa e severa da doença e são usados por uma grande parcela destes pacientes. Os dados deste trabalho mostram que a maioria dos pacientes foram tratados com prednisona (cerca de 87%), o que está de acordo com os dados encontrados por Nakashima et al. (2011), onde 92,9% dos pacientes com LES faziam uso de corticoides. Este achado também está de acordo com o Consenso Brasileiro para o tratamento do LES que aponta os corticosteroides, juntamente com os antimaláricos, como os medicamentos mais utilizados no tratamento do LES (SATO et al., 2002).

Apesar da bem estabelecida relação entre o uso de glicocorticoides em pacientes com LES e a infecção por *S. stercoralis*, uma pesquisa na base de dados Scopus usando as palavras chaves “*Strongyloides*”, “strongyloidiasis”, “lupus” e “SLE” não demonstrou nenhum estudo de frequência deste parasito nestes pacientes, seja através de métodos parasitológicos ou

imunológicos. Neste estudo apenas uma paciente portadora de LES estava infectada com *S. stercoralis*. A baixa prevalência (1,3%) da infecção por *Strongyloides* encontrada se deve, provavelmente, ao fato dos pacientes terem sido regularmente tratados com anti-helmínticos para fins profiláticos ou, também, devido a dificuldades no diagnóstico parasitológico.

Por outro lado, vários estudos tem demonstrado uma alta prevalência da infecção por *S. stercoralis* em pacientes HIV positivos (ASSEFA et al., 2009; CIMERMAN et al., 1999; LINDO et al., 1998), o que suscita a necessidade de um acompanhamento criterioso, especialmente dos pacientes que são provenientes de áreas endêmicas para o *S. stercoralis* e/ou fazem uso de glicocorticoides (MARCOS et al., 2011). Dessa maneira, apesar do pequeno número de amostras de pacientes portadores do HIV analisadas neste estudo, foi observada uma frequência de *S. stercoralis* de 10%, o que está de acordo com outros dados publicados na literatura, onde a frequência de *S. stercoralis* em pacientes HIV positivos variou entre 10 a 11% (BLATT et al., 2003; MASCARELLO et al., 2011).

Os métodos imunológicos são uma ferramenta de suporte importante no diagnóstico da infecção por *S. stercoralis* (INÊS et al., 2011; MARCOS et al., 2011). Os resultados aqui obtidos para a pesquisa de IgG anti-*S. stercoralis* demonstraram uma sensibilidade de 80% e especificidade de 96,7%, o que está de acordo com outros estudos, onde os valores de sensibilidades e especificidades variaram de 80 a 94,6% e 89 a 100%, respectivamente (CONWAY et al., 1993; GENTA, 1988; LINDO et al., 1994; SCHAFFEL et al., 2001; SUDARSHI et al., 2003). Um dos maiores obstáculos a serem superados na detecção de anticorpos específicos é a existência de reações cruzadas entre antígenos de diferentes espécies de parasitos, principalmente quando se trata de áreas endêmicas para enteroparasitoses (LIU, WELLER, 1993). No ELISA para detecção de IgG, a percentagem de reações cruzadas foi de 17,1%, o que está de acordo com os dados da literatura, que demonstraram valores variando de 10 a 77,8% (INES et al., 2013; YORI et al., 2008).

A frequência de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* nos pacientes com LES demonstrou um aumento de cerca de 15 vezes quando comparada ao encontro das larvas nas fezes. Este resultado está de acordo com outros estudos, onde a frequência de anticorpos anti-*S. stercoralis* aumentou em torno de 10 vezes quando comparados a detecção do parasito (DE PAULA et al., 2000; MACHADO et al., 2007; MACHADO et al., 2008; MENDONÇA et al., 2006; SCHAFFEL et al., 2001). Possivelmente, a elevada presença de IgG anti-*S. stercoralis* nestes pacientes se deve a sua exposição prévia à infecção e/ou a uma baixa carga parasitária não diagnosticada pelo exame das fezes (ATKINS et al., 1998; CARVALHO; PORTO, 2004; HAYASHI et al., 1997). No entanto, nos pacientes portadores do HIV tanto a pesquisa de IgG anti-*S. stercoralis*, quanto a pesquisa de larvas demonstraram a mesma frequência, nos

mesmos pacientes. Isto pode ser atribuído ao pequeno número de amostras investigadas quando comparado aos pacientes com LES. Existem poucos estudos que avaliam a frequência de anticorpos anti-*S. stercoralis*. Os dados se tornam ainda mais escassos quando se trata de pacientes imunocomprometidos. A frequência de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* encontradas neste trabalho, em ambos os grupos, foi mais elevada do que a demonstrada por Llenas-García e colaboradores (2012) em pacientes infectados com HIV (5,5%). Nos pacientes com LES, a frequência de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* está de acordo com outros autores em diferentes grupos de pacientes imunocomprometidos, onde as frequências variaram de 12,05 a 24,2% (ABDUL-FATTAH et al., 1995; MACHADO et al., 2008; MENDONÇA et al., 2006; PAULA et al., 2000; SCHAFFEL et al., 2001).

Dados da literatura indicam que a presença de IgE circulante pode ser um marcador de infecção recente (ATKINS et al., 1997). Além disso, a pesquisa de IgE tem mostrado maior especificidade em relação a de IgG, com redução do número de reatividade cruzada com outros parasitos intestinais (CONWAY et al., 1993). O ELISA para detecção de IgE anti-*S. stercoralis* realizado neste trabalho demonstrou uma sensibilidade e especificidade de 76,9 e 96,5%, respectivamente, concordando com outros estudos (CONWAY et al., 1993; NEVA et al., 1981; SCHAFFEL et al., 2001; UPARANUKRAW et al., 1999). Além disso, houve uma redução nos níveis de reação cruzada em cerca de 74%, quando comparada ao ensaio para detecção dos níveis de IgG específicos, o que está de acordo com os dados na literatura (CONWAY et al., 1993; SCHAFFEL et al., 2001). Não existe, de nosso conhecimento, nenhum estudo anterior que avalie a frequência de anticorpos IgE anti-*S. stercoralis* nos grupos de pacientes estudados.

