

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GASTROENTEROLOGIA

CARLA REGINA SANTANA MORELATO BONADIMAN

## **ESTRONGILOIDÍASE DISSEMINADA**

**VITÓRIA**  
**2009**

Carla Regina Santana Morelato Bonadiman

## **ESTRONGILOIDÍASE DISSEMINADA**

**Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do Programa de Residência Médica.**

**Orientadora: Msc. Carla Couzi Marques**

**VITÓRIA**

**2009**

Bonadiman, Carla Regina Santana Morelato.

Estrongiloidíase disseminada.

Vitória, 2009.

75p.

Registro nº

Orientadora: Msc. Carla Couzi Marques

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do Programa de Gastroenterologia.

– Estrongiloidíase. – Hiperinfecção. – *Strongyloides stercoralis*.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

### **ESTRONGILOIDÍASE DISSEMINADA**

Bonadiman, Carla Regina Santana Morelato.

Estrongiloidíase disseminada.

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do Programa de Residência Médica.

Orientadora: Msc. Carla Couzi Marques

Aprovada com conceito:

Vitória, 2009.

#### **COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Msc. Carla Couzi Marques  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientadora

---

Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

Prof. Fabiano Quarto  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

*Agradecimentos*

***A Deus e a N<sup>a</sup> Sr<sup>a</sup> de Fátima por me concederem cada amanhecer e dons para me aperfeiçoar.***

***A minha família e ao meu marido pelo estímulo e paciência apoiando-me nos desafios e tropeços da profissão e da vida.***

***Aos professores, preceptores e aos colegas residentes, pelo incentivo e auxílio no aprendizado contínuo de meu trabalho e minha vocação.***

*“A cada dia que vivo, mais me convenço de que o desperdício da vida está no amor que não damos, nas forças que não usamos, na prudência egoísta que nada arrisca e que, esquivando-nos do sofrimento, perdemos também a felicidade”.*

**Carlos Drummond de Andrade**

## **OBJETIVOS**

Fazer uma revisão bibliográfica sobre estrongiloidíase disseminada, revendo aspectos importantes da epidemiologia, ciclo evolutivo, diagnóstico, manifestações clínicas e os tratamentos indicados.

Revisar os principais fatores que contribuem para hiperinfecção e doença disseminada.

## MÉTODOS

Realizou-se a revisão de livros de parasitologia, infectologia e a pesquisa de artigos relevantes abordando os temas estrogiloidíase, hiperinfecção e estrogiloidíase disseminada. A busca dos artigos foi realizada no site do PubMed (disponível em [www.pubmed.com.br](http://www.pubmed.com.br)), a partir do ano de 1966, do portal de periódicos da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (disponível em [www.periodicoscapes.gov.br](http://www.periodicoscapes.gov.br)) e do UptoDate (disponível em UptoDate 2008, versão 16.3).

## RESUMO

O *Strongyloides stercoralis* é um parasita nematelminto que afeta milhares de pessoas a cada ano em todo o mundo. A estrogiloidíase é uma doença parasitária endêmica em regiões tropicais e subtropicais, que atualmente ocorre também em países antes não atingidos, em parte devido ao aumento crescente de viagens internacionais, de migrações e também por causa do contínuo acréscimo do número de pessoas imunossuprimidas, qualquer que seja a causa. Nos pacientes com redução da imunidade, o parasita pode causar hiperinfecção e doença disseminada, resultando freqüentemente em um desfecho fatal. A chave para o diagnóstico é o alto grau de suspeição em pacientes que serão submetidos a terapias imunossupressoras ou que desenvolveram condições que acarretam uma redução da imunidade e nos que têm história epidemiológica compatível. Se não diagnosticada pode levar ao óbito na maioria dos pacientes que desenvolvem a síndrome de hiperinfecção da estrogiloidíase e conseqüentemente a forma disseminada.

Palavras-chave: - Estrogiloidíase. - Hiperinfecção. - *Strongyloides stercoralis*.

## **ABSTRACT**

The *Strongyloides stercoralis* nematelminto is a parasite that affects thousands of people each year worldwide. Strongyloidiasis is a parasitic disease endemic in tropical and subtropical regions, which currently also occurs in countries not previously achieved, in part due to increasing international travel, of migration and also because of the continuous increase in the number of immunosuppressed persons, whatever is the question. In patients with reduced immunity, the parasite can cause hyperinfection and disseminated disease, often resulting in a fatal outcome. The key to diagnosis is the high degree of suspicion in patients who are undergoing immunosuppressive therapy or who have conditions that lead to a reduction in immunity and those who are compatible epidemiological history. If undiagnosed can lead to death in most patients who develop the syndrome hyperinfection of strongyloidiasis and consequently the disseminated form.

Keywords: 1 - Strongyloidiasis. 2 - Hyperinfection. 3 - *Strongyloides stercoralis*.

## LISTA DE SIGLAS

ADCC	- citotoxicidade celular dependente de anticorpo;
ALT	- alanino aminotransferase;
AST	- aspartato aminotransferase;
CDC	- Center for Diseases Control and Prevention;
cm <sup>2</sup>	- centímetro quadrado;
EDA	- endoscopia digestiva alta;
ELISA	- enzyme-linked immunoabsorbent assay;
EPF	- exame parasitológico de fezes;
FA	- fosfatase alcalina;
FDA	- Food and Drug Administration;
g	- grama;
GABA	- ácido gama-aminobutírico;
HIV	- vírus da imunodeficiência adquirida;
HTLV	- <i>human T-cell leukemia virus</i> ou vírus linfotrópico para células T humanas;
HUCAM	- Hospital Cassiano Antônio Moraes;
IFI	- imunofluorescência indireta;
IFN	- interferon;
Ig	- imunoglobulina;
IL	- interleucina;
kg	- quilograma;
mcg	- micrograma;
mcm	- micrômetro;
mg	- miligrama;
ml	- mililitro;
mm	- milímetro;
PAA	- Programa de Atendimento ao Alcoolista;
PCR	- reação em cadeia da polimerase;
RAST	- teste radioimunoabsorvente;

SIDA	- síndrome da imunodeficiência adquirida;
TGF- $\beta$	- fator de crescimento tumoral-beta;
TNF	- fator de necrose tumoral;
Th1	- T helper do tipo 1 ou T auxiliar do tipo 1;
Th2	- T helper do tipo 2 ou T auxiliar do tipo 2.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo do <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	25
Figura 2: Representação da técnica de Baermann-Moraes.....	54
Figura 3: Representação da cultura de <i>Strongyloides</i> em placa de ágar.....	55

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	15
<b>2</b>	<b>Revisão de literatura</b> .....	20
<b>2.1</b>	<b>Histórico</b> .....	20
<b>2.2</b>	<b>O parasita</b> .....	21
2.2.1	Morfologia .....	21
2.2.2	Ciclo biológico .....	24
2.2.2.1	Ciclo evolutivo .....	24
2.2.2.2	Auto-infecção .....	27
2.2.2.3	Hiperinfecção .....	28
<b>2.3</b>	<b>Resposta imunitária na infecção pelo <i>Strongyloides stercoralis</i></b> .....	28
<b>2.4</b>	<b>Resposta imunitária nas formas disseminadas</b> .....	31
<b>2.5</b>	<b>Patologia</b> .....	34
<b>2.6</b>	<b>Manifestações clínicas</b> .....	35
2.6.1	Manifestações dermatológicas .....	36
2.6.2	Manifestações respiratórias .....	37
2.6.3	Manifestações gastrointestinais .....	37
2.6.4	Acometimento do sistema nervoso central .....	38
2.6.5	Alterações laboratoriais .....	38
2.6.6	A síndrome de hiperinfecção e a estrogiloidíase disseminada .....	39
<b>2.7</b>	<b>Fatores predisponentes</b> .....	43
2.7.1	Medicamentos.....	43
2.7.2	Etanol.....	45
2.7.2.1	Efeitos do uso abusivo do etanol sobre o sistema imune.....	46
2.7.2.2	Uso abusivo do etanol e prevalência de estrogiloidíase.....	46
2.7.3	Vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV 1) .....	48
2.7.4	Vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV) .....	50
2.7.5	Outros fatores .....	52
<b>2.8</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	52
2.8.1	Exame parasitológico de fezes (EPF) .....	52

2.8.2	Pesquisa de parasitas em outros fluidos corporais .....	56
2.8.3	Métodos sorológicos .....	57
2.8.4	Diagnóstico molecular.....	61
2.8.5	Intradermorreação .....	61
2.8.6	Exames laboratoriais gerais .....	61
2.8.7	Biópsia de pele.....	62
<b>2.8</b>	<b>Tratamento .....</b>	<b>62</b>
2.8.3	Tiabendazol .....	62
2.8.4	Cambendazol .....	63
2.8.5	Albendazol .....	63
2.8.6	Ivermectina .....	64
2.8.7	Mebendazol .....	65
<b>2.9</b>	<b>Monitorização do paciente .....</b>	<b>65</b>
<b>2.10</b>	<b>Medidas profiláticas .....</b>	<b>66</b>
<b>2.11</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>66</b>
<b>2.13</b>	<b>Referências.....</b>	<b>69</b>

## 1 Introdução

A estrogiloidíase é uma helmintíase predominantemente intestinal causada pelo *Strongyloides stercoralis* e pelo *Strongyloides fülleborni*, que são nematelmintos geohelmintos da família Rhabdiasidae, correspondendo aos menores nematóides parasitas do homem (MELO, 1991). O *Strongyloides stercoralis* foi observado por Normand em fezes de soldados franceses que voltavam da Cochinchina, atualmente denominada de Vietnã e foi primeiramente descrito por Bavay em 1876 (PESSOA; MARINS, 1988). Sua importância clínica advém da possibilidade de causar quadros graves devido à invasão de tecidos não pertencentes ao trato gastrointestinal em indivíduos imunodeprimidos e da alta prevalência dessa parasitose em países em desenvolvimento ou em países com altas taxas de migrações (HASHMEY; GENTA; WHITE, 1997). O gênero *Strongyloides* pode ser encontrado em algumas espécies animais, sendo que os parasitas, particularmente de ratos e macacos, são utilizados em estudos científicos, ensaios terapêuticos e na tentativa de desenvolvimento de vacinas. As espécies mais utilizadas para esse fim são o *Strongyloides ratti* e o *Strongyloides venezuelensis* em ratos e o *Strongyloides fülleborni*, parasita de macacos na Ásia e na África e habitualmente não são parasitas de seres humanos (MELO, 1991). Entretanto, o *Strongyloides fülleborni* foi encontrado parasitando homens em regiões da floresta equatorial africana, especialmente na zona rural, podendo ser responsável por cerca de metade dos casos de estrogiloidíase humana em alguns países da África (EVANS, 1991, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1393).

Estima-se que quase um quarto da população, ou seja, mais de 200 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo (VINEY, 2006; WHO, 1992), sendo que já se falou de cifras de 600 milhões de infectados (CHAN et al, 1994, apud SUDRÉ et al, 2006, pág 173). Pessoas pertencentes a classes de baixo poder sócio-econômico, raça branca, indivíduos institucionalizados e alcoolistas compõem grupos com alta prevalência. Profissões nas quais ocorre contato com a terra, estão associadas à contaminação por essa parasitose, como por exemplo, fazendeiros e lavradores (ROMÁN-SANCHEZ et al, 2003). Uma pesquisa que comparou 33 pacientes com

câncer gastrointestinal a 44 pacientes sem neoplasia, determinou uma prevalência de estrogiloidíase 6,7 vezes maior nos portadores de câncer do aparelho digestivo (MACHADO et al, 2008). Embora não tenha sido estatisticamente significativa, acomete mais freqüentemente homens do que mulheres (VAIYAVATJAMAI et al, 2008).

A estrogiloidíase é endêmica em regiões tropicais e subtropicais, podendo ocorrer na América do Sul, Caribe, África, Europa e também no sul dos Estados Unidos. A prevalência no Brasil varia de 15 a 82%, tendo uma taxa média de 20%, sendo os maiores números encontrados em Minas Gerais, Amapá, Goiás e Rondônia (FERREIRA, 1991; SUDRÉ et al, 2006). Há relato de índices de infecção de 60% das crianças em idade escolar em algumas cidades do interior no Estado de Minas Gerais (GABURRI et al, 2006). Entretanto, um estudo realizado em Uberlândia e cidades vizinhas, no Estado de Minas Gerais, contando com uma amostra de 160 crianças, encontrou uma prevalência mais baixa de estrogiloidíase do que a anteriormente relatada, atingindo 1,3% das crianças entre 0 e 15 anos (MACHADO; SANTOS; COSTA-CRUZ, 2008).

Já na Colômbia a infecção atinge 16% da população, na Venezuela 4,4% e na Bolívia cerca de 10,5% (ASSEF; NETO, 2002). Na América Central a prevalência na Costa Rica varia de 1,1 a 16,5% e outros países com alta endemicidade são Porto Rico, Honduras e Panamá. Ocorre ocasionalmente em áreas temperadas. O México é o país com mais alta endemicidade na América do Norte, seguido pelo sudeste dos Estados Unidos (GENTA, 1989). A freqüência de viagens internacionais aumenta continuamente, assim como as taxas de imigração, levando infecção a várias regiões não endêmicas do mundo, como, por exemplo, em algumas regiões da América do Norte tem sido reportada uma prevalência de até 03% da população (WALZER, 1982, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1393). As migrações advindas da América Latina são provavelmente as responsáveis por esse aumento de prevalência nos Estados Unidos, acrescidas pelo número de refugiados, viajantes e militares. Alguns países da Europa possuem relatos de casos autóctones de estrogiloidíase, sendo eles principalmente a França, Inglaterra, Espanha e a Grécia (ASSEF; NETO, 2002). No sudeste da Ásia os

Índices de infecção variam de 2,09 a 19% (VAIYAVATJAMAI et al, 2008). Alta prevalência é encontrada nos países africanos subsaarianos, chegando a 26% no Congo, 46% na República Centro-Africana e 11,7% na Nigéria (GENTA, 1989).

Valência, na Espanha, é constituída por uma população com 80% de fazendeiros. Um estudo compreendendo 250 fazendeiros analisou 03 amostras de fezes coletadas em dias alternados e a presença de eosinofilia sangüínea, considerada como uma taxa maior do que 05% de eosinófilos. As medidas de saneamento e higiene domésticas na região foram consideradas boas. Detectou-se uma prevalência de 12,4% de estrogiloidíase e eosinofilia foi detectada em 12,6% dos pacientes, com significância estatística quando comparados os grupos com e sem doença, produzindo sensibilidade de 82%, especificidade de 96%, valores preditivos positivo de 78% e negativo de 96% (ROMÁN-SANCHEZ et al, 2003).

A Austrália recebeu milhares de imigrantes e refugiados vindos do Vietnã, Cambodja e Laos, o que levou ao aumento na prevalência de helmintíases. Um estudo canadense publicado em 1992 (GYORKOS et al, 1992, apud SILVA et al, 2002, pág 440) pesquisando a prevalência de parasitoses intestinais em 95 refugiados do Cambodja após 06 meses do rastreamento e tratamento, revelou um decréscimo de 63,7% para 21,9% de verminoses em geral, todavia a redução no caso da estrogiloidíase foi apenas de 15% para 11%, a despeito do uso prévio do tiabendazol (HASHMEY; GENTA; WHITE, 1997). Razões levantadas para esse fato são a reduzida sensibilidade do exame parasitológico de fezes (EPF), a não aderência à terapia e a ocorrência de quadros de infecção crônica perpetuados pela auto-infecção (SILVA et al, 2002). Em 26% dos pacientes foi detectada eosinofilia e se nesse estudo a eosinofilia fosse utilizada como parâmetro para o rastreamento de estrogiloidíase resultaria em uma sensibilidade de 87% e especificidade de 90% (SILVA et al, 2002).

O parasita é capaz de causar autoinfecção, processo no qual pode se multiplicar no hospedeiro na ausência de infecção exógena, o que foi demonstrado experimentalmente em gerbils (NOLAN; BHOPALE; SCHAD, 1999). Embora a

autoinfecção seja limitada por uma resposta imunitária intacta, persiste em um baixo nível que permite a permanência do organismo por décadas e pode causar sintomas muito tempo após a infecção inicial. Esse processo é acelerado em condições de redução da imunidade celular resultando em hiperinfecção e estrogiloidíase disseminada, que se associam a altas taxas de mortalidade (KEISER; NUTMAN, 2004).

Um estudo realizado em Juiz de Fora, no estado de Minas Gerais comparou prospectivamente pacientes portadores de cirrose hepática com indivíduos-controle não cirróticos, encontrando uma prevalência de 40,2% de estrogiloidíase no grupo de cirróticos, contra 1,9% da parasitose nos controles. A prevalência avaliada alguns anos antes era de 13,16% para crianças em idade escolar (GABURRI et al, 1997). Embora Gaburri et al (1997) tenham admitido que a cirrose hepática seja um fator de risco para presença de *Strongyloides stercoralis* nas fezes, a maior parte dos pacientes avaliados por eles tinha o etilismo crônico como fator etiológico da cirrose.

