

Artigo de Revisão

Tratamento farmacológico da estrogiloidíase em humanos: uma revisão integrativa

Pharmacological treatment of strongyloidiasis in humans: an integrative review

**Jefferson Noronha Bezerra Silva¹, Marcilyo Max Bezerra Soares²,
Edvaldo Lucas da Costa da Silva³, Daniel Matos de Sousa⁴,
Hérmeson Sttainer Silva Oliveira⁵, Antonio Ferreira Mendes-Sousa⁶**

Silva JNB, Soares MMB, Silva ELC, Sousa DM, Oliveira HSS, Mendes-Sousa AF. Tratamento farmacológico da estrogiloidíase em humanos: uma revisão integrativa / *Pharmacological treatment of strongyloidiasis in humans: an integrative review*. Rev Med (São Paulo). 2023 set.-out.;102(5):e-210459.

RESUMO: Introdução: A estrogiloidíase é uma parasitose endêmica no Brasil e em boa parte do mundo, causada pelo *Strongyloides stercoralis*, que se destaca por sua propriedade de causar autoinfecção no hospedeiro, podendo levar a quadros graves em situações de imunossupressão. Atualmente, a medicina dispõe de arsenal terapêutico limitado para esta infecção. Objetivo: Descrever as recomendações, novas possibilidades e a eficiência dos tratamentos farmacológicos mais atuais para estrogiloidíase. Método: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, utilizando as bases de dados PUBMED, Biblioteca Virtual de Saúde e SciELO, de publicações dos últimos 5 anos e com alto nível de evidência. Resultados: Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 estudos foram selecionados para serem analisados de forma qualitativa. Discussão: O tratamento padrão para estrogiloidíase permanece sendo a ivermectina por via oral, reservando-se o albendazol e tiabendazol como terapia de segunda linha. O rastreamento e tratamento da estrogiloidíase a todos os pacientes que necessitem de terapia imunossupressora é recomendado, incluindo corticoterapia para COVID-19 ou uso de metotrexato. Embora não seja recomendada para crianças com menos de 15 kg por falta de estudos de segurança, a ivermectina já foi utilizada neste público em certas situações, sem grandes efeitos adversos. Inclusive, sendo recomendada, de forma diluída, pela Agência Reguladora Francesa de Medicamentos, para crianças menores. A moxidectina está sendo estudada como uma possível alternativa à ivermectina principalmente por oferecer algumas vantagens farmacocinéticas. Na síndrome de hiperinfecção, uma formulação veterinária de ivermectina subcutânea tem sido utilizada em pacientes que não suportam a via oral. Conclusão: Discretos avanços foram realizados a respeito da terapia farmacológica para estrogiloidíase. Dentre as principais demandas, destaca-se a urgência de estudos clínicos que testem a ivermectina por via parenteral e sua segurança em crianças abaixo dos 15 kg.

ABSTRACT: Introduction: Strongyloidiasis is an endemic parasitosis in Brazil and in whole world, caused by *Strongyloides stercoralis*, which stands out for its ability to cause autoinfection in the host, which can lead to serious conditions in situations of immunosuppression. Currently, medicine has a limited therapeutic arsenal for this condition. Objective: To describe the recommendations, new possibilities and efficiency of the most current treatments for strongyloidiasis. Method: This is an integrative literature review, using the PUBMED, Virtual Health Library and SciELO databases, of publications from the last 5 years and with a high level of evidence. Results: After applying the eligibility criteria, 10 studies were selected to be analyzed qualitatively. Discussion: The standard treatment for strongyloidiasis remains oral ivermectin, reserving albendazole and thiabendazole as second-line therapy. Strongyloidiasis screening and treatment is recommended for all patients requiring immunosuppressive therapy, including corticosteroid therapy for COVID-19 or use of methotrexate. Although not recommended for children weighing less than 15 kg due to lack of safety studies, ivermectin has already been used in this population in certain situations, without major adverse effects. It is even recommended, in a diluted form, by the French Medicines Regulatory Agency, for younger children. Moxidectin is being studied as a possible alternative to ivermectin because it mainly offers some pharmacokinetic advantages. In hyperinfection syndrome, a veterinary formulation of subcutaneous ivermectin has been used in patients who cannot tolerate the oral route. Conclusion: Discreet advances have been made regarding pharmacological therapy for strongyloidiasis. Among the main demands, the urgency of clinical studies that test parenteral ivermectin and its safety in children below 15 kg stands out.

DESCRITORES: Tratamento Farmacológico da COVID-19; Estrogiloidíase; Revisão.