Entre os pacientes com LES que faziam uso de glicocorticoides, 13,8% e 26,1% foram positivos para a pesquisa de anticorpos da classe IgG e IgE, respectivamente. Este achado pode estar relacionado com a alteração da resposta imune pelo uso de glicocorticoide e, possivelmente, maior predisposição à infecção por *S. stercoralis* (GENTA; 1989; RIVERA, et al., 1970; WURTZ et al., 1994). Portanto, nestes casos, um acompanhamento clínico e laboratorial mais rigoroso se faz necessário, uma vez que além do desenvolvimento de quadros graves da estrogiloidíase a própria infecção por *S. stercoralis* pode levar a reativação e complicação do LES (CARAMASCHI et al., 2010)

Dentre os pacientes avaliados, cinco indivíduos com LES apresentaram o perfil de anticorpos anti-*S. stercoralis* IgG+/IgE-, o que pode indicar uma infecção crônica com baixos níveis de eliminação de larvas ou uma infecção passada. Quinze pacientes com LES e dois pacientes com HIV apresentaram IgG-/IgE+, o que pode indicar uma infecção recente, com baixos níveis de larvas, que ainda não foi diagnosticada por exames parasitológicos. Oito

pacientes eram IgG+/IgE+, seis com LES e dois com HIV. Entre eles, a infecção por *S. stercoralis* foi confirmada em apenas um paciente com LES e dois pacientes com HIV. Desta forma, três pacientes com perfil de anticorpos específicos IgG+/IgE+ possuíam três indicadores de infecção: níveis elevados de anticorpos IgG e IgE anti-*S. stercoralis* e eosinofilia. Apesar da pesquisa de larvas ter sido negativa em um caso, se tratando de pacientes imunocomprometidos, a terapia anti-helmíntica é recomendada a fim de se prevenir os quadros graves de estrogiloidíase. Em um relato de caso apresentado por Vadlamudi e colaboradores (2006), um paciente apresentando sintomas respiratórios (como tosse), altos níveis de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* e uma forte eosinofilia foi tratado com ivermectina, na dose padrão, apesar da ausência de larvas nas fezes. Após quatro meses, o paciente relatou melhora dos sintomas e a pesquisa de anticorpos específicos foi negativa indicando que provavelmente o paciente estava infectado com *S. stercoralis*.

A eosinofilia é um importante parâmetro hematológico e quando associada a outros parâmetros de diagnóstico deve ser considerada como um marcador de suspeita da infecção por *S. stercoralis*, embora neste estudo não se tenha encontrado uma correlação positiva entre a detecção de anticorpos anti-*S. stercoralis* e a eosinofilia. No entanto, a presença de eosinofilia não é um critério de diagnóstico, uma vez que pode ocorrer em outras situações, como alergias, doenças autoimunes e em outras doenças parasitárias.

Durante o período de execução deste trabalho, dois casos de hiperinfecção foram diagnosticados entre os pacientes atendidos no LACTFAR. Estes pacientes não faziam parte dos grupos de pacientes com LES ou portadores de HIV. O primeiro caso refere-se a um paciente com hanseníase que fazia uso intermitente de prednisona desde o momento do diagnóstico da infecção. A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica com um amplo espectro de manifestações clínicas e histopatológicas (LIENHARDT, FINE, 1994). O Brasil é o país com a segunda maior incidência de hanseníase do mundo, depois da Índia (MAGALHÃES, ROJAS, 2007). No entanto, a SHS é raramente associada à hanseníase, o que pode ser devido à subnotificação ou a ausência de diagnóstico (LEANG et al., 2004). No Brasil, não existe nenhum protocolo de procedimentos adotados em caso de infecção por *S. stercoralis* em pacientes imunocomprometidos, mas de forma geral, antes do início de uma terapia com corticoides, o tratamento com anti-helmínticos é recomendado para prevenir a SHS, inclusive em pacientes com hanseníase (SANTIAGO et al., 2009). Este relato é o quinto caso, de nosso conhecimento, de hiperinfecção por *S. stercoralis* em um paciente com hanseníase. Nos outros casos descritos, dois pacientes foram a óbito (AGRAWAL et al., 2009; CORTI et al., 2011; HAGELSKJAER, 1994; LEANG et al., 2004).

O segundo caso clínico refere-se a uma paciente com hiperinfecção por *S. stercoralis* infectada com o vírus linfotrópico humano 1 (HTLV-1). No Brasil existem aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-I, o que torna o país com maior número absoluto de casos do mundo (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002). A associação entre o HTLV-1 e a infecção por *S. stercoralis* já está bem estabelecida na literatura. Na Bahia, um estudo realizado em 2004 demonstrou uma frequência de 15,7% desta coinfeção (CARVALHO; PORTO, 2004). Neste relato de caso, o diagnóstico da hiperinfecção por *S. stercoralis* levou a suspeita da infecção pelo HTLV, posteriormente confirmada através do ELISA e do Western Blotting.

Em ambos os relatos de caso apresentados, os pacientes com hiperinfecção foram tratados inicialmente com albendazol e, devido à falha terapêutica, outros regimes foram adotados. Os pacientes relataram baixa exposição a fatores de risco de reinfeção exógena e os exames parasitológicos de todos os membros de suas famílias foram negativos, o que nos leva a crer que houve um quadro de resistência ao tratamento por albendazol, o que levou ao uso da ivermectina. Um estudo realizado por Zaha e colaboradores (2004), demonstrou que a ivermectina foi mais eficaz após um regime de duas doses de 200 µg/kg, em um intervalo de duas semanas. Isso se ocorre, provavelmente, porque a ivermectina é mais eficaz quando as larvas estão localizadas no intestino delgado do que quando elas estão em movimento. Uma vez que o ciclo de autoinfecção dura cerca de 3 a 4 semanas, é importante que ao menos duas doses do tratamento sejam aplicadas, com uma diferença de ao menos duas semanas, a fim de que a infecção seja completamente curada (BISOFFI et al., 2011; ZAHA et al., 2002; ZAHA et al., 2004). No primeiro relato, o paciente recebeu uma única dose de 6 mg de ivermectina, sendo observada uma redução na quantidade de larvas nas fezes (de 4.000 larvas por grama de fezes para 150 larvas por grama de fezes), mas não uma cura parasitológica. Um mês depois, quando uma segunda dose de ivermectina foi administrada, a cura parasitológica foi observada.