O *Strongyloides stercoralis* reside nas vilosidades do intestino delgado, mais especificamente no duodeno e jejuno. Apesar de anteriormente ter sido discutida a presença de machos parasitando o homem, atualmente está estabelecido que a única forma parasitária humana é a fêmea adulta partenogenética (MELO, 1991). As infecções começam quando larvas filarióides penetram na pele ou membranas mucosas do homem e migram por via hematogênica aos capilares pulmonares onde atravessam a parede capilar até os espaços aéreos alveolares. A partir daí ascendem pela árvore brônquica à laringe e através de tosse e deglutição passam ao trato gastrointestinal progredindo até o intestino delgado. As larvas se desenvolvem em fêmeas adultas, põem ovos dos quais eclodem larvas rabditóides, sendo que algumas delas se transformam em formas filarióides e penetram na mucosa causando autoinfecção interna (ASSEF; NETO, 2002). Há relatos de transmissão através de relações homossexuais (LOVKEOOD et al, 1989, apud DIAS et al, 1992, pág 15).

O ciclo autoinfeccioso pode persistir continuamente e quando se instala um quadro de imunossupressão devido ao uso de quimioterapia, terapia corticóide, alcoolismo, cirrose

hepática ou desnutrição grave, pode haver disseminação do parasita (MEHTA; FANTRY, 2004). A penetração da larva na mucosa da parede intestinal durante o processo de disseminação pode resultar em bacteremia por translocação da flora intestinal carregada pelo parasita (HUNTER; PETROSYAN; ASCH, 2008).

A estrogiloidíase disseminada é associada sobretudo ao uso de corticosteróides e constitui uma síndrome clínica de grande morbidade e mortalidade, em que ocorre invasão de órgãos não pertencentes ao ciclo de vida do parasita, com acometimento de órgãos extra-pulmonares e extra-intestinais, sendo todos os tecidos e sistemas do indivíduo afetados pelo parasita, levando a disfunções múltiplas, que apesar da instituição de terapia precoce e acertada, pode levar ao óbito em até 30% dos pacientes (LONGWORTH, 1986, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1393).

A dependência do etanol é um problema de saúde pública e pode aumentar a susceptibilidade do alcoolista a infecções, inclusive parasitoses intestinais, principalmente estrogiloidíase. Em 2002 foi publicado um estudo no qual foram examinadas 03 amostras de fezes de 145 pacientes, sendo 45 alcoolistas, 10 cirróticos não dependentes de álcool e 90 não alcoolistas. Nesse estudo a estrogiloidíase foi detectada em 33,3% dos alcoolistas, em nenhum dos cirróticos não alcoolistas e em 5,5% dos controles (OLIVEIRA et al, 2002).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Histórico

No passado a estrogiloidíase era chamada de diarréia da Cochinchina devido ao fato de Normand, que era médico do Hospital Naval de St Mandrier em Toulon, em 1876 ter isolado os vermes em fezes diarréicas de soldados franceses que retornavam de missões naquele país e os ter enviado a Bavay, que os descreveu com o nome de *Anguillula intestinallis*. Mais de 100 anos se passaram e alguns aspectos sobre o estrogilóides permanecem enigmáticos (GROVE, 1994).

Esse parasita apresenta um ciclo evolutivo complicado, com uma fase estercoral constituída por vermes de vida livre e outra fase intestinal representada pela fêmea parasita. A demonstração de que essas duas fases de ciclo pertenciam à mesma espécie determinou a denominação de *Strongyloides stercoralis* por Bavay em 1876 (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

Muitas controvérsias a respeito do tipo de reprodução da fêmea parasita e das formas de vida livre surgiram entre os pesquisadores. Sandground, em 1925, considerava que as fêmeas parasitas eram hermafroditas. A presença de machos parasitas foi relatada por Kreis em 1932 e por Faust em 1933 (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001). Tais relatos foram descartados por outros pesquisadores que concluíram tratar-se de formas idênticas às de vida livre. Em 1936 Graham demonstrou que os machos são desnecessários para a produção de ovos viáveis através da infecção experimental com uma única larva infectante de *Strongyloides ratti* (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001). Acredita-se que as fêmeas parasitas produzam ovos através de partenogênese, entretanto Grove, em 1997, acha que são necessários maiores esclarecimentos a respeito da genética e os mecanismos envolvidos na reprodução da fêmea parasita (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

Espécies do gênero *Strongyloides* têm sido descritas em aves, répteis, anfíbios e mamíferos, sendo conhecidas atualmente 52 espécies. Poucas diferenças entre os ciclos evolutivos e a morfologia descrita ao microscópio óptico não são suficientes para distinguir as espécies de estrogilóides.

Até meados da década de 60 acreditava-se que os primatas inferiores fossem parasitados por *Strongyloides simae*, *Strongyloides cebus* e *Strongyloides fülleborni*, sendo que posteriormente o *Strongyloides simae* foi considerado sinônimo de *Strongyloides fülleborni*. Em algumas regiões da África e das Filipinas o *Strongyloides fülleborni* foi encontrado parasitando homens (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001). O *Strongyloides fülleborni like* ou *Strongyloides fülleborni bellyi* tem sido encontrado como parasita de crianças em Nova Guiné (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001). Ratos e outros roedores podem ser infectados por *Strongyloides ratti*, *Strongyloides myopotami* e *Strongyloides venezuelensis* (GROVE, 1996). O *Strongyloides ratti* e o *Strongyloides venezuelensis* são utilizados em laboratórios de pesquisa para estudos a respeito dos mecanismos imunológicos da estrogiloidíase e como fontes de antígenos para o imunodiagnóstico da parasitose no homem (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

## **2.2 O parasita**

### **2.2.1 Morfologia**

O *Strongyloides stercoralis* é uma espécie dimorfobiótica, possuindo uma forma parasitária e outra de vida livre intercalando-se no ciclo evolutivo. Machos e fêmeas de vida livre não parasitam o homem, todavia perpetuam ciclos reprodutivos no solo, onde originam larvas filarióides capazes de penetrar a pele e parasitar o homem (MORAES; LEIT; GOULART, 1971).

**Fêmea parasita partenogenética:** A forma parasitária é representada exclusivamente por fêmeas que se reproduzem por partenogênese. Possui forma filiforme e semitransparente, medindo de 1,7 a 2,5mm de comprimento e 05mcm de diâmetro. Sua extremidade anterior é arredondada e possui pequena abertura oral de forma hexagonal que se comunica com o esôfago. O esôfago é alongado, de constituição muscular anteriormente e glandular nos 75% da parte posterior (GROVE, 1996). O intestino é simples e se abre para o exterior através do orifício anal, que se encontra perto da extremidade posterior, que afila e se curva ventralmente. É revestida por uma fina e transparente cutícula, que possui delicadas estriações (ASSEF; NETO, 2002). O aparelho genital é constituído por ovário, oviduto, útero, vagina e vulva, sendo que a vulva se localiza no terço posterior do corpo do verme e diferencia-se em uma pequena vagina que se comunica com o útero. O útero dirige-se tanto para a região anterior quanto para a posterior e contém uma fileira de ovos transparentes e as alças uterinas anterior e posterior se diferenciam em ovidutos e ovários. O ovário duplo caracteriza o nematóide como anfídelfo, sendo que o ovário anterior se dirige até próximo do esôfago. Não há receptáculo seminal (MORAES; LEIT; GOULART, 1971).

A fêmea parasita é considerada ovovivípara, visto que os ovos depositados contêm uma larva no seu interior (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001). O mecanismo pelo qual produz a progênie de ambos os sexos é desconhecido, embora o sexo seja determinado, em parte, por fatores ambientais, como fatores do hospedeiro, particularmente a resposta imune. Algumas espécies de estrogilóides têm o sexo determinado cromossomicamente, tendo as fêmeas de *Strongyloides ratti* e *Strongyloides stercoralis* 06 cromossomos e os machos apenas 05 (STREIT, 2008).

Vive geralmente na intimidade da lâmina própria da mucosa das porções proximais do intestino delgado, nas vilosidades do duodeno e da porção posterior do jejuno e aí põe seus ovos. Quando a infecção é intensa, larvas podem ser encontradas no íleo e nas porções iniciais do cólon.

**Ovos:** Apresentam uma casca fina e medem cerca de 50 a 58mcm de comprimento por 30 a 34mcm de largura, tendo forma elíptica (GROVE, 1996). Em sua maioria são embrionados no momento da postura. Contêm em seu interior larvas de primeiro estágio. Raramente são encontrados nas fezes dos indivíduos parasitados porque as larvas eclodem muito rapidamente (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

**Larvas rabditóides:** As larvas rabditóides ou de primeiro estágio (L1) medem de 250 a 350 mcm por 14 a 16mcm de diâmetro, têm esôfago de forma rabditóide, dividido em três porções, corpo, istmo e bulbo com dilatações nas extremidades e constricção na parte mediana e apresentam um vestibulo bucal muito curto que se inicia na cutícula da extremidade anterior até o início do esôfago, com 02 a 03mcm (ASSEF; NETO, 2002). Ao esôfago seguem intestino, reto e ânus. Possuem um esboço genital conspícuo, correspondendo a um conjunto de células situado ao lado do intestino e no terço posterior do corpo da larva. A extremidade posterior termina bruscamente. Uma vez eclodidas dos ovos elas se insinuam no epitélio glandular, na luz intestinal e nas fezes e por isso são as formas encontradas no EPF de indivíduos infectados (MORAES; LEIT; GOULART, 1971).

São as larvas comumente observadas nas fezes ou nos fluidos gastrointestinais (GROVE, 1996) e quando eliminadas nas fezes evoluem para adultos de vida livre, ou seguem maturação originando formas infectantes (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

Antes de originar a fase infectante as larvas rabditóides passam por uma fase intermediária que corresponde ao segundo estágio (L2) ou fase pré-infectante, seu esôfago perde a forma rabditóide, alonga-se e surge uma cutícula que caracteriza a ocorrência da primeira muda larval (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

**Larvas filarióides:** As larvas filarióides são encontradas no meio externo, nas fezes e no solo, oriundas da segunda muda larval, correspondendo a formas de terceiro estágio (L3), capazes de infecção percutânea e migração tecidual, através da secreção de metaloproteases (MARUYAMA et al, 2006). Medem de 350 a 450 mcm de comprimento

por 10mcm de largura, têm corpo afilado, terminando em uma ponta entalhada (ASSEF; NETO, 2002). O tubo digestivo é formado por esôfago, intestino, reto e ânus. O esôfago é filiforme e longo, equivalendo à metade do comprimento da larva (GROVE, 1996).

**Vermes fêmeas de vida livre:** A fêmea de vida livre mede cerca de 1,2mm de comprimento por 50 a 75mcm de diâmetro, tem um esôfago também rabditóide e um tubo digestivo terminando em ânus, próximo à sua extremidade posterior, que é pontiaguda e reta, já a sua ponta anterior é arredondada. Possuem um aparelho genital do tipo anfidelfo, semelhante ao da fêmea parasita. Ambos os ovários realizam um trajeto determinado e se diferenciam em oviduto, receptáculo seminal e útero. Uma fêmea adulta apresenta o útero repleto de ovos (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

**Vermes machos de vida livre:** O macho é pequeno, medindo 0,5 a 0,7mm de comprimento por 40mcm de largura. Também possui esôfago rabditóide e o tubo digestivo terminando em cloaca e sua extremidade posterior se curva ventralmente, tendo duas espículas, que são necessárias para a cópula, sustentadas por uma estrutura conhecida como gubernáculo. O aparelho genital é composto por testículos, vesícula seminal e vaso deferente que desemboca na cloaca (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

## 2.2.2 Ciclo biológico

### 2.2.2.1 Ciclo evolutivo

O *Strongyloides stercoralis* alterna suas fases de vida em dois tipos de ciclo biológico, sendo eles o direto ou homogônico e o indireto ou heterogônico (PESSOA; MARINS, 1988) (Figura 1).

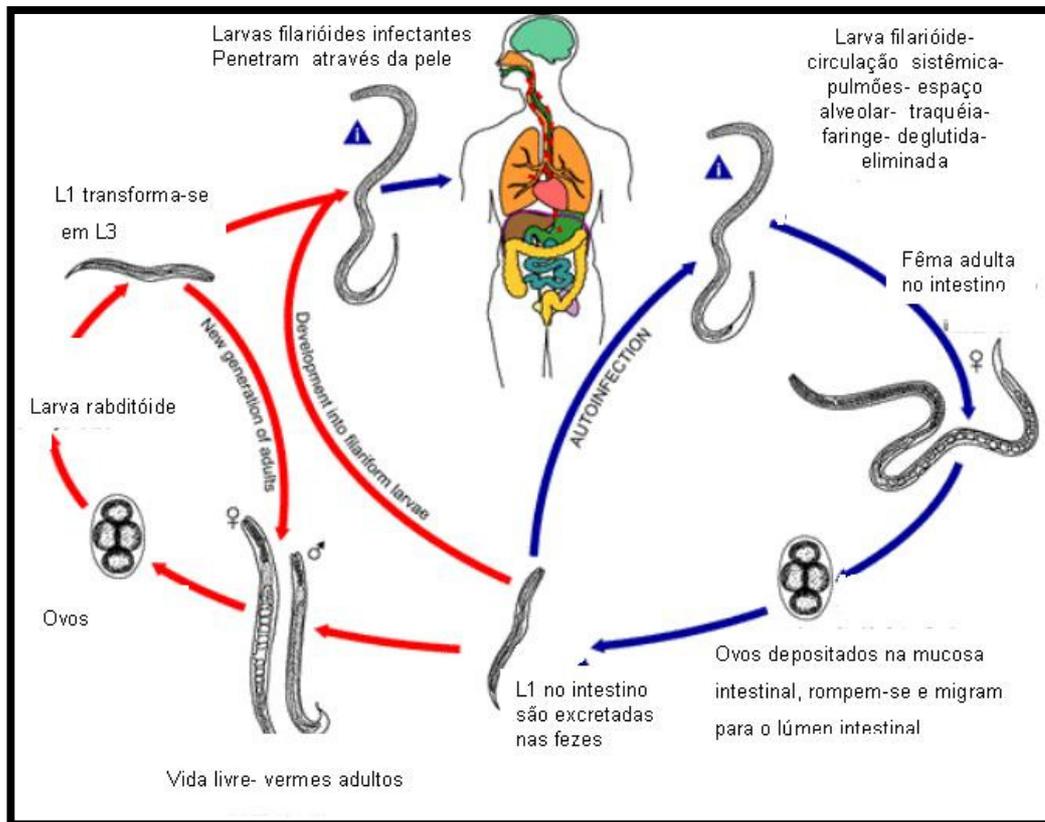


Figura 1- Ciclo evolutivo do *Strongyloides stercoralis*.  
 Fonte: Center for Diseases Control and Prevention (CDC), 2008.

**O ciclo homogônico ou direto:** Tem duração de 02 semanas, as fêmeas depositam seus ovos, originados partenogeneticamente e já contêm larvas, na intimidade da mucosa intestinal do duodeno e das porções posteriores do jejuno e deles eclodem rapidamente larvas rabditóides que migram para a luz através da ruptura da mucosa e são eliminadas no solo em meio às fezes. O solo e as condições ambientais em que são eliminadas precisam ser propícios, tendo temperatura média de 25 a 32° C, a terra úmida e quente, dessa forma essas larvas originam outras infectantes filarióides em 24 a 48 horas (ASSEF; NETO, 2002). A infecção ocorre por via transcutânea, mas pode ser induzida experimentalmente por administração oral de água contaminada com larvas filarióides (WELLER; BARON; LEDER, 2007). Entrando em contato com a pele ou mucosa humana as larvas filarióides penetram ativamente, através da secreção de metaloproteases que degradam a matriz extracelular (GROVE, 1996), principalmente em áreas mais delgadas, como os espaços interdigitais, chegam a pequenos vasos,

migrando por via hematogênica ao coração e posteriormente alcançam as arteríolas e capilares pulmonares, atravessam para os alvéolos, ascendem por via bronquiotraqueal até a nasofaringe onde são deglutidas e se instalam no duodeno, onde evoluem para fêmeas partenogenéticas e começam a oviposição originando larvas rabditóides. Nesse ciclo ocorrem 02 ecdises no solo, de larvas dos estágios 1 a 3 (L1 → L2 → L3), quando ocorre a infecção e 02 outras mudas no intestino delgado, de larva do terceiro estágio à forma adulta parasita (L3 → L4 → fêmea parasita).