KEYWORDS: COVID-19 Drug Treatment; Strongyloidiasis; Review.

1. Universidade Federal do Piauí, Picos, (PI), Brasil. Acadêmico do curso de medicina. <https://orcid.org/0000-0001-5648-2457>. E-mail: jefin_nbs@hotmail.com
2. Universidade Federal do Piauí, Picos, (PI), Brasil. Acadêmico do curso de medicina. <https://orcid.org/0000-0002-9385-7649>. E-mail: marciliomaxxx@gmail.com
3. Universidade Federal do Piauí, Picos, (PI), Brasil. Acadêmico do curso de medicina. <https://orcid.org/0000-0003-3966-9767>. E-mail: dredvaldocosta@gmail.com
4. Universidade Federal do Piauí, Picos, (PI), Brasil. Acadêmico do curso de medicina. <https://orcid.org/0000-0003-2089-1480>. E-mail: Daniel.matos846@gmail.com
5. Universidade Federal do Piauí, Picos, (PI), Brasil. Acadêmico do curso de medicina. <https://orcid.org/0000-0002-5522-2247>. E-mail: hermeson.oliveira@hotmail.com
6. Universidade Federal do Piauí, Picos, (PI), Brasil. Professor orientador do curso de medicina. Universidade Federal do Piauí, Picos, PI. <https://orcid.org/0000-0002-2019-1348>. E-mail: antoniofms@ufpi.edu.br

Endereço para correspondência: Jefferson Noronha Bezerra Silva. Rua Abdias Alves Araújo, 31, Bairro Horácio Alves, Parambu, Ceará, Brasil. E-mail: jefin_nbs@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A estrogiloidíase é uma parasitose causada pelo *Strongyloides stercoralis*, um helminto transmitido principalmente pelo solo, que infecta mais de 370 milhões de pessoas no mundo¹. A sua prevalência global é estimada em 8,1%² e acredita-se que até 40% da população esteja infectada em algumas áreas do mundo³. No Brasil, a doença é endêmica, com cerca de 20% de prevalência⁴.

No ciclo de vida do parasito, as larvas filarioides em solo contaminado penetram na pele humana e caem na corrente sanguínea, sendo levadas até os pulmões, onde penetram nos espaços alveolares. Nos pulmões, elas são transportadas pela árvore brônquica até a faringe, são deglutidas e atingem o intestino delgado, onde se tornam vermes adultos⁵.

As fêmeas parasitas são partenogenéticas e se reproduzem colocando ovos, dos quais eclodem as larvas rabaditiformes, que são eliminadas nas fezes, ou viram larvas filarioides que podem penetrar na mucosa intestinal e perpetuar a infecção⁶. A autoinfecção explica a existência da infecção em pessoas que não estiveram em áreas endêmicas há muitos anos⁵.

A muda das larvas rabaditiformes em filarioides é acelerada sob imunossupressão, permitindo que um número massivo de larvas autoinfecte o hospedeiro e se disseminem pelo corpo. Este processo é chamado de hiperinfecção disseminada, com taxas de mortalidade de até 70%⁷.

O principal gatilho desse processo é a corticoterapia, mas transplantados, pacientes neoplásicos ou sob terapia imunossupressora, também estão em risco⁸. A infecção por HTLV-1 também é fator de risco⁹. Na pandemia de COVID-19, a síndrome de hiperinfecção foi observada após o início da corticoterapia¹⁰.

O principal fator de risco para estrogiloidíase é o baixo nível socioeconômico: moradia e saneamento precários, andar descalço e viver em locais onde ocorre defecação a céu aberto. Existem outros fatores de risco para hiperinfecção, como doenças reumáticas, asma e glomerulonefrite, relacionados, principalmente, ao uso de corticoterapia e medicações imunossupressoras nestas patologias. Há, ainda, alguns fatores menores, como: desnutrição, doença renal terminal, diabetes mellitus, diverticulose e alças intestinais em fundo cego⁵.

Na fase aguda, a estrogiloidíase pode apresentar: erupção cutânea decorrente da migração intradérmica das larvas, coceira, sensibilidade epigástrica, diarreia, náusea/vômito, febre baixa e eosinofilia. Em decorrência do ciclo pulmonar, pode aparecer a chamada Síndrome de Loeffler, caracterizada por sibilância, tosse, e infiltrados intersticiais migratórios. Na fase crônica, podem aparecer erupção perianal, queixas abdominais vagas, diarreia intermitente (alternando com constipação), náuseas e vômitos ocasionais, perda de peso, coceira ou urticária crônica⁵.