No segundo relato de caso, apesar da paciente receber apenas uma dose única de ivermectina, a infecção foi tratada com sucesso. Provavelmente devido ao fato da paciente ter feito dois regimes de terapia com albendazol em um período de seis meses, diminuindo a carga parasitária, o que permitiu a cura parasitológica após o tratamento com uma dose única de ivermectina. Pornsuriyasak e colaboradores (2004) relataram um caso de um paciente com estrogiloidíase disseminada tratado com sucesso após administração de albendazol e ivermectina. A ivermectina atualmente faz parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e deve ser registrada e avaliada em todo o mundo, particularmente em áreas endêmicas para *S. stercoralis* (BUONFRATE et al., 2013).

Após o uso aparentemente eficaz das drogas anti-helmínticas, a infecção pelo *S. stercoralis* pode persistir pela ausência de um diagnóstico eficaz, devido à baixa sensibilidade dos métodos empregados, uma vez que os exames parasitológicos não são prova de erradicação da infecção (OLSEN et al., 2009; SIDDIQUI et al., 2001). Métodos de diagnóstico parasitológicos mais sensíveis e outros parâmetros complementares são necessários para avaliar o sucesso do tratamento da infecção por *S. stercoralis*. A detecção de anticorpos específicos anti-*S. stercoralis*, frequentemente por meio do ELISA (CARROL et al., 1981; SATO et al., 1995b), pode ser utilizada para auxiliar o diagnóstico da estrogiloidíase, uma vez que suas sensibilidade e especificidade são elevadas e os níveis de anticorpos da classe IgG declinam cerca de seis meses após um tratamento eficaz (MEJIA, NUTMAN, 2012). Em um estudo realizado por Page e colaboradores (2006), avaliando o tratamento da estrogiloidíase, foram observados valores negativos para a pesquisa de anticorpos específicos em 83% dos pacientes um ano após a terapia.

Além dos métodos de diagnóstico, o período de seguimento do paciente é essencial para determinar o sucesso da terapia, uma vez que frequentes recaídas após o tratamento da infecção por *S. stercoralis* têm sido relatadas (SHIKIYA et al., 1994). Num estudo realizado por Toma em 1993, duas semanas após o tratamento com o albendazol, a taxa de exames parasitológicos negativos foi de 88,9%. No entanto, esta taxa diminuiu para 62,5% nos exames realizados 6 e 12 meses após o tratamento, sugerindo que havia muitos resultados falsos-negativos. Em ambos os casos de hiperinfecção relatados neste trabalho, os pacientes foram acompanhados durante um ano após o tratamento. Para confirmar a cura parasitológica, os exames de fezes foram realizados em três períodos durante o seguimento, utilizando três amostras de fezes, em dias alternados, por três métodos diferentes. Também, após um ano do tratamento, foi observada que os níveis de anticorpos específicos, de eosinófilos e de IgE total retornaram ao padrão de normalidade. Mesmo assim, permanece a necessidade de continuar realizando os exames laboratoriais enquanto o paciente mantiver o estado de imunodeficiência.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todo paciente imunocomprometido com histórico de exposição à infecção por *S. stercoralis* deve ter um acompanhamento clínico e laboratorial periódico para prevenir a hiperinfecção e/ou disseminação da estrogiloidíase. No entanto, não existe um método diagnóstico ideal, o que torna a infecção difícil de ser detectada. A utilização de métodos parasitológicos mais sensíveis, incluindo a CPA, juntamente com a pesquisa de anticorpos, e achados laboratoriais (como eosinofilia e níveis de IgE total) é uma abordagem mais segura para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento. Desta forma, a detecção precoce da infecção pode alterar o curso da doença, após tratamento adequado, prevenido a ocorrência da estrogiloidíase grave.

REFERENCIAS

- ABDUL-FATTAH, M. M. et al. Efficacy of ELISA in diagnosis of strongyloidiasis among the immune-compromised patients. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, Cairo, v. 25, n. 2, p. 491, 1995.
- ADENUSI, A. A.; OKE, A. O.; ADENUSI, A. O. Comparison of ivermectin and thiabendazole in the treatment of uncomplicated human *Strongyloides stercoralis* infection. **African Journal of Biotechnology**, Nairobi, v. 2, n. 11, p. 465-469, 2004.
- ADDOLORATO G. et al. Influence of alcohol on gastrointestinal motility: lactulose breath hydrogen testing in orocecal transit time in chronic alcoholics, social drinkers and teetotaler subjects. **Hepato - gastroenterology**, Stuttgart, v. 44, n. 16, p. 1076-1081, 1997.
- AGRAWAL, V.; AGARWAL, T.; GHOSHAL, U. C. Intestinal strongyloidiasis: a diagnosis frequently missed in the tropics. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 103, n. 3, p. 242-246, 2009.
- ALTINTOP, L. et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis and bronchial asthma: a case report. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, Londres, v. 9, n. 1, p. 27, 2010.
- ANGHEBEN, A. et al. Acute strongyloidiasis in Italian tourists returning from Southeast Asia. **Journal of Travel Medicine**, Hamilton, v. 18, n. 2, p. 138-140, 2011.
- ARAKAKI, T. et al. A new method to detect *Strongyloides stercoralis* from human stool. **Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Tokio, v. 16, p. 11-17, 1988.
- ARAKAKI, T. et al. Efficacy of agar-plate culture in detection of *Strongyloides stercoralis* infection. **Journal of parasitology**, Lawrence, v. 76, p. 425-428, 1990.
- ASSEFA, S. et al. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 9, n. 1, p. 155, 2009.
- ATKINS, N. S. et al. Humoral responses in human strongyloidiasis: correlations with infection chronicity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 91, n. 5, p. 609-613, 1997
- BASILE, A. et al. Disseminated *Strongyloides stercoralis*: hyperinfection during medical immunosuppression. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 63, p. 896-902, 2010.
- BAVA, A. J.; TRONCOSO, A. R. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with AIDS. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, Chicago, v. 8, n. 4, p. 235-238, 2009.
- BENINCASA, C. C. et al. *Strongyloides Stercoralis* hyperinfection syndrome: case report. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 128-131, 2007.
- BETHONY, J. et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. **Lancet**, Londres, v.367, p. 1521-1532, 2006.