Somente formas adultas são detectadas no homem, reproduzem-se assexuadamente por partenogênese e podem viver por mais de 05 anos (NEVA, 1994, apud KEISER; NUTMAN, 2004, pág 209). A longevidade de cada parasita pode depender da disponibilidade de nutrientes e de influência direta do hospedeiro, mais especificamente da resposta imune específica e não específica (GENTA, 1992). A partenogênese é a forma reprodutiva mais encontrada nas fêmeas parasitas, contudo não se pode excluir que, em circunstâncias particulares, um ou mais outros modos reprodutivos podem ocorrer com alguns exemplares. Modos alternativos têm sido propostos, como autofertilização hermafrodita, mas isso permanece questionado (STREIT, 2008). A duração do ciclo desde a penetração na pele à eliminação nas fezes dura entre 03 e 04 semanas.

**O ciclo heterogônico ou indireto:** As larvas rabditóides sofrem 04 mudas no solo e se transformam em machos e fêmeas de vida livre dentro de 02 a 05 dias. A fêmea fertilizada pelo macho põe ovos no solo, dos quais eclodem larvas rabditóides que podem seguir dois caminhos, ou se transformam em filarióides (L3 infectiva) ou desenvolvem estágios rabditóides sucessivos gerando larvas L3 e L4 e posteriormente formas adultas de vida livre, que correspondem às únicas formas com reprodução sexuada (VINEY, 2006).

Os fatores determinantes do curso a ser seguido pela larva rabditóide ainda permanecem apenas parcialmente conhecidos (GROVE, 1994). O aumento da temperatura e a diluição das fezes exercem um efeito positivo na geração de machos

adultos. Por outro lado, o número de fêmeas adultas é máximo em temperaturas variando entre 20 e 30°C, enquanto a geração de larvas filarióides foi maior quando a temperatura ambiente ultrapassou 30°C. Além disso, o número de fêmeas adultas diminuiu e o de larvas filarióides aumentou à medida que as fezes foram progressivamente diluídas (GROVE, 1996). A geração de vida livre ou estercoral é composta por fêmeas e machos, sendo que geralmente originam larvas filarióides, entretanto em condições particulares de cultura podem gerar mais de 09 gerações consecutivas, da forma mencionada anteriormente, de gerações de vida livre (STREIT, 2008). O *Strongyloides stercoralis* é o único nematóide que tem uma fase de vida livre adulta (VINEY, 2006). A larva infectante não se alimenta e depende de alimento armazenado para sobreviver, portanto sobrevive por até 02 semanas até encontrar um hospedeiro susceptível.

#### **2.2.2.2 Auto-infecção**

Pode haver também no homem a auto-infecção interna ou externa, em que o *Strongyloides stercoralis* pode completar o ciclo inteiramente no interior do hospedeiro humano, sem passar pelo meio externo. Em situações particulares as larvas podem desenvolver larvas filarióides precocemente e reinfectar o hospedeiro (STREIT, 2008).

Uma infecção crônica bem regulada é sustentada por um número pequeno e estável de vermes adultos residindo harmonicamente dentro do intestino do hospedeiro, onde põem ovos que prontamente liberam larvas rhabditóides. A maioria é eliminada nas fezes, mas uma porcentagem se transforma em larvas filarióides iniciando a auto-infecção (GENTA, 1992).

Na auto-infecção interna as larvas rhabditóides se transformam em filarióides, penetram a mucosa intestinal e refazem o ciclo pulmonar, podendo perdurar o parasitismo por longo tempo na ausência de reinfecção externa (SUDRÉ et al, 2006).

Na auto-infecção externa as larvas rabditóides evoluem para filarióides e penetram na pele das regiões anal e perineal contaminada com fezes, recomeçando o ciclo (SUDRÉ et al, 2006).

Esse ciclo de auto-infecção tem grande importância clínica, pois pode levar às formas mais graves da estrogiloidíase (STREIT, 2008). A transformação larvária pode ser acelerada por constipação intestinal, divertículos ou outras condições que reduzam a motilidade intestinal. Embora uma resposta imune intacta limite a auto-infecção, um baixo nível desse processo pode permitir a persistência do parasita por décadas e causar manifestações muito tempo após a infecção inicial (ASSEF; NETO, 2002).

### **2.2.2.3 Hiperinfecção**

Em determinadas ocasiões em que a interação entre hospedeiro e parasita se desequilibra, como no caso de pessoas imunossuprimidas, pode haver uma falta de regulação da auto-infecção, levando a um processo chamado hiperinfecção, representado por uma aceleração do ciclo de auto-infecção, com elevação progressiva e rápida do número de larvas completando o ciclo nos órgãos acometidos e aumento da população de vermes adultos parasitas, ocorrendo eventualmente desvio de larvas do ciclo habitual, resultando em estrogiloidíase disseminada, com invasão de todos os órgãos do hospedeiro por larvas filarióides (GENTA, 1992). Um dos fatores relacionados a esse fenômeno pode ser a administração de corticóides, que em sua metabolização produzem subprodutos reguladores e estimulantes das mudas larvárias, conhecidos como ecdisteróides (SUDRÉ et al, 2006).

## **2.3 Resposta imunitária na infecção pelo *Strongyloides stercoralis***

O mecanismo que determina a imunorregulação na estrogiloidíase não foi ainda inteiramente compreendido (ASSEF; NETO, 2002). Uma resposta imunitária intacta

contribui para reduzir o tempo de vida e a fecundidade de vermes adultos no intestino, influenciar negativamente na transformação da forma rabditóide em filarióide e reduzir a sobrevivência da forma infectante no hospedeiro (KEISER; NUTMAN, 2004). A fertilidade e a postura de ovos podem ser afetadas por fatores próprios do parasita, como mediadores químicos que liberam uma mensagem estimulatória ou inibitória para vermes, ou por fatores do hospedeiro através de sua resposta imune específica, correspondendo a anticorpos e células T sensibilizadas, ou por sua resposta inflamatória não específica, ou seja, linfócitos e eosinófilos (GENTA, 1992).

O número de formas adultas residindo no intestino de indivíduos imunocompetentes com infecção crônica assintomática é desconhecido (GENTA, 1992). O risco de ocorrência de síndrome de hiperinfecção aumenta em condições de depressão da imunidade celular, como nos casos de neoplasia hematológica, desnutrição, alcoolismo, transplante de células tronco, administração de corticóides e drogas citotóxicas, portanto se aceita que a resposta imunológica celular exerce um importante papel na defesa contra a disseminação da estrogiloidíase, todavia não é o único fator envolvido (KEISER; NUTMAN, 2004). A maioria dos estudos com relação à resposta imune contra helmintos tem sido realizada em modelos experimentais e, nestes casos, existem evidências de que tanto a resposta celular, como anticorpos, dentre esses principalmente os da classe IgE, participam da defesa contra helmintos (PORTO et al, 2002).

A defesa contra o *S. stercoralis* pode se dar através de respostas imunológicas que contribuam para expulsão das larvas juntamente com as fezes e, através de mecanismos de destruição do verme adulto ou das larvas durante a auto-infecção. Fatores locais do intestino parecem ter papel central no controle da auto-infecção (GENTA, 1984). A mucosa possui mecanismos de defesa mediados por mastócitos, que exercem um controle local limitando a intensidade da infecção. Na parede intestinal normal os mastócitos residem nos vilos e criptas epiteliais e raramente são encontrados na lâmina própria (TEGOSHI et al, 1997).

Na infecção de ratos por *Strongyloides venezuelensis* o número de precursores de mastócitos intra-epiteliais aumentou em 2,5 vezes e concluiu-se que a mastocitose intestinal começa com um aumento precoce no número dos precursores no epitélio, que segue a diferenciação e proliferação mastocitária (TEGOSHI et al, 1997). Os mastócitos lesam diretamente as larvas e liberam substâncias quimiotáticas para eosinófilos, que são atraídos para a mucosa intestinal e destroem os parasitas (BARRET et al, 1998; NAWA 1994, apud PORTO et al, 2002, pág 05). A ligação de imunoglobulina E (IgE) contra antígeno parasitário ao mastócito resulta em liberação de histamina que pode lesar diretamente estes parasitas, como também pode agir ativando e modulando a função de células lesivas para helmintos, como os eosinófilos. Como em torno das larvas observa-se infiltração de eosinófilos, e como tem sido demonstrado que os grânulos liberados dos eosinófilos são tóxicos para as larvas infectantes (L3) de *Strongyloides stercoralis*, postulou-se a possibilidade de que o mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) fosse uma forma de defesa contra este helminto (PORTO et al, 2002). Além da elevação quantitativa de eosinófilos demonstrada nos pacientes infectados por helmintos, também se detectou um aumento da sua capacidade helmintotóxica. A demonstração da ação citotóxica dependente de anticorpos, mediada pelos eosinófilos contra os esquistossômulos *in vitro*, reforça a importância destas células no mecanismo de defesa contra esse e outros helmintos (PORTO et al, 2002). Níveis elevados de IgE total e IgE específica contra antígenos do parasita têm sido observados em pacientes assintomáticos e com forma leve da estrogiloidíase, já nas formas graves da doença são encontrados baixos níveis desses anticorpos (PORTO et al, 2002).

Esta atividade de defesa local seria dependente de linfócitos T auxiliares ou helper Th2, por produzirem substâncias como interleucina 3 (IL-3) e 4 (IL-4) que ativariam os mastócitos (PORTO et al, 2002). Sabe-se que a população de células T auxiliares CD4 é heterogênea e constituída por subpopulações de células chamadas de linfócitos Th1 e linfócitos Th2. As células Th1 secretam IL-2, interferon (IFN), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e fator de necrose tumoral-beta (TNF- $\beta$ ) e são responsáveis pela resposta imune celular, enquanto que as células Th2 secretam IL-4, IL-5 e IL-10 e

cooperam, predominantemente, com os linfócitos B na produção de anticorpos (ROMAGNANI, 1992, apud PORTO et al, 2002, pág 04). Apesar de os mecanismos de defesa contra helmintos não serem inteiramente conhecidos, há evidências de que a resposta Th2, através da síntese de IL-4, IL-5, e conseqüentemente a produção de IgE, eosinofilia e mastocitose esteja envolvida na destruição do parasita. A IL-12 e o IFN inibem a imunidade protetora contra estes parasitas. A produção de IL-4 é necessária para esta proteção, limita a gravidade da infecção e tem efeito redundante, pois interfere na resposta imune e diretamente na fisiologia do intestino, aumentando o conteúdo de fluidos no trato digestivo (PORTO et al, 2002). Como a IL-13 tem funções semelhantes às exercidas pela IL-4 e parece compartilhar do mesmo receptor, esta citocina pode ter papel importante na eliminação de enteroparasitas como o *Strongyloides stercoralis* (PORTO et al, 2002).

#### **2.4 Resposta imunitária nas formas disseminadas**

A interação entre o hospedeiro e o parasita pode se desenvolver em três níveis de resposta. No primeiro o hospedeiro tem a resposta imune intacta e erradica a infecção. No segundo ele tem a resposta imune parcialmente efetiva, não erradicando a infecção, entretanto ela não se reveste de gravidade, acontecendo geralmente a estrogiloidíase crônica. No terceiro tipo de interação o hospedeiro tem algum grau de depressão imunitária, não conseguindo combater a parasitose, nesse caso a multiplicação do parasita excede sua destruição e instala-se a hiperinfecção e a doença disseminada. Os fatores determinantes do curso a ser seguido pela larva rabditóide ainda permanecem desconhecidos (GROVE, 1994).

O papel protetor dos eosinófilos e da IgE ainda precisa ser mais pesquisado, mas alguns estudos indicam que pacientes imunossuprimidos com hiperinfecção possuem baixos níveis de resposta IgE total e específica e pequena contagem de eosinófilos (GENTA; DOUCE; WALZER, 1986). Anticorpos IgG específicos também estão elevados, embora não representem indicadores de gravidade da infecção. Já a

resposta eosinofílica e os valores de IgE total e específica são diretamente proporcionais ao prognóstico e possuem papel protetor contra disseminação parasitária, ou seja, em casos de pacientes com doença disseminada, quanto menores os seus valores, pior é o prognóstico. Em pacientes imunocompetentes os níveis de IgE total não se correlacionam com a gravidade da doença e nos casos de baixa contagem de eosinófilos não há maior risco de disseminação (GENTA; DOUCE; WALZER, 1986).

A estrogiloidíase sistêmica pode ser produzida por duas maneiras diferentes: agudamente durante a infecção primária de um indivíduo imaturo imunologicamente; ou por redução da defesa imunitária, induzida por doença ou uso de medicamentos, convertendo uma infecção crônica assintomática em doença grave e potencialmente fatal (BARRET et al, 1998).

Mecanismos imunitários intestinais locais podem proteger contra a disseminação da doença, que pode ocorrer em face de uma marcada redução da imunidade celular e humoral. Há uma sugestão de que os mastócitos intra-epiteliais estão seletivamente dessensibilizados a antígenos parasitários e isso pode representar um mecanismo permissivo enquanto um pequeno número de parasitas permanece no intestino (BARRET et al, 1998). A redução da responsividade funcional de mastócitos induzida por esteróides pode ser um dos mecanismos que permite a multiplicação e disseminação do parasita (BARRET et al, 1998).

A imunodepressão é um fator importante que contribui, mas não é estritamente necessária nem suficiente para causar estrogiloidíase disseminada (GENTA, 1992). A maioria dos casos de hiperinfecção e disseminação da doença ocorrem em pacientes em uso de corticóides. Alguns fatos reforçam essas afirmativas e são citados a seguir:

- A desnutrição protéico-calórica é a causa mais comum de depressão da imunidade celular, portanto deveria haver milhares de relatos de doença sistêmica nessa situação. Entretanto, em países onde a estrogiloidíase e a desnutrição são endêmicos, os casos

de disseminação são incomuns e geralmente limitados a pacientes recebendo corticóides para tratamento de doenças auto-imunes (GENTA, 1992).

- A hanseníase lepromatosa é outro fator de imunodepressão celular marcada, mas isoladamente ainda não levou a estrogiloidíase disseminada (GENTA, 1992).

- O transplante renal é uma das condições mais associadas a doença disseminada. Surpreendentemente após a introdução de ciclosporina A em 1980 não houve mais relatos de disseminação, a menos quando eram usados corticóides (SCHAD, 1986). A possibilidade de a ciclosporina eliminar esquistossomas e filárias tem sido sugerida, mas não comprovada (GENTA, 1992).

- Quando a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) emergiu como síndrome clínica em que ocorrem infecções oportunistas, o Centers for Diseases Control (CDC) incluiu como um dos critérios a estrogiloidíase extra-intestinal. Todavia, contrariando ao esperado, o crescimento da infecção por Human Immunodeficiency Virus (HIV) não resultou em um grande número de infecções disseminadas (GENTA, 1992).

- A infecção pelo *human T-cell leukemia virus* tipo 1 ou vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV 1) se associa a defeito na imunidade celular mediada. Em Okinawa e na Jamaica pacientes infectados mostram um aumento na prevalência de estrogiloidíase crônica e redução na IgE total e específica (GENTA, 1992; PORTO et al, 2002).

- Entre 02 e 05% de uma população animal estudada com estrogiloidíase crônica aparentemente bem regulada não tinha resposta imunitária específica contra o parasita detectável e não desenvolveram formas mais graves da doença (GENTA 1992). Em contraste, um número de pacientes gravemente doentes que eventualmente faleceram por estrogiloidíase disseminada, tinha altos níveis de resposta imune parasitária específica (GENTA, 1992).

## 2.5 Patologia

A mucosa do intestino delgado encontra-se congesta e edemaciada devido à reação inflamatória causada pelos ovos depositados na camada submucosa. Com isso surgem características macroscópicas e microscópicas no intestino que podem ser classificadas como enterite catarral, edematosa ou ulcerativa (FERREIRA, 1991).

Na enterite catarral encontram-se presentes endoscopicamente, ou macroscopicamente uma congestão mucosa, com hipersecreção de muco e, menos freqüentemente, microulcerações ou hemorragia. Microscopicamente, visualizam-se no cório eosinófilos e leucócitos mononucleares, aumento de células secretoras de muco, edema das vilosidades e presença de larvas apenas na mucosa (ASSEF; NETO, 2002).

A enterite edematosa se caracteriza por um espessamento difuso da parede e a microscopia detecta atrofia mucosa, edema de submucosa e alargamento com fusão das vilosidades, sendo as larvas encontradas na mucosa e submucosa (ASSEF; NETO, 2002).

Na enterite ulcerativa a parede do intestino delgado se apresenta rígida por causa da presença de edema, fibrose, atrofia e ulcerações da mucosa macroscopicamente visíveis. Importante atrofia vilositária e da mucosa é vista microscopicamente, juntamente com fibrose da submucosa e com edema, ulcerações e atrofia da camada muscular. As larvas estão presentes em todas as camadas da parede intestinal e também nos gânglios linfáticos, podendo haver granulomas, com células gigantes multinucleadas, organizados em torno de larvas mortas quando a infecção é crônica (ASSEF; NETO, 2002).