Já na hiperinfecção por estrogiloidíase disseminada, destacam-se os seguintes achados: dor abdominal, obstrução intestinal, ulceração da mucosa e peritonite, hemorragia intestinal, dispneia, pneumonia, hemoptise, meningite, pancreatite, colecistite, abscesso hepático, sepse por gram-negativos decorrentes das larvas que transportam bactérias através das paredes das mucosas, entre outros¹¹.

Entretanto, maioria dos infectados é assintomático ou tem queixas leves e inespecíficas¹². Além disso, os métodos diagnósticos comumente usados carecem de sensibilidade⁵, sendo os testes sorológicos, hoje as ferramentas diagnósticas disponíveis mais sensíveis¹³. O diagnóstico definitivo é feito pela identificação das larvas nas fezes. No entanto, na hiperinfecção, as larvas podem ser encontradas em secreções respiratórias, líquido cefalorraquidiano, líquido peritoneal, sangue e outras amostras⁶.

Em relação ao diagnóstico, a análise de fezes com as técnicas de Baermann e cultura com ágar são os melhores métodos fecais atualmente⁵. Mas uma avaliação pós-tratamento com métodos parasitológicos não exclui confiavelmente a infecção, pois a sensibilidade desses métodos é baixa¹⁴. Apesar da observação direta de uma única amostra de fezes ser pouco sensível, em contrapartida, a sensibilidade do exame aumenta para 50% com 3 amostras e pode se aproximar de 100% com 7 amostras de fezes em série¹⁵.

Já existem, também, testes de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) que foram desenvolvidos para detectar *Strongyloides* em amostras de fezes⁴. Estes podem chegar a uma sensibilidade de 61,8% e especificidade de 95%¹⁶. No entanto, os testes de PCR não estão amplamente disponíveis.

Até o presente momento, nenhuma estratégia de saúde pública global contra a doença foi criada, mas o anti-helmíntico ivermectina foi colocado na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2017⁵. A ivermectina é uma lactona macrocíclica e age nos canais de cloreto controlados por glutamato do helminto, levando à paralisia e morte¹⁷. Os benzimidazólicos, por sua menor eficácia, constituem a terapia de segunda linha para a estrogiloidíase¹⁸.

Entretanto, a ivermectina não é recomendada para crianças com menos de 15 kg pela falta de evidências de segurança. Devido a isto, são utilizadas outras alternativas menos eficazes ou mais tóxicas. Embora haja essa contraindicação da ivermectina, é provável que milhares de crianças pequenas já tenham recebido ivermectina durante campanhas na África¹⁹.

Atualmente, em humanos, a ivermectina está disponível apenas para administração por via oral (VO), dificultando o tratamento de pacientes que não suportem esta via. Além disso, há perspectiva de resistência à droga devido a administrações em massa, tanto na pandemia, como tentativa de tratamento para COVID-19, quanto em

programas de controle para oncocercose e filariose¹⁷.

Assim, considerando a relevância mundial que a strongiloidíase ainda representa e a escassez de possibilidades terapêuticas, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura científica no intuito de conhecer e descrever as recomendações, novas possibilidades e eficiência dos tratamentos mais atuais para strongiloidíase.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que seguiu as seguintes fases subsequentes da revisão: 1) Determinar a questão de pesquisa; 2) Investigação da literatura científica; 3) Ordenação dos resultados; 4) Escolha e avaliação dos estudos; 5) Interpretação, análise, e discussão dos achados; 6) Produção da revisão em formato de texto^{20,21}.

Este estudo se debruçou acerca da seguinte questão: O que a literatura científica traz de mais atual e importante sobre o tratamento farmacológico da strongiloidíase em humanos?

As evidências científicas podem ser classificadas hierarquicamente, dependendo da metodologia usada em cada estudo. Para ajudar na escolha da melhor evidência possível, esta pesquisa se baseou na hierarquia de evidências proposta por Melnyk²², que subdivide os estudos em 7 níveis, dos quais, apenas, os níveis 1 (revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas) e 2 (ensaios clínicos randomizados – ECRs) foram eleitos para entrar na amostra.

A busca da literatura se deu nas seguintes bases de dados: SciELO, Pubmed/Medline e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os termos de busca utilizados foram de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) e combinados da seguinte forma: (Strongiloidíase OR Strongyloidiasis OR Estrongiloidiasis) AND (“tratamento farmacológico” OR “drug therapy” OR “tratamiento farmacológico”).