BISOFFI, Z. et al. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. **PloS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 7, p. e1254, 2011.

BLANKENHAUS, B. et al. *Strongyloides ratti* infection induces expansion of Foxp3+ regulatory T cells that interfere with immune response and parasite clearance in BALB/c mice. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 186, n. 7, p. 4295-4305, 2011.

BLATT, J. M.; CANTOS, G. A. Evaluation of techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV negative individuals in the city of Itajaí, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 7, n. 6, 2003.

BOTERO, J. H. et al. Frequência de parasitas intestinais em pacientes imunocomprometidos com e sem manifestações gastrointestinais: estudo preliminar. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 45, n. 4, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Vigilância e Controle das Enteroparasitoses**. Brasília, DF, 2005.

BRASITUS, T. A. et al. Intestinal strongyloidiasis. A case report and review of the literature. **American Journal of Gastroenterology**, Nova York, v. 73, n. 1, p. 65-69, 1980.

BROWN, M. et al. Helminth infection is not associated with faster progression of HIV disease in coinfecting adults in Uganda. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 190, n. 10, p. 1869-1879, 2004.

BUONFRATE, D. et al. Imported strongyloidiasis: epidemiology, presentations, and treatment. **Current infectious disease reports**, Filadélfia, v. 14, n. 3, p. 256-262, 2012.

_____. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 13, n. 1, p. 78, 2013.

CAMPOS-FILHO, P. C. et al. Parasitas zoonóticos em fezes de cães em praças públicas do município de Itabuna, Bahia, Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, São Paulo, v. 17, p. 206-209, 2008.

CARAMASCHI, P. et al. Systemic lupus erythematosus and strongyloidiasis: a multifaceted connection. **Lupus**, v. 19, n. 7, p. 872-874, 2010.

CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara F. et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 35, n. 5, p. 499-508, 2002.

CARROLL, S. M.; KARTHIGASU, K. T.; GROVE, D. I. Serodiagnosis of human strongyloidiasis by an enzyme-linked immunosorbent assay. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 75, n. 5, p. 706-709, 1981.

CARVALHO, E. M.; PORTO, A. F. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunology**, Oxford, v. 26, p. 487-497, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Current trends classification system for human T-lymphotropic virus type II/lymphadenopathy associated virus infections. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 35, p. 334–339, 1986.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 36, p. 3S–15S, 1987.

CHACÍN-BONILLA, L. Systemic strongyloidiasis. Review. **Investigación Clínica**, Maracaíbo, v. 32, n. 3, p. 131-145, 1991.

CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B.; LEWI, D. S. Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 3, p. 203–206, 1999.

CONCHA, R.; HARRINGTON, W. J.; ROGERS, A. I. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. **Journal of Clinical Gastroenterology**, Nova York, v. 39, n. 3, p. 203-211, 2005.

CONWAY, D. J. et al. Immunodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: a method for increasing the specificity of the indirect ELISA. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 87, p. 173-176, 1993.

CORTI, M. et al. Infección por *Strongyloides stercoralis*: estudio epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico en 30 pacientes. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, v. 28, n. 3, 2011.

COSTA-CRUZ, J. M. et al. Seroepidemiological study of human strongyloidiasis with blood samples collected on filter paper, in Abadia dos Dourados (Minas Gerais, Brazil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 40, p. 329–331, 1998.

_____. Heterologous antigen extract in ELISA for the detection of human IgE anti-*Strongyloides stercoralis*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 265-268, 2003.

CRUZ, T.; REBOUCAS, G.; ROCHA, H. Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. **New England Journal of Medicine**, Londres, v. 275, 1093-1096, 1966.

DATRY, A. et al. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 88, p. 344–345, 1994.

DAWICKI, W.; MARSHALL, J. S. New and emerging roles for mast cells in host defence. **Current Opinion in Immunology**, Filadélfia, v. 19, n. 1, p. 31-38, 2007.

DE KAMINSKY, R. G. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Journal of Parasitology**, Lawrence, v. 79, n. 2, p. 277-280, 1993.

DE PAULA, F. M. et al. Parasitological and immunological diagnoses of strongyloidiasis in immunocompromised and non-immunocompromised children at Uberlândia, State of Minas

Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 51-55, 2000.

FARDET, L. et al. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. **The Journal of Infection**, Londres, v. 54, n. 1, p. 18, 2007.

FERREIRA-JUNIOR, A. et al. Parasitological and serological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in domesticated dogs from southeastern Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 136, p. 137–145, 2006.

FEITOSA, G. et al. High prevalence of giardiasis and strongyloidiasis among HIV-infected patients in Bahia, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 5, n. 6, p. 339-344, 2001.

FINKELMAN, F. D. et al. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: Lessons from studies with rodent models. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v. 15, n. 1, p. 505-533, 1997.

FREEDMAN, D. O. Experimental infection of human subject with *Strongyloides* species. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 13, p.1221–1226, 1991.