A migração das larvas dos capilares pulmonares aos alvéolos causa lesões vasculares com pequenos pontos hemorrágicos difusos no parênquima e infiltrados nos locais de passagem das larvas, com presença de células inflamatórias, como neutrófilos,

macrófagos, linfócitos e eosinófilos. Em casos de hiperinfecção pode haver formação de derrame pleural (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

Nos quadros associados com hiperinfecção, várias larvas são encontradas em qualquer órgão e alguns segmentos do intestino grosso encontram-se espessados e edemaciados, com exuberante reação inflamatória (ASSEF; NETO, 2002).

## 2.6 Manifestações clínicas

A estrogiloidíase pode se apresentar clinicamente de uma forma aguda ou crônica. A doença é determinada principalmente pela carga parasitária, ou seja, pelo número de parasitas no indivíduo, influenciada pelo seu estado imunológico (VINEY, 2006). A sintomatologia varia amplamente desde casos assintomáticos, em 30 a 50% dos casos, ou oligossintomáticos, com achado de eosinofilia e no outro extremo, quadros graves com doença disseminada podendo levar a óbito (ASSEF; NETO, 2004).

A forma aguda é pouco detectada em áreas endêmicas e as manifestações clínicas são decorrentes da penetração da larva na pele e da sua migração, podendo o paciente evoluir com tosse seca, febre, artralgia e cefaléia e a eosinofilia é freqüentemente presente (FELTZ et al 1999). A forma crônica pode se manifestar com intensidade leve, moderada ou grave, não sendo obrigatória a eosinofilia. A forma leve geralmente é assintomática. Nas formas moderada e grave há predomínio de manifestações digestivas, como dor abdominal, diarreia e vômitos, que são mais intensas na forma disseminada, podendo levar à desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos e hipoalbuminemia, com eosinofilia geralmente ausente (PORTO et al, 2002).

Em um estudo realizado em 128 pacientes chineses com eosinofilia e exames gerais normais, foi detectada parasitose intestinal em 55%, sendo que o *Strongyloides stercoralis* foi o parasita mais comum, sendo encontrado em 38% dos casos (NUTMAN, 1987, apud WELLER; BARON; LEDER, 2007). A concentração sérica de IgE é

frequentemente elevada nesses casos (ROBINSON; LINDO; NEVA, 1994, apud WELLER; BARON; LEDER, 2007). Detectou-se febre em 71% dos pacientes em um estudo retrospectivo sobre o desfecho da estrogiloidíase disseminada, a maioria evoluiu com dor abdominal e diarreia, a anemia foi encontrada em 42% dos casos e 29% tiveram sepse por bactérias gram negativas (LAM et al, 2006).

### 2.6.1 Manifestações dermatológicas

A penetração da pele pelas larvas filarióides passa despercebida em um terço dos indivíduos e nos demais pacientes pode causar inflamação, edema, petéquias ou pápulas eritematosas nos locais invadidos (FELTZ et al, 1999). Os pés são os sítios mais comuns de penetração. Os indivíduos que tiveram contato prévio com o parasita podem desenvolver reações de hipersensibilidade como prurido e urticária. Nos casos de infecção crônica as lesões cutâneas são encontradas em até 90% dos pacientes. Outra lesão cutânea causada pela infecção crônica é representada pela larva *currens*, que faz um trajeto linear ou serpinginoso e muito pruriginoso na pele, com rápida migração, visível a olho nu, alcançando 05 a 15cm em uma hora (ASSEF; NETO, 2002). Tal lesão é transitória e geralmente ocorre em nádegas, períneo, virilha, tronco e coxa e é patognomônica de estrogiloidíase, devendo ser diferenciada clinicamente da larva *migrans* cutânea, que envolve geralmente as extremidades e tem migração mais lenta, cerca de 01 a 02 cm por dia, sendo causada por larvas de *Ancylostoma brasiliensis* e eventualmente de *Ancylostoma caninum* (MACKEY, 1994, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1394).

A hiperinfecção pode raramente ser acompanhada por sinais dermatológicos correspondendo a petéquias e púrpuras, que podem se assemelhar a impressões digitais e ter localização periumbilical nas infecções disseminadas e púrpuras não palpáveis, angioedema e outras semelhantes a farmacodermias. Caso se faça biópsia de pele podem-se detectar larvas filarióides nas lesões purpúricas (ASSEF; NETO, 2002).

Também foi relatada uma urticária crônica inespecífica com formação de placas fixas com duração de 02 dias e recorrência freqüente em punhos e tornozelos (LEIGHTON, 1990, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1394).

### **2.6.2 Manifestações respiratórias**

O ciclo pulmonar ou de Looss, em geral é assintomático ou determina sintomas respiratórios discretos e passageiros, representados por tosse seca, dispnéia e episódios de broncoespasmo, causados pela migração pulmonar das larvas. Às vezes ocorre a denominada síndrome de Löeffler, caracterizada por tosse espasmódica, febre, dispnéia, estertores e sibilos na ausculta pulmonar, infiltrado pulmonar migratório à radiografia de tórax e até edema pulmonar, produzindo um quadro que lembra pneumonias bacterianas recorrentes (KEISER; NUTMAN, 2004). A eosinofilia desenvolve-se mais tardiamente. Alguns pacientes podem desenvolver doença pulmonar restritiva com dispnéia recorrente ou broncoespasmo com crises paradoxalmente pioradas com o uso de corticóides (KEISER; NUTMAN, 2004).

### **2.6.3 Manifestações gastrointestinais**

Os sintomas relacionados ao sistema digestório no adulto são geralmente transitórios, recorrentes e de pequena intensidade e ocorrem 02 semanas após a penetração cutânea. Larvas adultas na parede intestinal podem induzir duodenite, levando a dor abdominal, às vezes simulando úlcera duodenal, exceto pelo fato de a alimentação agravar a dor na estrogiloidíase (KEISER; NUTMAN, 2004). Mais freqüentemente ocorre dor abdominal alta, principalmente epigastralgia, exacerbada pela alimentação. Pode haver também diarréia, esteatorréia, pirose, mal estar, náuseas, vômitos e emagrecimento (KEISER; NUTMAN, 2004).

Em crianças pode ser notado retardo do crescimento e desenvolvimento, além de emagrecimento, ambos atribuídos à dificuldade de absorção intestinal causada por uma enterocolite, sobretudo na estrogiloidíase crônica.

A parede duodenal torna-se edemaciada, espessada e as pregas mucosas se alargam, diminuem de tamanho e se espaçam, havendo solução de continuidade da mucosa com formação de úlceras. Nos quadros de maior gravidade a mucosa pode ficar lisa e sem pregas, com endurecimento da parede de duodeno e jejuno causando diminuição da distensibilidade, estreitamento e rigidez das alças. Radiologicamente demonstram-se alças estreitadas, com contornos lisos, sem peristalse e com um padrão disabsortivo, parecido ao determinado pela tuberculose intestinal e pela doença de Crohn (ASSEF; NETO, 2002).

#### **2.6.4 Acometimento do sistema nervoso central**

Sinais e sintomas meníngeos são as manifestações mais comuns do raro envolvimento neurológico nessa doença, ocorrendo no caso de infecções disseminadas. Hiponatremia pode acompanhar a meningite. A análise do líquido céfalo-raquidiano mostra pleocitose, hiperproteinorraquia, glicose normal e culturas negativas, caracterizando um padrão de meningite asséptica.

Pode haver crescimento de bactérias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus bovis* na cultura do líquido (KEISER; NUTMAN, 2004).

#### **2.6.5 Alterações laboratoriais**

Raros casos com doença disseminada podem mostrar um padrão obstrutivo das enzimas hepáticas, com elevação de fosfatase alcalina (FA) e bilirrubinas e menos

intensamente, alanino aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Pode haver anemia com padrão de ferropriva (KEISER; NUTMAN, 2004). Alguns autores encontram hipereosinofilia em 50 a 80% dos infectados (GENTA, 1989). Outros encontram que entre 65 e 90% dos pacientes com estrogiloidíase crônica não complicada apresentam eosinofilia, definida como valor maior do que 05%. Os níveis geralmente flutuam atingindo maiores valores nas fases de migração pulmonar, contudo, nos casos de disseminação ocorre comumente eosinopenia ou ausência de eosinófilos no sangue periférico (IGRA-SIEGMAN et al, 1981).

### **2.6.6 A síndrome de hiperinfecção e a estrogiloidíase disseminada**

O ciclo de auto-infecção pode levar à síndrome de hiperinfecção, que ocorre quando um grande número de larvas filarióides ultrapassa a mucosa do intestino e segue o ciclo habitual do parasita causando doenças de maior gravidade e sintomatologia nesses órgãos e sistemas, com alta taxa de mortalidade apesar do tratamento. A distinção entre hiperinfecção e auto-infecção é quantitativa e não estritamente limitada (KEISER; NUTMAN, 2004). Já a disseminação ocorre por invasão de órgãos extra-pulmonares e extra-intestinais, com acometimento de sistemas não pertencentes ao ciclo do parasita. A hiperinfecção e estrogiloidíase disseminada nem sempre são distinguíveis durante o período de vida do hospedeiro e podem representar estágios de progressão distintos de uma mesma doença. Portanto sugere-se que essas duas formas de doença sejam agrupadas num grupo chamado estrogiloidíase grave (FARDET et al, 2006).

A amplificação do ciclo auto-infectivo expande a previamente estável população parasitária a níveis críticos em que a biomassa dos parasitas é incompatível com a saúde do hospedeiro (GENTA, 1992). A população parasitária pode manter um nível estacionário estável indefinidamente na infecção crônica, por causa da duração completa do ciclo auto-infectivo que é de cerca de 12 dias, além disso, cada parasita adulto produz aproximadamente 10 ovos por dia e cada um libera uma larva rabditóide viável, que substitui as formas adultas doentes que morrem. Além disso, a taxa de

mortalidade dos parasitas adultos em um indivíduo imunocompetente atinge 10% (GENTA, 1992). Essa capacidade larvária de controlar sua população pode ser totalmente debilitada durante algum tipo de desregulação do organismo hospedeiro, levando ao crescimento populacional indiscriminado até taxas críticas que podem matá-lo. A taxa de muda larvária pode ser tão alta quanto 30%, entretanto um grande número de larvas filarióides penetrando a mucosa é continuamente impedido de completar o ciclo de auto-infecção pelo sistema imune do hospedeiro. Estima-se a taxa de mudas bem-sucedidas em 0,003%, representando a taxa de larvas L2 que se transformam em L3 intraluminalmente e evoluem até fêmeas adultas. Isso significa que apenas uma larva entre cada 33 mil L2 que tentaram é capaz de produzir o número suficiente para repor as formas que estão morrendo e manter a estabilidade da população (GENTA, 1992). O aumento na taxa de sucesso das mudas é o ponto chave de progressão para a manifestação da estrogiloidíase disseminada. A depressão do sistema imunitário do hospedeiro permite a livre migração larvária, facilitando o término do ciclo para um número muito maior de larvas e resultando no aumento da população parasitária, além disso, os corticosteróides provavelmente promovem o aumento importante das taxas de muda das larvas (GENTA, 1992). Em relatos de casos de pacientes que faleceram devido a estrogiloidíase disseminada, as descrições da população encontrada na luz intestinal, fluidos corporais e tecidos são freqüentemente dramáticos, como miríades, incontáveis ou milhares (IGRA-SIEGMAN et al, 1981). No contexto da disseminação a população larvária aumenta de 100 a 300 mil algumas vezes no espaço de poucos dias a 01 mês (IGRA-SIEGMAN et al, 1981).

O diagnóstico de hiperinfecção implica a presença de sinais e sintomas atribuídos ao aumento da migração larvária. As larvas na hiperinfecção não disseminada estão aumentadas em número, mas confinadas aos órgãos normalmente envolvidos nos ciclos de auto-infecção, sendo eles o trato gastrointestinal, o peritônio e os pulmões, embora bactérias entéricas possam acometer qualquer órgão após carreamento pelas larvas ou através de invasão de úlceras nas mucosas. A disseminação de larvas filarióides pelos pulmões, fígado, coração, sistema nervoso central e glândulas endócrinas induz inflamação e pode resultar em disfunção orgânica sintomática

(KEISER; NUTMAN, 2004). Fatores associados a esse quadro são: raça branca, sexo masculino, cirurgias gástricas, ascaridíase, esquistossomose e imunossupressão (GABURRI et al, 2006). A doença sistêmica ocorre em 2,4 homens para 01 mulher (IGRA-SIEGMAN et al, 1981). A redução da imunidade celular facilita esse processo, podendo-se citar entre as causas de imunossupressão o linfoma, a leucemia, as neoplasias sólidas (SAFDAR et al, 2004), a síndrome da imunodeficiência adquirida, as micobacterioses, a desnutrição, o uso de corticóides e quimioterápicos, a cirrose hepática e o alcoolismo (KEISER; NUTMAN, 2004). Em 13% dos casos não se consegue estabelecer imunodepressão (IGRA-SIEGMAN et al, 1981).

A ocorrência de estrogiloidíase grave é estimada em 0,5% das infecções (SRIDHARA et al, 2008) por alguns autores e variando entre 1,5 e 2,5% por outros (LIM et al, 2004). A taxa de mortalidade é de aproximadamente 60% (SRIDHARA et al, 2008) em determinados estudos e em outros atinge 70% (LIM et al, 2004) a 86% (IGRA-SIEGMAN et al, 1981).

A apresentação clínica freqüentemente é insidiosa com sintomas inespecíficos como dor abdominal, febre, anorexia, náuseas e vômitos que pioram devido ao número ascendente de larvas invadindo o intestino. Esofagite, gastrite, duodenite, jejunita, ileíte e colite, inclusive colite pseudomembranosa e proctite podem ocorrer. Linfadenomegalia intra-abdominal ocasionalmente é diagnosticada pela tomografia computadorizada de abdome (CRUZ; REBOUCAS; ROCHA, 1966). Pode haver hemorragia digestiva e enteropatia perdedora de proteínas, o que pode causar hipoalbuminemia com edema periférico e ascite (KEISER; NUTMAN, 2004). Hipocalemia e outras anormalidades hidroeletrólíticas podem refletir a gravidade dos distúrbios gastrointestinais (KEISER; NUTMAN, 2004; CRUZ; REBOUCAS; ROCHA, 1966).

O sistema respiratório pode ser acometido em 50 a 68% dos casos, causando tosse, dispnéia, broncoespasmo e hemoptise (IGRA-SIEGMAN et al, 1981). A radiografia de tórax revela infiltrados pulmonares que consistem em focos de hemorragia, pneumonite

e edema, pode mostrar também cavitações e consolidações (CASATI et al, 1996). Os sinais e sintomas podem ser considerados conseqüências diretas da invasão de órgãos por larvas filarióides ou secundárias a bacteremia causada por bactérias Gram negativas, pneumonia ou meningite. O quadro clínico pode se agravar com síndrome da angústia respiratória do adulto e insuficiência respiratória com necessidade de assistência ventilatória mecânica (BATONI et al, 1976). Nesses casos a eosinofilia geralmente não está presente (KEISER; NUTMAN, 2004).

Em cerca de 45% dos casos ocorrem infecções secundárias e até sepse por bactérias, principalmente enterobactérias e por fungos que ficam no lúmen intestinal, caracterizando o fenômeno de superinfecção por germes que são carreados na superfície ou no tubo digestório das larvas filarióides no momento da invasão da parede intestinal, disseminando-se e levando a infecções à distância, como pneumonia, meningite, sepse e peritonite (GOSHAL et al, 2002; IGRA-SIEGMAN et al, 1981). Estudos mostram taxas de mortalidade de 43% em indivíduos imunocompetentes e de 77% em imunossuprimidos, sendo indispensável a antibioticoterapia (IGRA-SIEGMAN et al, 1981). Nessa situação o índice de mortalidade pode chegar a 85% (DeVAUT, 1990, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1395; FARDET et al, 2006).

A infecção disseminada corresponde à síndrome causada pela migração de larvas por órgãos que não fazem parte do ciclo pulmonar e não implica necessariamente a gravidade da doença. Entretanto geralmente é uma síndrome fatal, mais freqüentemente caracterizada por diarréia grave, sepse, hemorragia pulmonar, broncopneumonia e, menos comumente, pela combinação de meningite, abscesso cerebral, hepatite, esplenite e púrpura (GENTA, 1992). A análise direta das fezes geralmente mostra numerosas larvas rabditóides e filarióides e ocasionalmente formas adultas e ovos podem ser encontrados (KEISER; NUTMAN, 2004). O tratamento precoce e prontamente instituído pode melhorar o desfecho, mas a taxa de mortalidade permanece alta chegando a 30 a 40% (LONGWORTH, 1986, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1395).