Na busca, os seguintes critérios de inclusão foram usados: acesso ao texto completo; publicações no período máximo de até 5 anos da data da busca; e estudos em humanos. Além disso, nenhuma restrição de idioma foi aplicada.

As buscas nas bases de dados foram realizadas no mês de dezembro de 2022. E para refinamento da amostra, os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: artigos indexados repetidamente; artigos que não atendiam aos objetivos desta revisão após leitura dos títulos e resumos; e artigos com metodologia imprecisa.

RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 2657 artigos. Após desconSIDERAR os artigos duplicados e aplicar os critérios de inclusão, restaram 27 artigos. Depois da leitura dos títulos, resumos e metodologias dos trabalhos, restaram 10 artigos, os quais foram lidos e analisados em seu texto completo, sendo 6 artigos do Pubmed e 4 estudos da BVS. A base de dados SciELO não apresentou resultados na busca. O fluxograma (Figura 1) ilustra de forma didática como foi realizado o processo de seleção dos artigos.

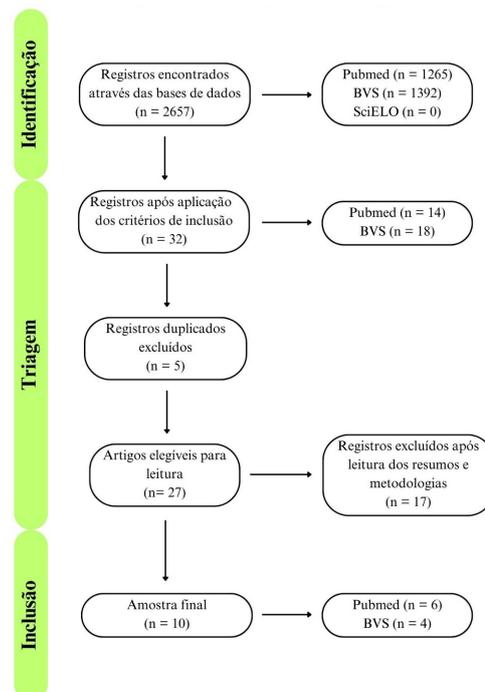


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.

Para auxiliar na pesquisa, dois instrumentos de coleta de dados foram utilizados, representados respectivamente pelas Tabelas 1 e 2. Na Tabela 1, buscou-se a identificação dos estudos, com destaque para o título,

autor principal, ano e periódico. Na Tabela 2 inquiriu-se a caracterização dos estudos, a partir da referência do estudo, metodologia, nível de evidência e os resultados de interesse de cada estudo a partir de uma análise qualitativa.

Tabela 1 - Identificação dos trabalhos utilizados.

| Título: | Autor principal: | Ano: | Periódico: |
|---|--------------------------|-------------|--|
| Clinical and laboratory features of <i>Strongyloides stercoralis</i> infection at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. | Buonfrate D, et al. | 2021 | Clinical Microbiology and Infection. |
| Comparison of Trials Using Ivermectin for COVID-19 Between Regions With High and Low Prevalence of Strongyloidiasis: A Meta-analysis. | Bitterman A, et al. | 2022 | JAMA Network open. |
| Multiple-dose versus single-dose ivermectin for <i>Strongyloides stercoralis</i> infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. | Buonfrate D, et al. | 2019 | The Lancet Infectious Diseases. |
| Efficacy and safety of ascending doses of moxidectin against <i>Strongyloides stercoralis</i> infections in adults: a randomised, parallel-group, single-blinded, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2a trial. | Hofmann D, et al. | 2021 | The Lancet Infectious Diseases. |
| Methotrexate exposure and risk of strongyloidiasis. | Richards C, et al. | 2019 | Tropical Medicine & International health. |
| A systematic review and an individual patient data meta-analysis of ivermectin use in children weighing less than fifteen kilograms: Is it time to reconsider the current contraindication? | Jittamala P, et al. | 2021 | PLOS Neglected Tropical Diseases. |
| Optimizing moxidectin dosing for <i>Strongyloides stercoralis</i> infections: Insights from pharmacometric modeling. | Hofmann D, et al. | 2022 | Clinical and Translational Science. |
| World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Management of Strongyloidiasis February 2018 - Compact Version. | Farthing, M, et al. | 2020 | Journal of Clinical Gastroenterology. |
| Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. | Requena-Méndez A, et al. | 2017 | The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. |
| Intestinal parasites including <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Giardia</i> , and <i>Microsporidia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Schistosomiasis</i> , and <i>Echinococcus</i> : Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. | La Hoz RM, et al. | 2019 | Clinical Transplantation |