GALIOTO, A. M. et al. Role of eosinophils and neutrophils in innate and adaptive protective immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. **Infection and Immunity**, Washington, v. 74, n. 10, p. 5730-5738, 2006.

GANN, P. H. et al. A randomized trial of single and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 169, p. 1076–1079, 1994.

GENTA, R. M. Predictive value of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of strongyloidiasis. **American journal of clinical pathology**, Baltimore, v. 89, p. 391-394, 1988.

_____. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 11, n. 5, p. 755-767, 1989.

_____. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 5, n. 4, p. 345-355, 1992.

GHOSH, K.; GHOSH, K. *Strongyloides stercoralis* septicaemia following steroid therapy for eosinophilia: report of three cases. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 101, n. 11, p. 1163-1165, 2007.

GILL, G. V., BELL, D. R. *Strongyloides stercoralis* infection in former Far East prisoners of war. **British Medical Journal**, Londres, v. 2, p. 572–574, 1979.

GONÇALVES, A. L. R. et al. Evaluation of strongyloidiasis in kennel dogs and keepers by parasitological and serological assays. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 147, p. 132–139, 2007.

- GROVE, D. I. Treatment of strongyloidiasis with thiabendazole: an analysis of toxicity and effectiveness. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 76, p. 114–118, 1982.
- HAGELSKJAER, L. H. A fatal case of systemic strongyloidiasis and review of the literature. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlín, v. 13, n. 12, p. 1069-1074, 1994.
- HARADA, U.; MORI, O. A. A new method for culturing hookworm. **Yonago Acta Medica**, Yonago, v. 1, n. 3, p. 177-179, 1955.
- HAYASHI, J. et al. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 56, n. 1, p. 71-75, 1997.
- HERNÁNDEZ-CHAVARRÍA, F. *Strongyloides stercoralis*: un parásito subestimado. **Parasitología al Día**, Santiago, v. 25, n. 1-2, p. 40-49, 2001.
- HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 40, n. 9, p. 1725, 1997.
- INÊS, E. J. et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. **Acta tropica**, Basel, v. 120, n. 3, p. 206-210, 2011.
- _____. The role of glycosylated epitopes in the serodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, Nova York, 2013.
- IRIEMENAM, N.C. et al. *Strongyloides stercoralis* and the immune response. **Parasitology International**, Amsterdam, v. 59, n. 1, p. 9-14, 2010.
- JONGWUTIWES, S. et al. Increased sensitivity of routine laboratory detection of *Strongyloides stercoralis* and hookworm by agar-plate culture. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 93, n. 4, p. 398-400, 1999.
- KANE, N. S. et al. Drug-resistant *Drosophila* indicate glutamate-gated chloride channels are targets for the antiparasitics nodulisporic acid and ivermectin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 97, n. 25, p. 13949-13954, 2000.
- KECHAGIA, M. et al. Rare Case of *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection in a Greek Patient with Chronic Eosinophilia. **International Journal of Preventive Medicine**, Isfahan, v. 3, n. 5, p. 370, 2012.
- KEISER, P. B.; NUTMAN, T. B. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 17, n. 1, p. 208-217, 2004.
- KLION, A.D.; NUTMAN, T.B. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 113, n. 1, p. 30-37, 2004.

- KOBAYASHI, J. Studies on prevalence of *Strongyloides* infection in Holambra and Maceió, Brazil, by the agar plate faecal culture method. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 279-284, 1996.
- KOGA, K. et al. A modified agar plate method for detection of *Strongyloides stercoralis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 45, n. 4, p. 518-521, 1991.
- LAGACÉ-WIENS, P.; HARDING, G. A. Canadian immigrant with coinfection of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus 1. **CMAJ**, Ottawa, v. 177, n. 5, p. 451-453, 2007.
- LAM, C. S. et al. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlin, v. 25, n. 1, p. 14-18, 2006.
- LEANG, B. et al. Death caused by *Strongyloides* hyperinfection in a leprosy patient on treatment for a type II leprosy reaction. **Leprosy Review**, Londres, v. 75, p. 398-403, 2004.
- LIBMAN, M. D.; MACLEAN, J. D.; GYORKOS, T. W. Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 17, n. 3, p. 353-359, 1993
- LIENHARDT, C.; FINE, P.E.M. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? **Leprosy Review**, Londres, v. 65, n. 1, p. 9-33, 1994.
- LIGAS, J. A. et al. Specificity and mechanism of immunoglobulin M (IgM) and IgG-dependent protective immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. **Infection and Immunity**, Washington, v. 71, n. 12, p. 6835-6843, 2003.
- LIM, S. et al. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. **CMAJ**, Ottawa, v. 171, n. 5, p. 479-484, 2004.
- LINDO, J. F. et al. Prospective evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot methods for the diagnosis of endemic *Strongyloides stercoralis* infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 51, n. 2, p. 175, 1994.
- _____. Intestinal parasitic infections in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative individuals in San Pedro Sula, Honduras. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 58, n. 4, p. 431-435, 1998.
- LIU, Y. H. et al. Experimental and clinical trial of albendazole in the treatment of *Clonorchiasis sinensis*. **Chinese Medical Journal**, Beijing, v. 104, n. 1, p. 27, 1991.
- LIU, L. X.; WELLER, P. F. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. **Infectious Disease Clinics of North America**, Filadélfia, v. 7, n. 3, p. 655-682, 1993.
- LLENAS-GARCÍA, J. et al. Should We Look for *Strongyloides Stercoralis* in Foreign-Born HIV-Infected Persons? **Journal of Immigrant and Minority Health**, Nova York, p. 1-7, 2012.

LODO, M. et al. Prevalência de enteroparasitas em município do interior paulista. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 769-777, 2010.

LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 193, n. 1, p. 265-275, 1951.

LUCAS, S. B. Missing infections in AIDS. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 84, p. 34-38, 1990.