## **2.7 Fatores predisponentes**

### **2.7.1 Medicamentos**

Os glicocorticóides se relacionam mais fortemente do que os outros imunossuppressores às formas mais graves da doença, provavelmente por exercerem um efeito direto sobre as fêmeas partenogênicas, aumentando a oviposição ou sobre as larvas rabditóides acelerando sua evolução para filarióides (NEVA, 1986). Também suprimem agudamente a eosinofilia e a ativação de linfócitos. São universalmente utilizados em alta frequência e estão mais especificamente associados com a transformação da estrogiloidíase crônica em hiperinfecção e doença disseminada, sendo responsáveis pela grande maioria dos casos. Além do uso de altas doses de corticóides, mesmo que durante poucos dias, a hiperinfecção é associada a outras formas de aumento de hormônios esteróides, como o uso crônico de baixas doses de esteróides, administração parenteral de esteróides, administração de adrenocorticotropina, ou altos níveis de adrenocorticotropina endógena (KEISER; NUTMAN, 2004), como no caso de um paciente com carcinoma de pequenas células do pulmão com síndrome paraneoplásica (CUMMENS, 1978, apud GENTA, 1992, pág 351). Dexametasona administrada por via subconjuntival em um paciente submetido a ceratoplastia foi suficiente para desencadear estrogiloidíase grave, complicada por sepse, meningite e hemorragia gastrointestinal (GENTA, 1992). Houve um relato de disseminação após uso de dexametasona tópica em uma mulher com eczema generalizado (CRUZ; REBOUCAS; ROCHA, 1966).

Os pacientes com disseminação rápida geralmente são os que receberam corticosteróides por via parenteral. Com exceção dos poucos casos graves em pacientes com SIDA, a estrogiloidíase disseminada não é acompanhada por outras infecções oportunistas, como candidíase, citomegalovirose ou reativação de toxoplasmose (GENTA, 1992). Uma possível explicação para esse fato é que não é o

grau de imunossupressão que se associa à doença disseminada, mas sim o agente utilizado na imunodepressão (GENTA, 1992).

Ecdisteróides são identificados em vários helmintos parasitas, embora sua função não tenha sido totalmente elucidada. Alguns metabólitos dos corticóides presentes no sangue e na urina humana possuem uma conformação estrutural semelhante a ecdisona ou 20-hidroxiecdisona, cujos epitopos podem combinar com sítios de ligação específicos do parasita (GENTA, 1992). Esses compostos competem por receptores e talvez exerçam atividade biológica nos parasitas. Os ecdisteróides possivelmente estão envolvidos na transmissão de sinais para a muda dos nematelmintos. Na presença de grande quantidade de tais metabólitos, como no caso de tratamento com esteróides, eles podem ocupar os receptores de ecdisteróides nos parasitas e agir como promotores do processo de muda (GENTA, 1992). O número de parasitas inicialmente é pequeno, seguindo-se uma alta taxa de mudas intra-luminalmente, até atingir uma população adulta ideal e, nesse ponto, as fêmeas diminuem a liberação de ecdisteróides, mantendo uma pequena taxa de ecdises para substituir os vermes doentes que morrem e estabilizando a população. As respostas imunitárias, humoral e celular, do hospedeiro ajudam nesse controle populacional agindo diretamente sobre as formas adultas, ovos e larvas filarióides nos tecidos. Essas respostas não são suficientes para erradicar o parasita, contudo exercem um controle adicional sobre sua população (GENTA, 1992).

Dentre os alcalóides da vinca, a vincristina pode exercer um efeito tóxico em neurônios mioentéricos, reduzindo a motilidade intestinal e aumentando o tempo em que as larvas rabditóides evoluem para filarióides invasivas (KEISER; NUTMAN, 2004).

Outras drogas imunossupressoras associadas com o quadro são azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate, bleomicina, adriamicina, doxorubicina, daunorrubicina, ifosfamida, melfalan, carmustina e mitoxantrone. Também está relacionada à radioterapia corporal total (KEISER; NUTMAN, 2004).

A azatioprina isoladamente não induziu estrogiloidíase disseminada (GENTA, 1992).

A ribavirina é um análogo nucleosídico utilizado no tratamento da hepatite C em associação ao interferon. No ano de 2000 Paraná e colaboradores revisaram os prontuários de 92 pacientes tratados em monoterapia com interferon, não detectando nenhum quadro de estrogiloidíase disseminada, enquanto que aconteceram 02 casos num total de 57 pacientes tratados com terapia combinada. Foi proposto um possível papel imunomodulador da ribavirina inibindo a resposta Th2 e inibindo a resposta imune humoral e celular (PARANÁ et al, 2000).

Em comparação com outros agentes citotóxicos e esteróides a ciclosporina, que é um potente imunossupressor, tem uma ação contra o *Strongyloides stercoralis* em animais. Foi elaborado um protocolo para promover a recrudescência de estrogiloidíase latente em cães usando ciclosporina na dose de 25mg/kg durante 22 dias. Esse tratamento falhou em reativar a infecção, entretanto devido à ausência de larvas nas fezes por mais de 07 semanas, assumiu-se que a infecção não se tornou apenas inaparente, mas sim que o hospedeiro se curou. Outro estudo em que foram infectados 18 indivíduos com *Strongyloides ratti*, também demonstrou que o grupo tratado com ciclosporina não teve nenhuma larva detectada no momento da autópsia, já todos os que não receberam tal medicação tiveram o parasita detectado (SCHAD, 1986). Essas observações indicam que a ciclosporina possui efeito anti-helmíntico contra *Strongyloides ratti* e possivelmente também contra o *Strongyloides stercoralis*. É desconhecido se esse efeito é suficiente para prevenir o risco de hiperinfecção, mas é um fato que reforça a evidência de que a imunidade celular não é o único fator ligado ao aparecimento da síndrome de hiperinfecção (SCHAD, 1986).

### **2.7.2 Etanol**

O consumo de etanol está relacionado a uma maior prevalência de estrogiloidíase e os fatores desencadeantes dessa associação ainda não estão totalmente entendidos,

sendo necessários estudos para esclarecimento mais detalhado do efeito da ingestão crônica do álcool sobre o sistema imunológico e a predisposição para estrogiloidíase.

#### **2.7.2.1 Efeitos do uso abusivo do etanol sobre o sistema imune**

Acredita-se que o álcool inibe diretamente mecanismos imunitários inatos e adaptativos do hospedeiro influenciando na frequência e gravidade das infecções. Observou-se redução na maturação de granulócitos em 04 a 08% dos pacientes internados, principalmente na vigência de infecção (LIU, 1980, apud MARQUES, 2005).

O álcool afeta diretamente as células apresentadoras de antígeno, prejudicando a resposta Th1 e favorecendo a resposta Th2, sendo seu efeito dependente da dose utilizada (PETERSON, 1998, apud MARQUES, 2005).

Não se sabe até que ponto a desnutrição e a cirrose hepática contribuem para os danos imunológicos atribuídos ao alcoolismo, sendo necessários novos estudos a respeito para esclarecer o papel e o nível de contribuição de cada um desses fatores para a ocorrência de estrogiloidíase e de disseminação da doença.

Vários estudos realizados comparando pacientes alcoolistas crônicos a controles não etilistas determinaram maior ocorrência de infecção por *Strongyloides stercoralis* nos usuários crônicos de etanol (ZAGO-GOMES et al, 2002; OLIVEIRA et al, 2002; MARQUES, 2005).

#### **2.7.2.2 Uso abusivo do etanol e prevalência de estrogiloidíase**

O alcoolismo está associado ao risco de infecção por *Strongyloides stercoralis*. Em um estudo retrospectivo sobre a frequência de nematódeos intestinais em 198 alcoolistas e em 440 controles não alcoolistas atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio

de Moraes (HUCAM) em Vitória, realizou-se exame parasitológico das fezes, em 03 amostras, pelo método de sedimentação, encontrou-se uma frequência significativamente maior de parasitoses intestinais no grupo dos alcoolistas, chegando a 35,3%, comparado a 18,7% no grupo controle. Essa diferença foi devida à maior prevalência de *Strongyloides stercoralis*, que foi de 21,7% nos alcoolistas e 4,1% nos controles, sendo que a presença de outros nematóides foi semelhante (ZAGO-GOMES et al, 2002).

Um outro estudo conduzido na Universidade de Uberlândia em que foram analisados exames copro-parasitológicos em 03 amostras pelos métodos de Baermann-Moraes e Lutz em 145 pacientes, sendo 10 cirróticos não alcoolistas, 90 não alcoolistas assintomáticos e 45 alcoolistas crônicos, desses 09 eram cirróticos, 09 tinham pancreatite crônica e 27 não tinham ainda doença instalada. A frequência de estrogiloidíase no grupo dos alcoolistas foi de 33,3%, sendo de 44,4% nos cirróticos, 33,3% nos portadores de pancreatite crônica e de 29,6% nos alcoolistas sem essas doenças. Essas taxas foram significativamente mais altas do que as encontradas no grupo dos controles, que não passou de 5,5% (OLIVEIRA et al, 2002).

As infecções são mais freqüentes e mais graves nos alcoolistas, provavelmente devido ao decréscimo da função mental, redução das barreiras de proteção local, aspiração e exposição a patógenos e desnutrição, em adição a alterações da defesa imunológica (OLIVEIRA et al, 2002). A maior frequência de estrogiloidíase nos alcoolistas pode ser explicada pela imunomodulação induzida pela ingestão abusiva de etanol e, ou por alterações do metabolismo de corticosteróides induzidas pelo álcool, aumentando a quantidade de metabólitos que podem mimetizar os ecdisteróides do parasita, que são hormônios reguladores das ecdises em insetos e funcionam de forma semelhante em larvas de helmintos e outros invertebrados, aumentando a fecundidade das fêmeas no duodeno e a sobrevivência das larvas (GENTA, 1992).

Um estudo realizado no Espírito Santo, no ano de 2003, realizou coleta de 03 amostras de fezes em 190 pacientes alcoolistas, prospectivamente acompanhados no Programa

de Atendimento ao Alcoolista (PAA) do HUCAM, avaliadas pelo método de Baermann-Moraes e em 156 alcoolistas do mesmo programa, analisadas pelo método de sedimentação. Foram tomados como controles 111 pacientes não alcoolistas do HUCAM, com fezes avaliadas pela técnica de Baermann-Moraes e 591 controles não alcoolistas, tendo sido as fezes submetidas ao método de sedimentação entre 2001 e 2002. A prevalência de estrogiloidíase no grupo de alcoolistas atingiu 25,2% e nos não alcoolistas 09%, quando o EPF foi analisado pelo método de Baermann-Moraes, enquanto que pela técnica de sedimentação esses valores foram de 17,3% nos alcoolistas, contra 4,3% nos não alcoolistas (MARQUES, 2005). Nesse mesmo estudo os pacientes atendidos no ano de 2003 na Unidade Regional de Saúde Feu Rosa do município de Serra, no Espírito Santo, foram separados em dois grupos, o primeiro composto por 49 alcoolistas e o segundo por 129 controles não alcoolistas, sendo que 03 amostras de fezes foram analisadas pela técnica de sedimentação, encontrando-se 12,2% de prevalência de *Strongyloides stercoralis* no grupo dos etilistas crônicos e zero no grupo controle (MARQUES, 2005). Portanto, a prevalência de estrogiloidíase nos alcoolistas crônicos foi significativamente maior do que nos controles, independentemente do método utilizado. Houve uma correlação direta entre a quantidade média de etanol ingerida e a positividade do EPF para o *Strongyloides stercoralis*, quando analisado pelo método de sedimentação (MARQUES, 2005).

### **2.7.3 Vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1)**

Também envolvido com redução da resposta imunitária está o HTLV-1, que é um retrovírus responsável por uma forma de leucemia humana de células T em adultos e pela paraparesia espástica tropical e se associa com depressão da resposta de IgE no paciente, predispondo à hiperinfecção (ROBINSON, 1994, apud PORTO et al, 2002, pág 01). O espectro da desregulação imune produzida por esse vírus é amplo, variando de leucopenia transitória e relativamente benigna a progressiva linfocitopenia CD4 e profunda imunodeficiência (MARSH, 1996). As células mononucleares periféricas de pacientes infectados por esse vírus produzem níveis mais elevados de interferon gama

e menos IL 4, IL 5, IL 13 e IgE, que são moléculas importantes na defesa do organismo contra o *Strongyloides stercoralis* (CARVALHO; FONSECA; PORTO, 2004). A falência do tratamento levanta a possibilidade de infecção pelo HTLV-1, pois esse vírus está associado com o aumento da prevalência de infecção pelo *Strongyloides stercoralis*, grande refratariedade ao tratamento convencional e síndrome de hiperinfecção (PORTO et al, 2002).

Na Jamaica 58% dos pacientes com estrogiloides nas fezes possuía positividade para o HTLV-1, contra uma sorologia positiva em 15% dos que tinham EPF negativo (TERASHIMA et al, 2002). Foi demonstrado que em 31 (94%) de 33 pacientes com estrogiloidíase sem HTLV-1, a cura foi alcançada após tratamento com tiabendazol, em comparação com os pacientes co-infectados, cuja cura foi documentada em 39 (70%) de 55 pacientes tratados (SATO et al, 1994). Um outro estudo mostrou uma taxa de cura no grupo com HTLV-1 de 40,6%, que foi significativamente mais baixa que no grupo controle, que atingiu 66% após terapia padrão com tiabendazol (SATO et al, 2002). Além disso, observou-se que pacientes com estrogiloidíase tratados com ivermectina e resistentes a essa droga apresentavam prevalência de 80% de sorologia positiva para o vírus HTLV-1, enquanto que no grupo responsivo apenas 29,2% eram soro-positivos (SHIKIYA, 1994, apud PORTO et al, 2002, pág 03).

Em São Paulo foi feita uma pesquisa entre doadores de sangue que determinou presença de estrogiloidíase em 12,1% dos portadores de HTLV-1, contra apenas 1,6% dos indivíduos que eram HTLV-1 negativos (CHIEFFI et al, 2000).

O HTLV-1 se beneficia com a ativação de células T, favorecendo uma infecção permanente (PORTO et al, 2002). Estas células, quando infectadas, sofrem alterações importantes na expressão gênica e no controle do crescimento celular, tendo como consequência uma alta expressão de IL-2 e de IL-15, além de fator de crescimento tumoral-beta (TGF- $\beta$ ) e IFN- $\delta$  (SATO et al, 2002). Embora a IL-2 seja o principal fator de proliferação de células T, nestes indivíduos infectados é a IL-15 que está

relacionada com a imortalização de células T por inibir o processo natural de apoptose (AZIMI, 2001, apud PORTO et al, 2002, pág 05).

A relação entre as duas infecções é bidirecional, sendo que a estrogiloidíase também parece influenciar o curso natural da infecção pelo HTLV-1, pois indivíduos co-infectados e que apresentam leucemia de células T do adulto são significativamente mais jovens que os não parasitados pelo *Strongyloides stercoralis*, sugerindo que esse parasita reduz o período de latência que antecede a leucemogênese (LIM et al, 2004). Esses pacientes têm uma expansão da população de células T CD4, CD25 infectadas e altos níveis de DNA pró-viral apresentando um curso acelerado da doença (PORTO et al, 2002).

#### **2.7.4 HIV**

A estrogiloidíase disseminada é incomum em pacientes infectados pelo HIV e portadores de SIDA, corroborando com a complexidade envolvida nos mecanismos de resposta à infecção pelo *Strongyloides stercoralis* (KEISER; NUTMAN, 2004). Há poucos casos relatados na literatura de pacientes com HIV que desenvolveram hiperinfecção, sendo que alguns deles ainda receberam corticóides como parte do tratamento para pneumonia por *Pneumocystis jirovesi* ou como terapia adjuvante para linfoma não Hodgkin. A frequência de estrogiloidíase em diferentes regiões é semelhante em pacientes com ou sem HIV. A razão para essa inesperada baixa incidência não é totalmente conhecida (OLMOS et al, 2004).

Um estudo conduzido no Hospital Emílio Ribas, na cidade de São Paulo, detectou uma prevalência de larvas em fezes de indivíduos HIV positivos de 9,75%, semelhante à de pacientes HIV negativos que alcançaram 10,56% (DIAS et al, 1992). Já em Uberlândia no estado de Minas Gerais foi observada prevalência maior de infecção por *Strongyloides stercoralis* no grupo com SIDA do que no grupo controle, sendo de 3,8% versus 1,2% respectivamente, o que foi estatisticamente significativo (COSTA-CRUZ;

FERREIRA; ROSSIN, 1996). Outro estudo realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo com pesquisa de EPF de 200 indivíduos HIV positivos detectou prevalência de 2,5% de *Strongyloides stercoralis*, sendo maior no grupo com diarreia do que nos pacientes assintomáticos, entretanto não comparou essa frequência com pacientes sem HIV (CIMERMAN; CIMERMAN; LEWI, 1999). Em Itajaí, no estado de Santa Catarina uma pesquisa de parasitose em 211 pacientes com HIV e 213 negativos para esse vírus, detectou uma susceptibilidade 05 vezes maior para estrogiloidíase no grupo infectado pelo HIV (BLATT; CANTOS. 2003). Há teorias propondo alterações no ambiente intestinal pelo HIV, que se torna favorável à infecção por *Giardia lamblia* e *Strongyloides stercoralis* (FEITOSA et al, 2001).