Tabela 2 - Caracterização dos trabalhos utilizados.

| Referência | Metodologia | Principais resultados |
|------------------------------------|--|--|
| BUONFRATE et al ²³ | Revisão Sistemática com Metanálise de 9 ECRs e 13 estudos observacionais prospectivos. Nível 1 de evidência. | Ivermectina (200 µg/kg VO dose única) mostrou-se superior ao albendazol (400 mg/dia VO por 3 dias), mas não 100% eficaz na eliminação larval. |
| BITTERMAN et al ²⁴ | Revisão sistemática com Metanálise de ECRs, retirados do banco de dados <i>CI9ivermetin</i> . Nível 1 de evidência. | Doze estudos, somando 3901 pacientes, mostraram que pacientes com COVID-19 de áreas de elevada prevalência de estrogiloidíase, ao receberem tratamento com ivermectina obtiveram menor mortalidade. |
| BUONFRATE et al ²⁵ | ECR e controlado, multicêntrico, aberto, de fase 3. Com 231 pacientes analisados após 12 meses. Estudo em países não endêmicos para excluir reinfeção. Nível 2 de evidência. | Múltiplas doses não foram superiores à dose única de ivermectina no tratamento da estrogiloidíase, sugerindo que a coadministração de ivermectina e albendazol, em dose única, aumentaria a eficácia de programas de controle em comunidades endêmicas. |
| HOFMANN et al ²⁶ | ECR de fase 2A, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose, com 209 adultos na amostra final. Nível 2 de evidência. | A moxidectina é facilmente administrada como dose única independente do peso e é eficaz contra cepas resistentes à ivermectina, sendo recomendada uma dose de 8 mg. |
| RICHARDS et al ²⁷ | Revisão sistemática da literatura sobre 27 estudos relatando 29 casos de humanos expostos ao metotrexato e testados para <i>Strongyloides</i> . Nível 1 de evidência. | A triagem e tratamento de estrogiloidíase devem ser considerados para pacientes em uso de metotrexato, pois 52% das pessoas apresentaram hiperinfecção, mesmo em uso de baixas doses. |
| JITTAMALA et al ¹⁹ | Revisão sistemática com metanálise de 17 relatórios com 1088 crianças com menos de 15 kg que usaram ivermectina. Nível 1 de evidência. | Os dados indicam que a ivermectina pode ser usada para crianças abaixo de 15 kg, já que efeitos adversos ocorreram em apenas 1,4% das crianças, todos leves e autolimitados, mesmo com mais de uma dose. |
| HOFMANN et al ²⁸ | ECR de fase 2A, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose, com 209 adultos na amostra final. Nível 2 de evidência. | Dos 209 pacientes com estrogiloidíase no estudo, 180 receberam moxidectina de 2 a 12 mg, com taxas de cura de 73% a 97%, e o restante dos pacientes recebeu placebo, apresentando 14% de taxa de cura. Não houve grandes ganhos com a taxa média de cura na dose de 8 mg (88% de cura), em relação a dose de 12 mg (90% de cura). As taxas de cura são dependentes da intensidade da infecção (quantidade de larvas por grama de fezes), sendo de 97% com 8 mg em infecções de baixa intensidade, e 90% nas de moderada e alta intensidade. |
| FARTHING et al ⁵ | Diretriz de prática clínica. Nível 1 de evidência. | O controle de cura deve ser feito através de queda nos títulos sorológicos e um exame fecal negativo. Se houver falha terapêutica, a ivermectina pode ser repetida por 2 dias. Recomenda-se pesquisar estrogiloidíase em pacientes com eosinofilia. A segurança da ivermectina na gravidez não está estabelecida. Usá-la somente se risco de hiperinfecção. Mulheres amamentando só devem ser tratadas com ivermectina se os benefícios superarem os riscos da excreção no leite para o recém-nascido. A ivermectina pode ser usada por via subcutânea na indisponibilidade da via oral. |
| REQUENA-MÉNDEZ et al ¹⁴ | Diretriz de prática clínica. Nível 1 de evidência. | Se um teste diagnóstico apropriado não estiver disponível, o tratamento com ivermectina deve ser fornecido preventivamente. ECRs mostraram que albendazol em dose alta (800 mg/dia por 3 dias) e tiabendazol (1 g a cada 12 horas por 5 dias) mostraram taxas de cura elevadas mas com maiores efeitos adversos, principalmente o tiabendazol. |
| LA HOZ et al ⁶ | Diretriz de prática clínica. Nível 1 de evidência. | Candidatos à transplante ou transplantados com estrogiloidíase, devem ser triados para HTLV-1, pois a coinfeção está associada a recaída pós tratamento. Ivermectina subcutânea ou retal podem ser usadas na hiperinfecção em pacientes que não toleraram a VO. |