MACHADO, E. R. et al. Immunoparasitological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in garbage collectors in Uberlandia, MG, Brazil. **Parasitologia Latinoamericana**, Santiago, v. 62, n. 3-4, p. 180-182, 2007.

_____. Parasitological and immunological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in patients with gastrointestinal cancer. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Estocolmo, v. 40, n. 2, p. 154-158, 2008.

MAGALHÃES, M. C. C.; ROJAS, L. I. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 16, n. 2, p. 75-84, 2007.

MAGNAVAL, J. et al. A retrospective study of autochthonous strongyloidiasis in Région Midi-Pyrénées (southwestern France). **European Journal of Epidemiology**, Roma, v. 16, n. 2, p. 179-182, 2000.

MAISONNEUVE, H. et al. Albendazole. Evaluation of tolerance and efficacy in oxyuriasis, trichocephaliasis, ankylostomiasis, ascaridiasis, anguilluliasis. **Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de Sesfiliales**, Paris, v. 74, n. 4, p. 434, 1981.

MARCOS, L. A. et al. *Strongyloides* hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 102, n. 4, p. 314-318, 2008.

_____. Update on strongyloidiasis in the immunocompromised host. **Current infectious disease reports**, Filadélfia, v. 13, n. 1, p. 35-46, 2011

MARTI, H. et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 55, n. 5, p. 477-481, 1996.

MARUYAMA, H. et al. A role of mast cell glycosaminoglycans for the immunological expulsion of intestinal nematode *Strongyloides venezuelensis*. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 164, n. 7, p. 3749-3754, 2000a.

MARUYAMA, H. et al. Protective mechanisms against the intestinal nematode *Strongyloides venezuelensis* in *Schistosoma japonicum*-infected mice. **Parasite immunology**, Oxford, v. 22, n. 6, p. 279-286, 2000b.

MASCARELLO, M. et al. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection among HIV-positive immigrants attending two Italian hospitals, from 2000 to 2009. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, Liverpool, v. 105, n. 8, p. 617-623, 2011.

MBENDI, N. et al. Anguillulose et albendazole. Traitement en unseul jour avec une dose unique répartie en troisprises. **Médecine et Chirurgie Digestives**, Paris, v. 17, n. 2, p. 129-131, 1988.

MEAMAR, A. R. et al. A comparative analysis of intestinal parasitic infections between HIV+/AIDS patients and non-HIV infected individuals. **Iranian Journal of Parasitology**, Tehran, v. 2, n. 1, 2007.

MEJIA, R.; NUTMAN, T. B. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. **Current Opinion in Infectious Diseases**, Londres, v. 25, n. 4, p. 458, 2012.

MENDONÇA, S. C. L. et al. Is there an association between positive *Strongyloides stercoralis* serology and diabetes mellitus?. **Acta Tropica**, Basel, v. 99, n. 1, p. 102-105, 2006.

MINISTÉRIO DA FAZENDA. PAC. Programa de Aceleração do Crescimento, 2007. Disponível em <www.fazenda.gov.br>

MOHANDAS, K. et al. Prevalence of intestinal parasitic pathogens in HIV-seropositive individuals in Northern India. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, Tokio, v. 55, n. 3, p. 83-84, 2002.

MOHANASUNDARAM, K. et al. Successful treatment of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a case of systemic lupus erythematosus – review of the literature regarding various treatment schedules. **Tropical Doctor**, Londres, v. 42, n. 4, p. 223-225, 2012.

MORAES, R. G. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da strongyloidíase no Brasil. **Revista do Serviço Especial de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, p. 507-624, 1948.

MOTA-FERREIRA, D. M. L. Specific IgA and IgG antibodies in paired serum and breast milk samples in human strongyloidiasis. **Acta Tropica**, Basel, v. 109, n. 2, p. 103-107, 2008.

NAKASHIMA, C. A. K. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011.

NEGRÃO-CORRÊA, D. Importance of immunoglobulin E (IgE) in the protective mechanism against gastrointestinal nematode infection: looking at the intestinal mucosae. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 291-299, 2001.

NEVA, F. A.; GAM, A. A.; BURKE, J. Comparison of larval antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for strongyloidiasis in humans. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 144, n. 5, p. 427-432, 1981.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia humana**. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

OLMOS, M. et al. Disseminated strongyloidiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, v. 15, n. 8, p.529-530, 2004.

OLSEN, A. et al. Strongyloidiasis – the most neglected of the neglected tropical diseases? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 103, n. 10, p. 967-972, 2009.

ONAH, D. N.; NAWA, Y. Mucosal immunity against parasitic gastrointestinal nematodes. **The Korean Journal of Parasitology**, Seoul, v. 38, n. 4, p. 209-236, 2000.

PADIGEL, U. M. et al. Eosinophils can function as antigen-presenting cells to induce primary and secondary immune responses to *Strongyloides stercoralis*. **Infection and immunity**, Washington, v. 74, n. 6, p. 3232-3238, 2006.

_____. Eosinophils act as antigen-presenting cells to induce immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 196, n. 12, p. 1844-1851, 2007

PAGE, W. A.; DEMPSEY, K.; MCCARTHY, J. S. Utility of serological follow-up of chronic strongyloidiasis after anthelmintic chemotherapy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 100, n. 11, p. 1056-1062, 2006.

PAULA, F. M. et al. Parasitological and immunological diagnoses of strongyloidiasis in immunocompromised and non-immunocompromised children at Uberlândia, State of Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 51-55, 2000.

PAULA, F. M., COSTA-CRUZ, J. M. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. **Parasitology-Cambridge**, Londres, v. 138, n. 11, p. 1331, 2011.

PETRI, M. Hopkins Lupus Cohort - 1999 Update. **Rheumatic diseases clinics of North America**, Filadélfia, v. 26, n. 2, p. 199, 2000.

PIRES, M. L.; DREYER, G. Revendo a importância do *Strongyloides stercoralis*. **Revista Do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 48, p. 175-182, 1993.