Relatam-se alguns casos de estrogiloidíase disseminada em pacientes com síndrome de reconstituição imune, caracterizada por rápido aumento do número de linfócitos CD4 circulantes e exagerada resposta inflamatória do hospedeiro a antígenos solúveis e organismos vivos ou mortos nos primeiros 03 meses da instituição da terapia antiretroviral (LAWN; WILKINSON, 2006).

Sabe-se que o HIV causa depleção de linfócitos T CD4 e também altera a função dos já existentes (VAIYAVATJAMAI et al, 2008). Nos indivíduos HIV positivos imunodeficientes, tendo baixa contagem de linfócitos CD4, houve uma preferência para o desenvolvimento do *Strongyloides stercoralis* pelo ciclo indireto comparado aos indivíduos HIV positivos com boa imunidade, em que há favorecimento do ciclo direto. Como a auto-infecção requer o desenvolvimento direto da larva filarióide no intestino, pacientes com SIDA têm hiperinfecção menos frequentemente (VINEY et al, 2004).

Na infecção pelo HIV a resposta celular Th1 está prejudicada em detrimento da Th2. A persistência da resposta Th2 pode explicar parcialmente a ausência dos efeitos da imunossupressão do HIV no desenvolvimento da estrogiloidíase disseminada (VINEY et al, 2004). A ausência de relação entre resposta IgG anti-*Strongyloides* e contagem de linfócitos T CD4 e CD8 sugere que a SIDA não afeta a resposta IgG à infecção por *Strongyloides stercoralis*. Portanto os níveis de IgG anti-*Strongyloides* existentes,

mesmo nas formas avançadas da SIDA, ainda mantêm o estímulo para a diferenciação das larvas para machos e fêmeas e não para larvas filarióides infectantes (VINEY et al, 2004). Há uma correlação negativa entre o número de células CD4 e a proporção de vermes machos e fêmeas (VINEY et al, 2004).

### **2.7.5 Outros fatores**

Outras condições associadas com o aumento da prevalência de estrogiloidíase e estrogiloidíase grave são hipogamaglobulinemia e uso da terapia anti-receptor de interferon (SEET, 2005, apud KEISER; NUTMAN, 2004, pág 212), desnutrição protéico-calórica, neoplasias e diabetes mellitus (MENDONÇA et al, 2006). Dois pacientes com agamaglobulinemia e estrogiloidíase foram relatados, sendo que ambos tinham infecções graves de difícil tratamento, com a fase pulmonar detectável devido a sintomas respiratórios e evoluíram com disseminação da doença (GENTA, 1992).

## **2.8 Diagnóstico**

Descrevem-se a seguir os métodos laboratoriais utilizados no diagnóstico de estrogiloidíase, com suas vantagens e limitações.

### **2.8.1 Exame parasitológico de fezes**

O diagnóstico definitivo da estrogiloidíase baseia-se, sobretudo, no encontro de larvas rabditóides no exame parasitológico das fezes. Todavia a detecção de larvas é dificultada pela pequena quantidade de parasitas nas fezes, por sua eliminação reduzida e irregular e pelo fato das formas adultas habitarem a intimidade da mucosa intestinal (SUDRÉ et al, 2006). Os ovos raramente são visualizados nas amostras de fezes. As formas filarióides são encontradas apenas nos casos de hiperinfecção ou quando as fezes foram eliminadas há mais de 24 horas.

São muitas as técnicas utilizadas, dentre as quais as mais comuns são: exame microscópico direto com o uso de salina e lugol, avaliação pelos métodos de concentração com formol-éter (Ritche), o método de Rugai, o de Baermann-Moraes, métodos de concentração por sedimentação, cultura em placa de ágar e o método de Harada-Mori (SUDRÉ et al, 2006).

Não existe teste com 100% de sensibilidade, sendo que a coleta de apenas 01 amostra pode falhar na detecção do helminto, pois apresenta positividade de apenas 25% (HUNTER; PETROSYAN; ASCH, 2008; SRIDHARA et al, 2008; SUDRÉ et al, 2006), recomendando-se, portanto, utilização de mais do que um espécime, coletadas em dias diferentes (SATO et al, 1995), sendo que um número de 03 amostras aumenta a sensibilidade para 50% (SUDRÉ et al, 2006), a análise de 05 amostras de fezes aumenta para 80% (SATO et al, 1995) e quando são analisadas 07 espécimes a sensibilidade se aproxima de 100% (NIELSEN; MOJON, 1987, apud SUDRÉ et al, 2006, pág 175). Apesar desse aumento na capacidade de detecção, a maioria dos médicos não solicita múltiplas amostras fecais devido à inconveniência e consumo de tempo para os pacientes (SUDRÉ et al, 2006).

A técnica de concentração utilizando formalina-acetato de etila aumenta o rendimento, embora devido à movimentação ativa das larvas vivas, a observação de sua morfologia fica prejudicada e a avaliação de larvas mortas há muitos dias, cuja estrutura já sofreu modificações, também constitui fator de dificuldade (SUDRÉ et al, 2006).

Algumas técnicas de cultivo de estrogilóides são baseadas no fato do ciclo indireto do parasita gerar um grande número de larvas, ampliando a chance de diagnóstico. O método foi primeiramente descrito por Harada-Mori (LIU, 1993, apud ASSEF; NETO, pág 1395), em que as fezes são espalhadas em papel de filtro e cultivadas em um tubo de ensaio contendo água, sendo que as larvas aparecem na água após cerca de 07 a 10 dias. Existem adaptações do método utilizando placa de Petri com ágar líquido ou sólido. Tais métodos baseados em cultivo não são adequados para uso de rotina na

prática clínica, devido ao alto custo e complexidade, demora nos resultados e risco de infecção dos pesquisadores.

As técnicas mais eficazes para detecção de larvas são os métodos de Baermann-Moraes, Rugai-Matos-Brisola, Rugai modificado e cultura em placa com ágar. Apenas 37% dos laboratórios de São Paulo utilizam algum desses métodos, sendo necessário especificar a suspeita de estrogiloidíase ou solicitar especificamente algum desses métodos, especialmente o de Baermann-Moraes (RIBEIRO, 2007).

O método de Baermann-Moraes tem maior sensibilidade e está baseado no hidrotropismo e termotropismo das larvas, que migram espontaneamente quando entram em contato com água aquecida de 40 a 44° C (Figura 2). Cerca de 10g de fezes sobre uma gaze são colocadas em um funil ligado a um tubo de látex fechado, com uma pinça de Mohr, sendo o funil parcialmente preenchido com água aquecida. Em 60 minutos a pinça é aberta e parte do líquido é coletado em um recipiente, centrifugado e o sedimento analisado entre a lâmina e a lamínula.

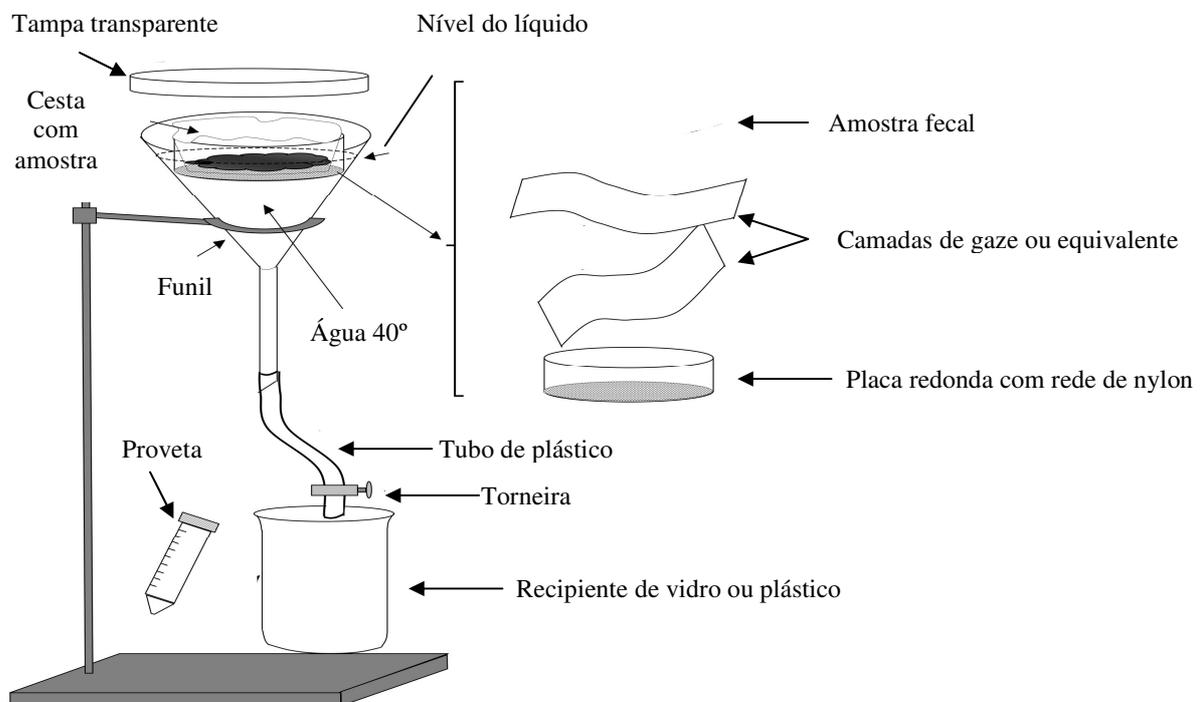


Figura 2: Representação da técnica de Baermann-Moraes.  
Fonte: LOK, 2007.

A cultura em placa de ágar é realizada semeando-se amostras de fezes ou outro líquido a ser analisado em uma placa contendo o meio de cultivo ágar, sendo um método mais demorado, pois demanda espera de cerca de 48 horas para sua realização. É o método mais sensível, principalmente quando somado ao de Baermann-Moraes, constituindo a técnica de Baermann-Moraes-placa de ágar, entretanto, não é muito utilizado na prática clínica, sendo realizado principalmente em nível de pesquisa (Figura 3).



Figura 3: Representação de cultura de *Strongyloides* em placa de ágar.  
Fonte: LIM et al, 2004.

Um estudo comparativo dos métodos de exame direto, formalina-acetato de etila, Harada-Mori e cultura em placa de ágar demonstrou maior sensibilidade para o último citado (SATO et al, 1995). Um outro estudo teve o mesmo resultado, sendo que 60% dos casos seriam diagnosticados pelas técnicas de Harada-Mori e de concentração (SUDRÉ et al, 2006). Outro estudo comparando o método de Hoffman e o de Baermann-Moraes demonstrou sensibilidades semelhantes quando analisada apenas 01 amostra, sendo de 30,9% e de 31,5%, evidenciando a necessidade de combinar dois métodos ou, preferencialmente, examinar mais amostras (WILLCOX e COURA, 1991, apud SUDRÉ et al, 2006, pág 176).

Um estudo realizado no Brasil com 211 pacientes infectados pelo HIV e 213 não infectados encontrou o método de Baermann-placa de ágar como o mais eficiente para diagnosticar a estrogiloidíase, com sensibilidade de 69,7%, seguido pelo de Lutz (acetato de etil formalina) com 42% e o de cultura Harada-Mori com 24% de detecção (POTTER; STEPHENS; KEULENAER, 2003; BLATT; CANTOS, 2003).

Em relação à avaliação de custo-benefício demonstrou-se que o método Baermann-Moraes foi 3,6 vezes mais eficaz que o exame direto e quando acrescido pela cultura em placa de ágar, aumentou a eficácia em 0,8 vezes. Além disso, a técnica de Baermann-Moraes custa 04 vezes mais que o exame direto, mas possui a vantagem da rapidez, com tempo de realização de 02 horas, enquanto a cultura em placa de ágar demanda 24 a 48 horas e custa 15 vezes mais que o exame direto (KAMINSKY, 1993, apud SUDRÉ et al, 2006, pág 176), mas diagnostica duas a três vezes mais do que os outros métodos (SATO et al, 1995).

### **2.8.2 Pesquisa de parasitas em outros fluidos corporais**

Outros espécimes para exame podem ser secreção duodenal aspirada por endoscopia digestiva alta (EDA), escarro, lavado ou escovado brônquico ou biópsia transbrônquica através de vídeo-broncofibroscopia, fluido cérebro-espinhal e qualquer outro tecido ou fluido corporal nos casos de disseminação. Um método de coloração ácida rápida de larvas pode ser usado para auxiliar na detecção de larvas (SIDDIQUI; GUTIERREZ; BERK, 1999).

A pesquisa de larvas em aspirados duodenais foi mais eficaz que a microscopia das fezes em um estudo feito com 292 pacientes com manifestações digestivas (SUDRÉ et al, 2006). Nesse estudo a microscopia fecal de até 03 amostras detectou estrogilóides em 33%, enquanto a análise de uma amostra do aspirado duodenal identificou 76% de positividade. Em 67% dos casos o *Strongyloides stercoralis* foi detectado apenas no fluido duodenal, não sendo identificado nas fezes (SUDRÉ et al, 2006).

### 2.8.3 Métodos sorológicos

Tem se tentado o uso de métodos sorológicos, como teste cutâneo com extrato de larvas, imunofluorescência indireta (IFI) com larvas mortas, radioimunoabsorção (RAST), teste de aglutinação em partículas de gelatina, Western-blot, pesquisa de IgE específica e enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA), sendo que o ELISA apresentou maiores sensibilidade e especificidade, ultrapassando 90% (NEVA, 1986), podendo ser positivo após várias análises negativas de fezes. Investigam-se proteínas recombinantes ou anticorpos monoclonais e policlonais contra proteínas específicas do estrogilóides para pesquisa de antígenos nas fezes, constituindo os copro-antígenos (SUDRÉ et al, 2006).

Devido à natureza oportunística dessa parasitose e à sua capacidade de produzir quadros graves e fatais é necessário o desenvolvimento de técnicas sorológicas eficazes e factíveis para complementar o EPF (SATO; KOBAYASHI; SHIROMA, 1995).

As técnicas sorológicas, sobretudo os imunoenzimáticos, podem constituir uma boa alternativa para diagnosticar a estrogiloidíase, entretanto uma das principais restrições para o aprimoramento da especificidade e sensibilidade de tais métodos é a dificuldade em se obter quantidades suficientes de antígenos que possibilitem seu posterior fracionamento e análise. Geralmente as preparações antigênicas de larvas resultantes da extração de antígenos solúveis totais em solução salina, não possuem especificidade adequada por corresponderem ao extrato bruto do estrogilóides, possuindo alguns antígenos comuns a outros parasitas (SIDIQI e BERK, 2001, apud SUDRÉ et al, 2006, pág 177). Assim sendo, são necessários novos estudos que permitam o desenvolvimento de testes sorológicos confiáveis para a detecção da estrogiloidíase que não dependam de larvas como fontes antigênicas (SUDRÉ et al, 2006).

Utilizam-se também antígenos heterólogos que são derivados de larvas de outras espécies de estrogilóides, principalmente o *Strongyloides ratti* e o *Strongyloides*

*venezuelensis*, porque são de fácil obtenção e representam fontes seguras de antígenos, desprovidas de risco para seus manipuladores, sendo necessária uma melhor comparação entre os componentes antigênicos imunodominantes entre as espécies de estrombilóides (SUDRÉ et al, 2006). A utilização de amostras sanguíneas coletadas em papel de filtro mostra resultados favoráveis para o soro-diagnóstico de doenças parasitárias (COSTA-CRUZ; MACHADO; CAMPOS, 1998).

Os métodos sorológicos podem ser utilizados para avaliar a eficácia do tratamento, pois freqüentemente o parasita persiste a despeito do tratamento anti-helmíntico (SATO et al, 1995). Anticorpos IgG específicos anti-larvas estão presentes em 89% dos pacientes (GENTA, 1984). Alguns estudos demonstraram a ocorrência de um pequeno declínio na resposta de IgG contra *Strongyloides stercoralis* após uma terapia bem sucedida, apesar de a positividade poder persistir por longos períodos, até mais de 18 meses em alguns casos (LINDO et al, 1996, apud SUDRÉ et al, 2006, pág 180).

Não é possível calcular o real número de indivíduos infectados e não infectados numa população e nem definir exatamente os valores preditivos positivos e negativos dos testes (GROVE, 1996). É necessária, portanto, análise cuidadosa dos resultados, visto que a especificidade de uma sorologia negativa em área não endêmica é confiável, contudo em regiões endêmicas um resultado negativo não pode ser interpretado como certeza de não infecção e nem um resultado positivo garante não se tratar de resultado falso positivo (GROVE, 1996).