DISCUSSÃO

A morbimortalidade da estrogiloidíase está ligada principalmente à hiperinfecção em indivíduos imunocomprometidos. No entanto, em pessoas imunocompetentes, a doença pode apresentar vários sintomas desconfortáveis. Por isso, é importante promover a triagem e tratamento de grupos de risco, mesmo em áreas não endêmicas, e intensificar as ações de controle em países endêmicos, como o Brasil, tanto para o alívio dos sintomas, quanto para prevenir a doença disseminada²³.

Logo, deve-se tratar todos os pacientes com estrogiloidíase, mesmo quando assintomáticos, devido ao risco de hiperinfecção, já que a cura espontânea não pode ser esperada, devido à autoinfecção⁵. Além disso, em imunossuprimidos, a triagem deve ser obrigatória¹⁴. Portanto, o diagnóstico confiável de pacientes em risco é necessário para tratamento antes do início da imunossupressão ou em infectados pelo HTLV-1 ou HIV⁵.

Em áreas endêmicas de recursos limitados, uma abordagem plausível seria tratar todos os candidatos a transplante. Já em áreas endêmicas com ferramentas de diagnóstico disponíveis, uma abordagem de triagem universal pode ser usada e em áreas não endêmicas, a triagem deve ser direcionada pelos fatores de risco para estrogiloidíase⁶. Dentre esses fatores, incluem-se pessoas que nasceram, viveram ou viajaram para regiões tropicais ou subtropicais endêmicas e com eosinofilia inexplicável¹⁴.

Como o principal gatilho para a hiperinfecção é a terapia com corticoides, logo, é prudente que os pacientes com risco de estrogiloidíase sejam tratados empiricamente com ivermectina antes do início da corticoterapia para COVID-19²⁴. Ademais, se uma imunossupressão de emergência for necessária, e os testes diagnósticos não estiverem disponíveis rapidamente, o tratamento empírico com ivermectina deve ser considerado⁵.

Nesse sentido, o mesmo raciocínio pode ser aplicado para pacientes que irão começar terapia com metotrexato, usado em diversas doenças reumatológicas e dermatológicas, por estar associado a maior risco de hiperinfecção por seus efeitos imunossupressores, mesmo em baixas doses. Então, na ausência de contraindicações (gravidez ou lactação), é razoável considerar o tratamento profilático com ivermectina se a triagem não for viável²⁷.

Além disso, já foi demonstrado que a ivermectina é altamente eficaz mesmo em dose única, o que facilita o tratamento dos pacientes e possibilita que a mesma seja usada simultaneamente com o albendazol, também em dose única, em programas de controle de parasitoses em comunidades, aumentando a cobertura para Strongyloides²⁵. No momento, a recomendação da ivermectina é de 200µg/kg em dose única, embora alguns especialistas sugiram que doses múltiplas aumentem a eficácia, e a própria OMS ofereça ambas as opções: dose única; ou 2 doses em dias consecutivos¹⁴.

Entretanto, o tratamento preventivo para estrogiloidíase ainda não é recomendado pela OMS, nem incluída na estratégia de controle de helmintos transmitidos pelo solo, apesar da diminuição consistente da prevalência de Strongyloides demonstrada após programas de eliminação da filariose e oncocercose que usaram ivermectina⁵.

Isto corrobora a revisão de Jittamala¹⁹, que afirma que o uso de ivermectina para crianças com peso inferior a 15 kg pode trazer benefícios para a saúde desse grupo, uma vez que a administração de ivermectina em programas de controle na Colômbia, Equador, Argentina e Austrália demonstraram reduções na prevalência de estrogiloidíase.

No entanto, a ivermectina é fornecida em comprimidos de 3 mg ou 6 mg e pode ser difícil para crianças engolirem. Como não há formulação pediátrica disponível na França, a Agência Reguladora Francesa de Medicamentos recomenda esmagar um comprimido inteiro de 3 mg para crianças com peso de 10 a 15 kg, ou metade de um comprimido para crianças com peso inferior a 10 kg, misturar em 10mL de água e administrar por via oral²⁹.