PORNSURIYASAK, P.; NITICHAROENPONG, K.; SAKAPIBUNNAN, A. Disseminated strongyloidiasis successfully treated with extended duration ivermectin combined with albendazole: a case report of intractable strongyloidiasis. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, Bangkok, v. 35, n. 3, p. 531–534, 2004.

PORTO, A. F. et al. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. **Parasite Immunology**, Oxford, v. 23, n. 9, p. 503-507, 2001.

PORTO, M. A. et al. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 35, n. 6, p. 641-649, 2002.

PUNGPAK, S. et al. Albendazole in the treatment of strongyloidiasis. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, Bangkok, v. 18, n. 2, p. 207, 1987.

REPETTO, S. A. et al. High rate of strongyloidosis infection, out of endemic area, in patients with eosinophilia and without risk of exogenous reinfections. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 82, n. 6, p. 1088, 2010.

REQUENA-MÉNDEZ, A. et al. The Laboratory Diagnosis and Follow Up of Strongyloidiasis: A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, São Francisco, v. 7, n. 1, p. e2002, 2013

REY, L. **Parasitologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RIVERA, E. et al. Hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 72, n. 2, p. 199-204, 1970.

ROGERS, W. A. J; NELSON, B. Strongyloidiasis and malignant lymphoma. "Opportunistic infection" by a nematode. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 195, n. 8, p. 685-687, 1966.

RONAN, S. G. et al. Disseminated strongyloidiasis presenting as purpura. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 21, n. 5, p. 1123-1125, 1989.

SANTIAGO, M. et al. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: A rheumatological point of view. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, v. 20, n. 8, p. 744-748, 2009.

SANTOS, L. P; SANTOS, F. L. P.; SOARES, N. M. Prevalência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos no hospital universitário professor Edgar Santos, Salvador-Bahia. **Revista de patologia tropical**, Goiania, v. 36, n. 3, p. 237-246, 2008.

SATO, E. I. Consenso Brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 42, n. 6, p. 362-70, 2002.

SATO, Y. et al. Detection of antibodies in strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 79, n. 1, p. 51-55, 1985.

_____. Immunoblot analysis of antibodies in human strongyloidiasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 84, n. 3, p. 403-406, 1990.

_____. Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 53, n. 3, p. 248-250, 1995a.

SATO, Y.; KOBAYASHI, J.; SHIROMA, Y. Serodiagnosis of strongyloidiasis. The application and significance. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 35-41, 1995b.

SCHAFFEL, R. et al. The value of an immunoenzymatic test (enzyme-linked immunosorbent assay) for the diagnosis of strongyloidiasis in patients immunosuppressed hematologic malignancies. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 65, n. 4, p. 346-350, 2001.

SCOWDEN, E. B.; SCHAFFNER, W.; STONE, W. J. Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. **Medicine**, Baltimore, v. 57, n. 6, p. 527-544, 1978.

SEGARRA-NEWNHA, M. M. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. **Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v.41,n.12, p.1992–2001, 2007.

SHAN, Q.; HADDRILL, J. L.; LYNCH, J. W. Ivermectin, an unconventional agonist of the glycine receptor chloride channel. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 276, n. 16, p. 12556-12564, 2001.

SHIKIYA, K. et al. Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients. **Kansenshōgaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases**, Tokio, v. 68, n. 1, p. 13, 1994

SHIN, M. H.; LEE, Y. A.; MIN, D. Eosinophil-mediated tissue inflammatory responses in helminth infection. **The Korean Journal of Parasitology**, Seoul, v. 47, n. Suppl, p. S125-S131, 2009.

SIDDIQUI, A. A.; BERK, S. L. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 33, n. 7, p. 1040-1047, 2001.

_____. Strongyloidiasis. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, Filadélfia, v.5, p. 283–289, 2003.

SIDDIQUI, A. A.; GENTA, R. M.; BERK, S. L. Strongyloidiasis. In: GERRANT, R.; WALKER, D.H.; WELLER, P. F. **Tropical Infectious Diseases Principles, Pathogens and Practice**, 2. ed., v. 2, Filadélfia: ELSEVIER Churchill Livingstone, 2006, p. 1274-1285.

SIEGEL, M. O.; SIMON, G. L. Is Human Immunodeficiency Virus Infection a Risk Factor for *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection and Dissemination?. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 6, n. 7, p. e1581, 2012.

SIMPSON, W. G.; GERHARDSTEIN, D. C., THOMPSON, J. R. Disseminated *Strongyloides stercoralis* infection. **Southern medical journal**, Birmingham, v. 86, n. 7, p. 821-825, 1993.

SNYDMAN, D. R. et al. Strongyloidiasis in transplant patients. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 49, n. 9, p. 1411-1423, 2009.

STENSVOLD, C. R. et al. The prevalence and clinical significance of intestinal parasites in HIV-infected patients in Denmark. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Estocolmo, v. 43, n. 2, p. 129-135, 2011.

STEWART, D. M. et al. Disseminated *Strongyloides stercoralis* Infection in HTLV-1-Associated Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. **Acta Haematologica**, Basel, v. 126, n. 2, p. 63-67, 2011.

SUDARSHI, S. et al. Clinical presentation and diagnostic sensitivity of laboratory tests for *Strongyloides stercoralis* in travelers compared with immigrants in a non-endemic country. **Tropical medicine and international health**, Oxford, v. 8, n. 8, p. 728-732, 2003.

SUDRÉ, A. P. Diagnóstico da estrogiloidíase humana: importância e técnicas. **Revista de Patologia Tropical**, Goiana, v. 35, n. 3, p. 173-184, 2006.

SUPUTTAMONGKOL, Y. et al. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 31, n. 1, p. 46-49, 2008

_____. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 5, p. e1044, 2011.

TAN E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 25, n. 11, p. 1271-1277, 1982.