## **ELISA**

O ELISA é considerado superior aos testes sorológicos em relação à praticidade, segurança e disponibilidade de reagentes. Detecta a presença de anticorpos das classes IgG, IgA, IgM e IgE, específicos para o estrombilóides, contudo não quantifica a carga parasitária e nem sempre distingue infecções recentes de antigas, pois o IgG permanece positivo por mais de 06 meses após a erradicação do parasita (LIU e WELLER, 1993, apud SUDRÉ et al, 2006, pág 178).

Um estudo realizado na cidade de Uberlândia (MACHADO et al, 2003), no Estado de Minas Gerais, que é considerada uma região hiper-endêmica para estrogiloidíase, com contaminação de 13% das crianças em área urbana (COSTA-CRUZ; MACHADO; CAMPOS, 1998), analisou a sorologia de 90 indivíduos (MACHADO et al, 2003). Dentre eles 66% tiveram EPF positivo, sendo que desses 50% tinham somente estrogilóides e os outros 50% estrogilóides e outros parasitas, como *Ascaris lumbricoides*, *Enterobios vermicularis*, *Hymenolepis nana*, *Trichuris trichiura* e *Giardia lamblia*. Os outros pacientes tiveram 03 amostras de fezes negativas e foram considerados como grupo controle. A sorologia por ELISA foi realizada com a utilização de extrato alcalino de larvas infectantes de *Strongyloides venezuelensis*, extraídas das fezes de ratos infectados, considerando positivos títulos maiores ou iguais a 80. A sensibilidade do teste chegou a 100% e a especificidade a 96,7%, indicando ser adequado o extrato alcalino como antígeno heterólogo, com a vantagem de ser de fácil preparação, poder ser produzido em larga escala, dispensando reagentes caros e equipamentos sofisticados, ter rápida preparação e eliminar o risco de infecção acidental durante manipulação (MACHADO et al, 2003).

Além disso, pode haver resultados falso-positivos atribuídos a reações cruzadas com antígenos de outros nematelmintos, a exemplo de esquistossoma, ancilostomídeos e filarídeos (NEVA et al, 1981), que podem ser reduzidos por pré-absorção do soro a ser analisado com extrato de nematóides, levando a uma maior especificidade na detecção de IgG anti-*Strongyloides* no método ELISA indireto (SUDRÉ et al, 2006).

No caso de inquéritos epidemiológicos em que um grande número de pacientes será examinado, pode se aplicar um teste sorológico para detectar indivíduos positivos e apenas neles avaliar a presença de larvas nas fezes (SATO et al, 1995).

### **Teste radioimunoabsorvente (RAST)**

O RAST para detecção de anticorpos IgE especificamente dirigidos contra antígenos larvários de estrogilóides tem uma sensibilidade discretamente menor que o ELISA,

cerca de 85%. Entretanto, devido ao papel protetor da IgE, esse teste tem sido utilizado para avaliação imunológica de pacientes imunocomprometidos (SUDRÉ et al, 2006).

### **Teste de aglutinação em partículas de gelatina**

O teste de aglutinação tem uma sensibilidade maior que o ELISA, porém produz uma proporção relativamente maior de resultados falso-positivos, tendo menor especificidade e gerando mais reações cruzadas (SATO et al, 1995).

### **Imunofluorescência indireta**

A reação de IFI tem baixo custo, facilidade de armazenamento, transporte e produz resultados confiáveis. Utilizam-se larvas de *Strongyloides stercoralis* e *Strongyloides ratti* como fontes de antígenos proporcionando uma boa acurácia (COSTA-CRUZ; MACHADO; CAMPOS, 1998).

Um estudo realizado no ano de 1996, em Abadia dos Dourados, uma cidade localizada na região do alto Paranaíba em Minas Gerais, pesquisou 207 indivíduos moradores da área rural através de coleta sanguínea em papel de filtro por punção digital detectando 7,7% de positividade sorológica para estrogiloidíase, produzindo uma sensibilidade de 92,5% e especificidade de 97,1% (COSTA-CRUZ; MACHADO; CAMPOS, 1998). Desses pacientes 87,5% andavam descalços, 97,1% trabalhavam o solo com as mãos desprotegidas, 90,3% costumavam defecar diretamente no solo e 49,3% bebiam água sem filtrar (COSTA-CRUZ; MACHADO; CAMPOS, 1998).

### **Western-blot**

Possui maior especificidade que o ELISA. Estudos utilizando antígenos de *Strongyloides stercoralis* e *Strongyloides ratti* mostraram existirem compostos antigênicos diferentes que podem ser adicionados para melhorar a especificidade diagnóstica e encontraram componentes antigênicos imunodominantes com altas taxas de sensibilidade e especificidade (SILVA et al, 2003).

#### **2.8.4 Diagnóstico molecular**

Ainda não foi descrita uma técnica molecular para diagnóstico laboratorial da estrogiloidíase, mas avanços são obtidos no conhecimento das seqüências gênicas do parasita. Quando se conseguir determinar uma seqüência molecular alvo será possível empregar a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) (SUDRÉ et al, 2006).

#### **2.8.5 Intradermoreação**

Prepara-se a solução de antígenos com larvas filarióides liofilizadas de *Strongyloides ratti* e inocula-se 0,05ml no antebraço, fazendo-se leitura após 15 minutos. A formação de pápula maior que 1,2cm<sup>2</sup> indica positividade do teste. É um método bastante sensível que, quando negativo tem resultado conclusivo, ou seja, a pessoa não está parasitada por *Strongyloides stercoralis*. Quando positivo indica que o paciente está ou esteve infectado pelo parasita. Não é usado rotineiramente, estando geralmente reservado para pesquisas e inquéritos epidemiológicos (MELO, 1991).

#### **2.8.6 Exames laboratoriais gerais**

O hemograma é importante pela detecção de eosinofilia maior do que 05% em 80% dos infectados. É comum em casos de infecção aguda e crônica (FELTZ et al, 1999). À medida que a doença se agrava a eosinofilia tende a decrescer, sendo comum na infecção não disseminada, associando-se a um melhor prognóstico e é achado incomum nos pacientes com hiperinfecção e disseminação, acometendo menos de 20% (ASSEF; NETO, 2002; IGRA-SIEGMAN et al, 1981).

Outros achados são anemia e hipoalbuminemia, que geralmente ocorrem no caso de infecções crônicas associadas à desnutrição (KEISER; NUTMAN, 2004).

### **2.8.7 Biópsia de pele**

Devem ser testados para estrogiloidíase todos os pacientes com manifestações clínicas e exposição epidemiológica descritos anteriormente, incluindo eosinofilia inexplicada, lesões dermatológicas serpinginosas, sintomas respiratórios ou gastrointestinais, os assintomáticos vindos de áreas endêmicas e os pacientes imunossuprimidos ou que serão submetidos a algum tipo de imunossupressão.

## **2.9 Tratamento**

### **2.9.1 Tiabendazol**

O tiabendazol é um benzimidazol com metabolismo hepático e depuração renal e era o medicamento mais utilizado mundialmente para tratar essa helmintíase, porém seu uso vem declinando devido à ocorrência de efeitos colaterais (FARDET et al, 2006). É absorvido rapidamente, atingindo pico sérico em 01 hora e sendo eliminado quase completamente na urina nas primeiras 24 horas após a ingestão (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001). Age somente contra os vermes adultos. Postula-se que sua ação advém da inibição da junção de microtúbulos tubulina-dependentes nas larvas (ASSEF; NETO, 2002). A dosagem recomendada é de 25 a 50mg/kg ao dia, de preferência às refeições, com dose máxima de 03g/dia. Deve ser dividida em três tomadas por 02 ou 03 dias para a doença restrita ao intestino. Nos casos de hiperinfecção e de estrogiloidíase disseminada o tratamento deve ser mantido por, no mínimo, 07 a 14 dias ou até não haver mais detecção de larvas nas fezes (ASSEF; NETO, 2002). Os efeitos colaterais aparecem em mais de 30% dos pacientes tratados, sendo mais frequentes náuseas, prurido, tontura, sonolência e cefaléia e menos comumente distúrbios visuais, irritabilidade, *tinnitus* ou zumbido, hiperglicemia, hipotensão, hepatotoxicidade e reações de hipersensibilidade (FARDET et al, 2006). Não deve ser utilizado em gestantes, porque demonstrou teratogenicidade em animais. A completa

erradicação é difícil, ficando os índices de cura em imunocompetentes em cerca de 70% e em imunossuprimidos em 59% (ASSEF; NETO, 2002; IGRA-SIEGMAN et al, 1981). Em outros relatos ocorre variação das taxas de cura de 73 a 93% (LIU, 1993, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1396).

A eficácia do tiabendazol foi testada para profilaxia de estrogiloidíase em 103 pacientes com doenças hematológicas ou condições benignas que necessitavam de corticosteróides, mostrando-se semelhante ao placebo (FARDET et al, 2006). Alguns pacientes curam com a dosagem padrão enquanto que outros falham, necessitando de dose ou curso maior da medicação. Cursos de até 15 dias podem ser necessários, entretanto nenhum dado é ainda suficiente para julgar quão longa deve ser a duração da terapia (IGRA-SIEGMAN et al, 1981).

### **2.9.2 Cambendazol**

O cambendazol, que também é um benzimidazol, age sobre larvas e formas adultas, sendo 100 a 1000 vezes mais potente que o tiabendazol e apresenta poucos efeitos colaterais, dentre eles astenia, sonolência, mialgia e irritação gastrointestinal. A dose recomendada é de 05mg/kg em dose única, alcançando índices de cura que ultrapassam 90 a 95% (ASSEF; NETO, 2002).

### **2.9.3 Albendazol**

Também da classe dos benzimidazóis é eficaz contra a maioria das helmintíases. Tem atividade contra o *Strongyloides stercoralis*, embora a experiência clínica seja limitada. Produziu resultados satisfatórios em alguns estudos de tratamento da estrogiloidíase e inconsistentes em outros, tendo taxa de cura no máximo de 40% a 60% (GRYSCHK, 1992, apud ASSEF; NETO, 2002, pág 1396). Deve ser administrado na dose de 400mg/dia durante 02 ou 03 dias, sendo que administração por períodos mais

prolongados aumenta sua efetividade (GROVE, 1996). Apresenta tendência a maiores efeitos colaterais que a ivermectina e tem menos efeito sobre formas larvárias.

#### **2.9.4 Ivermectina**

A ivermectina é um derivado sintético do antibiótico macrolídeo avermectina e tem ação valiosa na estrogiloidíase, equivalente ao tiabendazol e com ocorrência de menos efeitos colaterais (FARDET et al, 2006). Seu mecanismo de ação é a inibição da permeabilidade aos íons cloreto, interrompendo a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) nos parasitas, sendo eficaz contra vários nematelmintos e artrópodes. É uma droga bem tolerada, com efeitos colaterais leves, entre eles diarreia, anorexia e prurido, entretanto é mais cara que o tiabendazol (MUENNING et al, 2004). Sua segurança na gravidez ainda não está totalmente estabelecida, mas parece segura (FELTZ et al, 1999). Em um estudo com 88 pacientes com estrogiloidíase, 31 pacientes receberam tiabendazol na dose de 25mg/kg a cada 12 horas durante 03 dias e 22 receberam ivermectina em uma dosagem de 200mcg/kg em dose única ou por 02 dias consecutivos. As taxas de eficácia do tratamento foram respectivamente de 77%, 78% e 100%, sendo que 60% dos pacientes que receberam tiabendazol experimentaram efeitos colaterais, em contraste com apenas 03% no caso dos 02 grupos combinados que receberam ivermectina (IGUAL-ADELL et al, 2004). Deve ser administrada na dose de 200mcg/kg em dose única ou em 02 dias, alcançando níveis de eficácia de 90 a 100%, sendo eficaz também nos pacientes não respondedores ao tiabendazol e nos portadores de HIV e hiperinfecção (ASSEF; NETO, 2002). Em imunossuprimidos pode ser utilizada nos dias 01 e 02 e repetida nos dias 15 e 16 para tratamento de estrogiloidíase não complicada (FARDET et al, 2006). Nos casos de hiperinfecção a medicação deve ser mantida por um período de 05 a 07 dias ou associada com albendazol (KEISER; NUTMAN, 2004).

Em pacientes que apresentam íleo paralítico, rebaixamento do nível de consciência ou outro fator que impossibilite a administração por via oral, podem ser usados esquemas

alternativos, ainda não aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), como por exemplo, a ivermectina por via subcutânea, por via retal e uma formulação parenteral veterinária que tem sido usada com sucesso (WELLER; BARON; LEDER, 2007). Não existem formulações parenterais para uso humano e há relatos de utilização bem sucedida de ivermectina enema retal em pacientes receptores de transplante renal com doença disseminada e íleo paralítico (TARR et al, 2003).

### **2.9.5 Mebendazol**

O mebendazol é um anti-helmíntico não absorvível efetivo contra vários nematódeos intraluminais, todavia é ineficaz no tratamento da estrogiloidíase, principalmente por não atingir as larvas em processo de migração (ASSEF; NETO, 2002). Mebendazol administrado durante 05 dias produziu eficácia de 44%, quando comparado ao tiabendazol que curou 96% dos pacientes em terapia de 02 dias. Entretanto pode ser eficaz em tratamento prolongado administrado diariamente por 03 semanas (GROVE, 1996).

### **2.10 Monitorização do paciente**

Após o término do tratamento é necessário um seguimento para controle de cura com exame de fezes, hemograma ou sorologia. A eficácia da terapia deve ser documentada com EPF ou fluido do intestino delgado, constando de 03 amostras de EPF nos dias 07, 14 e 21 do início da medicação (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

O decréscimo dos títulos de anticorpos anti-estrogilóides pode ajudar na avaliação da efetividade da terapia, devendo ser determinada a cada 03 meses (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

A persistência da eosinofilia por vários meses após o tratamento sugere a falência da erradicação dos estrogilóides ou outra etiologia para a eosinofilia.

### **2.11 Medidas profiláticas**

A maioria das parasitoses intestinais, inclusive a estrogiloidíase, pode ser controlada através de medidas para melhoria das condições sanitárias, como o saneamento básico, a provisão de água tratada e o tratamento sanitário das fezes. Recomenda-se também o uso de calçados, a lavagem de alimentos ingeridos crus e a ingestão de água filtrada. Entretanto, uma vez infectado, a única forma de remover a infecção é o tratamento do indivíduo, mesmo assintomático (VINEY, 2006). Cães, gatos e macacos em contato com o homem devem ser examinados e tratados.

**Profilaxia primária de hiperinfecção:** Deve-se proceder à detecção com EPF e tratamento da parasitose em pacientes que serão submetidos à imunossupressão e nos países endêmicos, pode-se tratar profilaticamente todos os candidatos a tratamentos imunossupressores (ASSEF; NETO, 2002).

**Profilaxia secundária de hiperinfecção:** Para pacientes que já tiveram hiperinfecção é recomendada e pode ser feita através de longos períodos de ivermectina continuada, ou mais apropriadamente por cursos de 02 dias de ivermectina repetidos a cada 02 semanas (KEISER; NUTMAN, 2004). Também pode ser usado tiabendazol por 02 ou 03 dias repetidos mensalmente (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

### **2.12 Conclusão**

A chave para o diagnóstico da estrogiloidíase é pensar na possibilidade, ou seja, um alto índice de suspeição. Uma história epidemiológica relevante, mesmo que pregressa, deve ser valorizada e na ausência de viagens para áreas endêmicas, deve-se

pesquisar a atividade ocupacional, por exemplo, o trabalho com materiais contaminados por outras pessoas, trabalhadores rurais, moradia em instituição de repouso (IGRA-SIEGMAN et al, 1981). A doença é assintomática em cerca de metade dos casos, mas pode ser sugerida por uma tríade sintomática clássica, constituída por diarreia, dor abdominal e urticária. O surgimento da larva *currens* é patognomônico (GROVE, 1994). Alguns dos sintomas da doença podem mimetizar um episódio de agudização de uma doença de base, como asma, doença de Crohn e doença pulmonar obstrutiva crônica, demandando tratamento com corticóides, o que pode levar a hiperinfecção e estrogiloidíase disseminada (FARDET et al, 2006).