Além disso, na América Latina, uma formulação oral líquida foi usada em vários ensaios para o tratamento de crianças pequenas na Colômbia e no Peru, e bebês com peso inferior a 15 kg para estrogiloidíase na Venezuela¹⁹. Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de escalonamento de dose, denominado de Ivermectin Safety in Small Children, está atualmente em andamento e é projetado para avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia da ivermectina oral em crianças infectadas com sarna e peso inferior a 15 kg³⁰.

Visando alternativas terapêuticas para a estrogiloidíase, um ensaio clínico demonstrou que a moxidectina, um fármaco usado na veterinária e que foi aprovado para humanos no tratamento da oncocercose, pode ajudar. A moxidectina também é uma lactona macrocíclica, e oferece vantagens sobre a ivermectina: dose oral única independente do peso; potencial neurotóxico menor; meia-vida mais longa, com potencial para combater autoinfecções ou reinfecções; e é considerada eficaz no tratamento de Strongyloides resistentes à ivermectina²⁶.

Segundo Hofmann²⁸, a dose de 8 mg de moxidectina foi suficiente para saturar os canais de cloreto controlados por glutamato do parasita, levando à sua paralisia e eliminação, sendo esta a dose já aprovada para oncocercose. No entanto, em indivíduos altamente infectados não se pode esperar a cura com uma dose única, pois a moxidectina, assim como a ivermectina, age apenas em vermes adultos²⁸. Isso implica uma possível recaída por larvas migratórias ou ovos incubados. Logo, o prolongamento do período de tratamento e dosagens múltiplas podem garantir melhores resultados. Estudos maiores precisam ser conduzidos para melhor avaliação da eficácia da moxidectina em humanos.

Uma diretriz cita, ainda, uma possibilidade

terapêutica alternativa à ivermectina, que seria o albendazol em doses altas (800 mg/dia por 5 dias consecutivos), que apresentou taxa de cura de 95%, e o tiabendazol (1g duas vezes ao dia por 5 dias) com taxa de cura de 100%¹⁴. No entanto, essa abordagem só foi testada em um pequeno número de pacientes (35), com curta duração de acompanhamento (3 semanas).

Também há escassez de dados para determinar o tratamento ideal da síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides*, mas o manejo envolve a combinação de antimicrobianos de amplo espectro para sepse bacteriana gram-negativa, tratamento anti-helmíntico, cuidados de suporte e redução da imunossupressão, se possível⁶.

Tendo isto em vista, em pessoas gravemente doentes, a ivermectina pode ser administrada diariamente por um período de 14 dias, e até quando os exames de fluidos corporais para as larvas tornarem-se negativos⁵. Neste sentido, a ivermectina (200 µg/kg VO) pode ser usada diariamente até 2 semanas após a última amostra de fezes positiva, para cobrir um ciclo completo de autoinfecção⁶. Ainda, alguns especialistas defendem uma terapia combinada com albendazol³¹.

A diretriz global⁵ traz ainda que, em pessoas com hiperinfecção que não conseguem tomar medicamentos orais, a ivermectina tem sido usada com sucesso por via subcutânea (aplicação de 2 doses de 0,6 ml de uma formulação veterinária de 10 mg/ml) de acordo com o relatório de Chiodini³².

Já em outra diretriz⁶, o tratamento ideal de pacientes gravemente enfermos que são incapazes de tolerar a terapia

oral ainda é incerto mas opções neste cenário incluem ivermectina retal³³ ou subcutânea³⁴ na dose de 200 mg/kg/dia. Relatos de casos descreveram níveis subterapêuticos da ivermectina retal³⁵, daí a recomendação de usar a via subcutânea³⁶. A partir disso, o uso da formulação subcutânea da ivermectina para o tratamento em humanos poderia obter das agências reguladoras uma aprovação emergencial como medicamento experimental.

CONCLUSÃO

Fica evidente, portanto, que a estrongiloidíase ainda permanece como um sério problema de saúde pública mundial, principalmente por causa da hiperinfecção em situações de imunossupressão. Estas situações tendem a aumentar, em virtude dos avanços na medicina de transplantes e do uso, cada vez mais rotineiro, de imunomoduladores na prática clínica.