TAWEETHAVONSAWAT, P. et al. Specific monoclonal antibodies to *Strongyloides stercoralis*: a potential diagnostic reagent for strongyloidiasis. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Bangkok, v. 20, n. 4, p. 247-256, 2002.

TEIXEIRA, M. C. et al. Asymptomatic *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in an alcoholic patient with intense anemia. **Journal of Parasitology**, Lawrence, v. 96, n. 4, p. 833-835, 2010.

TOMA, H et al. Treatment of strongyloidiasis with albendazole in Okinawa, Japan. **Japanese Journal of Parasitology**, Tokio, v. 45, p. 300-307, 1993.

_____. Comparative studies on the efficacy of three anthelmintics on treatment of human strongyloidiasis in Okinawa, Japan. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, Bangkok, v. 31, p. 147-51, 2000.

UPARANUKRAW, P.; PHONGSRI, S.; MORAKOTE, N. Fluctuations of larval excretion in *Strongyloides stercoralis* infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 60, n. 6, p. 967-973, 1999.

VADLAMUDI, R. S.; CHI, D. S.; KRISHNASWAMY, G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. **Clinical and Molecular Allergy**, Londres, v. 4, n. 1, p. 8, 2006.

VAIYAVATJAMAI, P. et al. Immunocompromised group differences in the presentation of intestinal strongyloidiasis. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, Tokio, v. 61, n. 1, p. 5, 2008.

VALLADA, E. P. **Manual de Exames de Fezes – Coprologia e Parasitologia**, São Paulo: Atheneu, 1993.

VAN DOORN, H. R. et al. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 45, n. 2, p. 438-442, 2007.

VERWEIJ, J. J. et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 103, n. 4, p. 342-346, 2009.

VILAR, M. J. P.; SATO, E. I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). **Lupus**, Houndmills, v. 11, n. 8, p. 528-532, 2002.

WEHNER, J. H. et al. The prevalence and response to therapy of *Strongyloides stercoralis* in patients with asthma from endemic areas. **CHEST Journal**, Park Ridge, v. 106, n. 3, p. 762-766, 1994.

WURTZ, R. et al. Short report: gastric infection by *Strongyloides stercoralis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 51, n. 3, p. 339, 1994.

YORI, P. P. et al. Seroepidemiology of strongyloidiasis in the Peruvian Amazon. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 74, n. 1, p. 97, 2006.

ZAHA, O. et al. Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. **Journal of Infection and Chemotherapy**, Tokio, v. 8, n. 1, p. 94-98, 2002.

_____. Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. **Journal of Infection and Chemotherapy**, Tokio, v. 10, n. 6, p. 348-351, 2004.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

(Obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos – Resolução nº 01 de 13.6.1988 – CNS)

Instituição: Laboratório de Parasitologia Clínica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia. Avenida Barão de Geremoabo, Campus Universitário de Ondina, s/n. Ondina, Salvador-BA.

Projeto: Desenvolvimento e implantação de métodos parasitológicos e imunológicos para o diagnóstico da estrogiloidíase

Pesquisadores responsáveis:

Neci Matos Soares

O Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia está realizando uma pesquisa para melhorar os métodos de diagnóstico de uma parasitose intestinal, chamada estrogiloidíase. Esta doença é transmitida por um verme que pode causar problemas gastrointestinais e respiratórios, mas também, pode não causar nenhuma doença.

Este estudo pode contribuir para melhorar a saúde da população a sua participação não traz nenhum prejuízo ou risco para a sua pessoa, uma vez que as amostras utilizadas na pesquisa são as mesmas solicitadas pelo seu médico, para a realização dos seus exames. Se o Sr (a) concordar em participar deste estudo serão utilizada as suas fezes e o seu soro. A sua participação poderá trazer benefícios imediatos ao seu problema, auxiliando no seu tratamento, pois os resultados dos testes serão encaminhados para o médico ou ao próprio paciente.

O Sr (a) poderá recusar-se a participar do estudo agora, ou em qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer constrangimento ou penalidade da instituição que está realizando esta pesquisa. Sua identidade será preservada e nenhum resultado obtido com esta pesquisa conterá o seu nome.

Os pesquisadores responsáveis por este projeto estarão à disposição para esclarecer qualquer dúvida ou questão que o Sr (a) tenha em relação a este estudo.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas que garantiu sua aprovação quanto ao conteúdo ético deste trabalho.

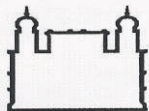
Declaro que li este consentimento e que de livre e espontânea vontade, concordei em participar desta pesquisa.

Nome: _____

Assinatura: _____

Salvador (BA), _____

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

PARECER Nº 102/2006

Protocolo: 203

Projeto de Pesquisa: Desenvolvimento e Implantação de Métodos Parasitológicos e Imunológicos para o Diagnóstico da Estrongiloidíase

Pesquisador Responsável: Dra. Neci Matos Soares

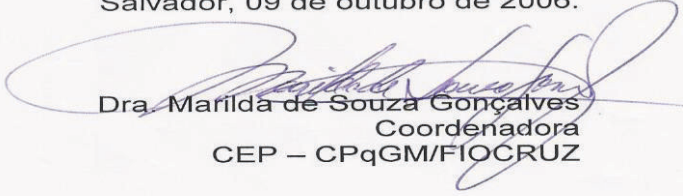
Instituição ou Departamento : Laboratório de Parasitologia- Faculdade de Farmácia (UFBA)

Considerações:

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados pelo responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32/04/97), com base na Resolução 196/96, julga **aprovado** o projeto supracitado.

Salvador, 09 de outubro de 2006.


Dra. Marilda de Souza Gonçalves
Coordenadora
CEP – CPqGM/FIOCRUZ

Comitê de Ética em Pesquisa - Rua Waldemar Falcão, nº 121, Candeal, Salvador, Bahia
CEP 40296-710, Brasil

Tel: (71) 3176-2239 Fax: (71) 3176-2327
e-mail: cep@cpqgm.fiocruz.br