A infecção pode se manter por tempo prolongado devido à capacidade de auto-infecção do estrogilóides, sendo que uma quebra do equilíbrio entre hospedeiro e parasita pode reduzir a resistência do hospedeiro, levando a uma síndrome de hiperinfecção e disseminação da doença. Em situações especiais, o ciclo de auto-infecção pode acelerar-se levando à rápida elevação do número de vermes nos órgãos normalmente envolvidos no ciclo biológico, fenômeno conhecido como hiperinfecção. Pode evoluir para estrogiloidíase disseminada, que se estabelece quando ocorre uma aceleração do curso normal do ciclo biológico do parasita e invasão de órgãos como pele, sistema nervoso central, rins, fígado pelas larvas filariformes, com alta mortalidade. Em casos graves de estrogiloidíase, é consenso que o principal fator predisponente para a apresentação sistêmica da parasitose é a imunossupressão, sendo o uso crônico de corticosteróide considerado como o mais importante fator de risco (RIBEIRO et al, 2005). Outras situações que induzem a esse desequilíbrio podem ser condições de redução da imunidade, principalmente celular, desnutrição, doenças crônicas debilitantes, uso de drogas imunossupressoras e infecção pelo HTLV-1. A estrogiloidíase disseminada acontece raramente, mas tem alta morbidade e mortalidade, associando-se principalmente a infecção bacteriana secundária.

O diagnóstico principal é baseado no encontro de larvas nas fezes através do EPF, preferencialmente com múltiplas amostras para aumentar a sensibilidade. O diagnóstico definitivo de estrogiloidíase disseminada é baseado nos achados de larvas nas fezes,

na secreção traqueal, no lavado brônquico, no aspirado gástrico ou nas biópsias gástrica, jejunal, cutânea e pulmonar (LUNA et al, 2007). Tal hipótese deve ser sempre considerada em pacientes imunossuprimidos que apresentam sintomas gastrointestinais ou pulmonares ou no caso de sepse não explicada causada por bacilos gram negativos (FARDET et al, 2006).

O tratamento deve ser prontamente instituído para reduzir o número de indivíduos infectados e evitar a hiperinfecção e disseminação. A maioria das infecções disseminadas que ocorrem em imunossuprimidos é prevenível por detecção e tratamento precoce (GENTA, 1989). As drogas mais utilizadas são o tiabendazol, cambendazol e a ivermectina, sendo que a última tem fornecido os melhores resultados, com menos efeitos colaterais (GROVE, 1994). Consensos para prevenção e manejo ainda não estão bem estabelecidos (FARDET et al, 2006).

## 2.13 Referências

Assef MCV; Neto JLA. Estrongiloidíase. In: Veronesi R, Focaccia R (eds). **Tratado de Infectologia**, 2ª ed. São Paulo, Atheneu 2002, 108:1393-1397.

Barret KE; Neva FA; Gam AA; Cicmanec J; London WT; Phillips IM; Metcalfe DD. The immune response to nematode parasites: modulation of mast cell numbers and function during *Strongyloides stercoralis* infections in nonhuman primates. **Am J Trop Med Hyg** 1998, 38 (3): 574-581.

Batoni FL; Lanhez LE; Saldanha LB; Sabbaga E. Insuficiência respiratória aguda por estrongiloidíase disseminada em transplante renal. **Ver Inst Med Trop São Paulo** 1976, 18 (4): 283-291.

Blatt JM; Cantos AG. Evaluation of techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in Human Immunodeficiency Virus (HIV) positive and HIV negative individuals in city of Itajaí, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases** 2003, 7 (6): 402-408.

Carvalho EM; da Fonseca; Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunol** 2004, 26: 487.

Casati A; Cornero G; Muttini S; Tresoldi M; Gallioli G; Torri G. Hyperacute pneumonitis in a patient with overwhelming *Strongyloides stercoralis* infection. **European Journal of Anaesthesiology** 1996, 13: 498-501.

Center for Diseases Control and Prevention. Strongyloidiasis. In: Parasites and Health, **CDC** 2008. Disponível em <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/>. Pesquisado em: 23/10/2008.

Chieffi PP; Chiattonne CS; Feltrim EM; Alves RC. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo city, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** 2000, 95: 711-712.

Cimerman S; Cimerman B; Lewi DS. Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases** 1999, 3:203-206.

Cimerman B; Cimerman S. Estrongiloidíase. In: **Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais**, 2ª ed. São Paulo, Atheneu 2001, 40: 293-303.

Costa-Cruz JM; Ferreira MS; Rossin IR. Intestinal parasites in AIDS and +HIV patients in Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1996, 91 (6): 685-686.

Costa-Cruz JM; Machado E; Campos DMB. Soroepidemiological 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** 1998, 40:5.

Cruz T; Rebouças G; Rocha H. Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. **New England Journal Medicine** 1966, 275: 1093-1096.

Dias RMDS; Mangini ACS; Torres DMAGV; Velloso SAG; da Silva MIPG; da Silva RM; Corrêa MOA; Coletti C. "Ocorrência de *Strongyloides stercoralis* em pacientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)". **Inst Med trop São Paulo** 1992, 4(1):15-7.

Fardet L; Génereau T; Cabane; Kettaneh A. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. **Clin Microbiol Infect** 2006, 12: 945-947

Feitosa G; Bandeira AC; Sampaio DP; Badaró R; Brites C. High prevalence of giardiasis and strongyloidiasis among HIV-infected patients in Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases** 2001, 5 (6).

Feltz MVD; Slee PHTJ; Hees V; Tersmette M. *Strongyloides stercoralis* infection: how to diagnosis best? **The Netherlands Journal of Medicine** 1999, 55: 128-131.

Ferreira MS. Estrongiloidíase. In: Veronesi R, Focaccia R, Dietze R (eds). **Doenças Infecciosas e Parasitárias**, 8ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 1991, 856-865.

Gaburri D; Gaburri AK; Hubner E; Lopes MH; Ribeiro AM; de Paulo GA; Pace FH; Gaburri OS; Ornelas AT; Ferreira JO; Chilbli JM; Ferreira LE; de Souza AF. Intestinal parasitoses and hepatic cirrhosis. **Arq Gastroenterol** 1997, 34 (1): 7-12.

Gaburri PD; Souza AFM; Gaburri AK; Júnior EVM. Parasitoses Intestinais. In Dani R (ed). **Gastroenterologia Essencial**, 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 2006, 7: 71-78.

Genta RM. Immunobiology of strongyloidiasis. **Trop Geogr Med** 1984, 36: 223-229

Genta RM; Douce RW; Walzer PD. Diagnostic implications of parasite-specific immune responses in immunocompromised patients with strongyloidiasis. **Journal of Clinical Microbiology** 1986: 1099-1103.

Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. **Rev Infect Dis** 1989, 11:755-767.

Genta RM. Dysregulation of Strongyloidiasis: a new hypothesis. **Clinical Microbiology Reviews** 1992, 5(4): 345-355.

Ghoshal UC; Ghoshal U; Jain M; Kumar A; Aggarwal R; Misra A; Ayyagari A; Naik SR. *Strongyloides stercoralis* infestation associated with septicemia due to intestinal transmural migration of bacteria. **Journal of Gastroenterology and Hepatology** 2002, 17: 1331-1333.

Grove DI. Strongyloidiasis: a conundrum for gastroenterologists. **Gut** 1994, 35: 437-440.

Grove DI. Human strongyloidiasis. **Advances in Parasitology** 1996, 38: 251-308.

Hashmey R; Genta RM; White JRAC. Parasites and Diarrhea II: Helminths and Diarrhea. **J Travel Med** 1997, 4: 72-75.

Hunter CJ; Petrosyan M; Asch M. Dissemination of *Strongyloides Stercoralis* in a patient with systemic lupus erythematosus after initiation of albendazole: a case report. **J of Med Case Reports** 2008, 2:156.

Igra-Siegman Y; Kapila R; Sen P; Kaminski ZC; Louria DB. Syndrome of hiperinfection with *Strongyloides stercoralis*. **Reviews of Infectious Diseases** 1981, 3:397-404.

Igual-Adell R; Oltra-Alcaraz C; Soler-Company E, et al. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. **Expert Opin Pharmacother** 2004, 5: 2615.

Keiser PB; Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. **Clin Microbiol Reviews** 2004, 17: 208-217.

Lam CS; Tong MKH; Chan MK; Siu YP: Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2006, 25: 14-18.

Lawn S; Wilkinson RJ. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following antiretroviral treatment. **Parasite immunol** 2006, 28 (11): 625-633.

Lim S; Katz K; Kraiden S; Fuksa M; Keystone JS; Kain KC. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. **Canadian Medical Association or its licensors** 2004, 31 (5): 479-484.

Lok JB. *Strongyloides stercoralis*: a model for translational research on parasitic nematode biology (February 17, 2007), **WormBook**, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.134.1, <http://www.wormbook.org>.

Luna OB; Grasselli R; Ananias M; Pinto TS; Bozza FA; Soares M; Salluh JIF. Estrongiloidíase disseminada: Diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** 2007, 19:4:463-468.

Machado ER; Ueta MT; Gonçalves-Pires MRF; Oliveira JBA; Faccioli LH; Costa-Cruz JM. *Strongyloides venezuelensis* alkaline extract for diagnosis of human strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2003, 98 (6): 849-851.

Machado ER; Santos DS; Costa-Cruz JM. Enteroparasites and commensals among children in four peripheral districts of Uberlândia, State of Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 2008, 41(6):581-585.

Machado ER; Teixeira EM; Gonçalves-Pires Mdo R; Loureiro ZM; Araújo RA; Costa-Cruz JM. Parasitological and immunological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in patients with gastrointestinal cancer. **Scand J Infect Diseases** 2008, 40(2): 154-158.

Marques CC. *Strongyloides stercoralis* e alcoolismo crônico. Tese de Mestrado. **Núcleo de Doenças Infecciosas da UFES**, 2005.

Marsh BJ. Infectious complications of Human T Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1 infection. **Clinical Infectious Diseases** 1996, 23: 138-145.

Maruyama H; Nishimaki A; Takuma Y; Kurimoto M; Suzuki T; Sakatoru Y; Ishikawa M; Ohta N. Successive changes in tissue migration capacity of developing larvae of an intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology** 2006, 132: 411-418.

Mehta S; Fantry L. Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. **Curr Opin in Gastroenterology** 2004, 21: 39-43.

Melo AL. *Strongyloides stercoralis*. In: Neves DP (ed). **Parasitologia Humana**. 8ª ed, São Paulo, Atheneu 1991, 29: 284-292.

Mendonça SCL; Gonçalves-Pires MRF; Rodrigues RM; Ferreira A; Costa-Cruz JM. Is there an association between positive *Strongyloides stercoralis* serology and diabetes mellitus? **Acta Tropica** 2006, 99 (1): 102-105.

Moraes RG; Leit JC; Goulart EG. Superfamília rhabdiasoidea Railliet, 1916. *Strongyloides stercoralis* e estrogiloidíase. In **Parasitologia Médica**. 1ª ed, São Paulo, Atheneu 1971, XXXIX: 255-261.

Muenning P; Pallin D; Challah C; Khan K. The cost-effectiveness of ivermectina vs. albendazole in the presumptive treatment of strongyloidiasis in immigrants to the United States. **Epidemiol Infect** 2004, 132: 1055-1063.

Neva FA. Biology and immunology of human strongyloidiasis. **The Journal of Infectious Diseases** 1986, 153: 397-406.

Nolan TJ; Bhopale VM; Schad GA. Hyperinfective strongyloidiasis: *Strongyloides stercoralis* undergoes an autoinfective burst in neonatal gerbils. **The Journal of Parasitology** 1999, 85 (2): 286-289.

Oliveira LCM; Ribeiro CT; Mendes DM; Oliveira TC; Costa-Cruz JM. Frequency of *Strongyloides stercoralis* in alcoholics. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2002, 97: 119-121.

Olmos JM; Gracia S; Villoria F; Salesa R; González-Macías J. Disseminated strongyloidiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **European Journal of Internal Medicine** 2004, 15: 529-530.

Paraná R; Portugal M; Vitvitski L; Cotrim H; Lyra L; Trepo C. Severe strongyloidiasis during interferon plus ribavirin therapy for chronic HIV infection. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology** 2000, 12: 245-246.

Pessoa SB; Marins AV. Superfamília rhabdiasoidea. *Strongyloides stercoralis* e estrogiloidíase. In: **Parasitologia Médica**, 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 1988, 268-275.

Porto MAF; Muniz A; Júnior JO; Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Rev. Soc. Bras Med Trop** 2002, 35:6.

Potter A; Stephens D; De Keulenaer B. *Strongyloides* hyper-infection: a case for awareness. **Ann Trop Med Parasitol** 2003, 97: 855-860.

Ribeiro LC; Júnior ENAR; Silva MD; Takiuchi A; Fontesi CGF. Púrpura em paciente com estrogiloidíase disseminada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 2005, 38(3):255-257.

Ribeiro LT. Parasitoses intestinais. Entre as causas de infecção mais prevalentes do mundo. **Condutas Terapêuticas em Gastro** 2007, 11:28-39.

Román-Sánchez P; Pastor-Guzmán A; Moreno-Guillén S; Igual-Adell R; Suner-Generoso S; Tornero-Estébanez C. High prevalence of *Strongyloides stercoralis* among farm workers on the mediterranean coast of Spain: analysis of the predictive factors of infection in developed countries. **Am J Trop Med Hyg** 2003, 69 (3): 336-340.

Safdar A; Malathum K; Rodriguez SJ; Husni R; Rolston KVI. Strongyloidiasis in patients at a comprehensive cancer center in the United States. A retrospective study covering the year 1971-2003. **Cancer** 2004, 100: 1531-1536.

Sato M; Toma H; Sato Y; Takara M; Shiroma Y; Kiyuna S; Hirayama K. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN- $\delta$  and TGF- $\beta$ 1. **Clinical & Experimental Immunology** 2002, 127: (2): 354-359.

Sato Y; Shiroma Y; Kiyuna S; Toms H; Kobayashi J. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-I infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene** 1994, 88: 59.

Sato Y; Kobayashi J; Toma H; Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. **Am J Trop Med Hyg** 1995, 53: 248-250.

Sato Y; Kobayashi J; Shiroma Y. Serodiagnosis of strongyloidiasis. The application and significance. **Rev Inst Med Trop São Paulo** 1995, 37 (1): 35-41.

Schad GA. Cyclosporine may eliminate the threat of overwhelming strongyloidiasis in immunosuppressed patients (letter). **J Infect Dis** 1986, 153: 178.

Siddiqui AA; Gutierrez C; Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* by acid-fast staining. **Journal of Helminthology** 1999, 73: 187-188.

Silva S; Saykao P; Kelly H; Macityre CR; Ryan N; Leydon J; Biggs BA. Chronic strongyloidiasis in Laotian immigrants and refugees 7-20 years after resettlement in Australia. **Epidemiol Infect** 2002, 128: 439-444.

Silva LP; Barcelos IS; Passos-Lima AB; Espindola FS; Campos DM; Costa-Cruz JM. Western Blotting using *Strongyloides ratti* antigen for the detection of IgG antibodies as confirmatory test in human strongyloidiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 98: 687-691, 2003.

Sridhara S; Simon N; Raghuraman U; Crowson N; Aggarwal V. *Strongyloides stercoralis* pancolitis in an immunocompetent patient. **Gastrointestinal Endoscopy** 2008, 1-3.

Streit A. Reproduction in *Strongyloides* (Nematoda): a life between sex and parthenogenesis. **Parasitology** 2008, 135: 285-294.

Sudré AP; Macedo HV; Peralta RHS; Peralta JM. Diagnóstico da estrogiloidíase humana: importância e técnicas. **Revista de Patologia Tropical** 2006, 35 (3): 173-184.

Tarr RP; Viele PS; Peregoy KS; Smith MA; Neva FA; Lucey DR. Case report: rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. **Am J Trop Med Hyg** 2003,68 (4): 453-455.

Tegoshi T; Okada M; Nishida M; Arizono N. Early increase of gut intraepithelial mast cell precursors following *Strongyloides venezuelensis* infection in mice. **Parasitology** 1997, 114: 181-187.

Terashima A; Alvarez H; Tello R; Infante R; Freedman DO; Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-1 infection. **Int J Infect Dis** 2002, 6: 28-30.

Vaiyavatjamai P; Boitano JJ; Techasintana P; Tungtrongchitr A; Immunocompromised group differences in the presentation of intestinal strongyloidiasis. **Jpn J Infect Dis** 2008, 61: 5-8.

Viney ME; Brown M; Omoding NE; Bailey JW; Gardner MP; Roberts E; Morgan D Elliott AM; Whitworth JA. "Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis?" **J Infect Dis**. 2004;15;190(12):2175-80.

Viney ME. The biology and genomics of *Strongyloides*. **Med Microbiol Immunol** 2006, 195: 49-54.

Weller PF; Baron EL; Leder K. Strongyloidiasis. In: **Uptodate**, dez 2007.

World Health Organization (1992). "Global health situation and projections, estimates. Division of epidemiological surveillance and health situation assessment". **WHO/HST/92.1**. Geneva: WHO.

Zago-Gomes MP; Aikawa KF; Perazzio SF; Gonçalves CS; Pereira FEL. Prevalence of intestinal nematodes in alcoholic patients. **Revista Brasileira de Medicina Tropical** 2002, 35(6): 571-574.