Tendo isto em vista, discretos avanços foram realizados a respeito da terapia farmacológica para estrongiloidíase. Dentre as principais demandas, destaca-se a urgência de estudos clínicos que testem a ivermectina por via parenteral e sua segurança em crianças abaixo dos 15 kg. Além disso, ações globais de enfrentamento a esta doença deveriam ser desenvolvidas, sobretudo nos países endêmicos, para maior controle deste parasita e promoção da saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Méndez A, Muñoz J, et al. *Strongyloides stercoralis*: a plea for action. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2214. doi: 10.1371/journal.pntd.0002214.
2. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Furst T, et al. The global prevalence of *strongyloides stercoralis* infection. *Pathogens*. 2020;9(6):468. doi: 10.3390/pathogens9060468.
3. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, et al. *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2288. doi: 10.1371/journal.pntd.0002288.
4. Buonfrate D, Mena MA, Angheben A, Requena-Mendez A, Muñoz J, et al. COHEMI Project Study Group. prevalence of strongyloidiasis in Latin America: a systematic review of the literature. *Epidemiol Infect*. 2015;143(3):452-60. doi: 10.1017/S0950268814001563.
5. Farthing M, Albonico M, Bisoffi Z, Bundy D, Buonfrate D, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: management of strongyloidiasis February 2018-compact version. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(9):747-57. doi: 10.1097/MCG.0000000000001369.
6. La Hoz RM, Morris MI; AST Infectious diseases community of practice. intestinal parasites including cryptosporidium, cyclospora, giardia, and microsporidia, entamoeba histolytica, strongyloides, schistosomiasis, and echinococcus: guidelines from the american society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13618. doi: 10.1111/ctr.13618.
7. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis*. 2013;13:78. doi: 10.1186/1471-2334-13-78.
8. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):208-17. doi: 10.1128/CMR.17.1.208-217.2004.
9. Siegel MO, Simon GL. Is human immunodeficiency virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(7):e1581. doi: 10.1371/journal.pntd.0001581.
10. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, et al. Case Report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct;103(4):1590-1592. doi: 10.4269/ajtmh.20-0699.
11. Centers for disease control and prevention. Parasites-strongyloides. Resources for health professionals. Atlanta, GA: Centers for disease control and prevention; 2016. Available from: www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html.
12. González A, Gallo M, Valls ME, Muñoz J, Puyol L, et al. Clinical and epidemiological features of 33 imported *Strongyloides stercoralis* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(9):613-6. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.06.001.

13. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(6):543-52. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.001.
14. Requena-Méndez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, Zammarchi L, Bisoffi Z, et al. Evidence-Based Guidelines for screening and management of strongyloidiasis in non-endemic countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):645-652. doi: 10.4269/ajtmh.16-0923.
15. Nielsen PB, Mojon M. Improved diagnosis of strongyloides stercoralis by seven consecutive stool specimens. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. 1987;263(4):616-8. doi: 10.1016/s0176-6724(87)80207-9.
16. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Cinquini M, Cruciani M, et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection-A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):e0006229. doi: 10.1371/journal.pntd.0006229.
17. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin - Old Drug, new tricks? *Trends Parasitol*. 2017;33(6):463-72. doi: 10.1016/j.pt.2017.02.004.
18. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White Junior AC, Terashima A, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;16(1):CD007745. doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3.
19. Jittamala P, Monteiro W, Smit MR, Pedrique B, Specht S, et al. A systematic review and an individual patient data meta-analysis of ivermectin use in children weighing less than fifteen kilograms: Is it time to reconsider the current contraindication? *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009144. doi: 10.1371/journal.pntd.0009144.
20. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto – Enferm Florianópolis*. 2008;17(4):758-64. doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018.
21. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8(1):102-6. doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134.
22. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
23. Buonfrate D, Fittipaldo A, Vlieghe E, Bottieau E. Clinical and laboratory features of *Strongyloides stercoralis* infection at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(11):1621-8. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.016.
24. Bitterman A, Martins CP, Cices A, Nadendla MP. Comparison of trials using Ivermectin for COVID-19 Between regions with high and low prevalence of Strongyloidiasis: a meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e223079. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3079.
25. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Maruri BT, Rodari P, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(11):1181-90. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30289-0.
26. Hofmann D, Sayasone S, Sengngam K, Chongvilay B, Hattendorf J, et al. Efficacy and safety of ascending doses of moxidectin against *Strongyloides stercoralis* infections in adults: a randomised, parallel-group, single-blinded, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1151-60. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30691-5.
27. Richards C, Penner J, Colmegna I, Loewen H, Melaku Z, et al. Methotrexate exposure and risk of strongyloidiasis. *Trop Med Int Health*. 2019;24(9):1032-41. doi: 10.1111/tmi.13288.
28. Hofmann D, Smit C, Sayasone S, Pfister M, Keiser J. Optimizing moxidectin dosing for *Strongyloides stercoralis* infections: insights from pharmacometric modeling. *Clin Transl Sci*. 2022;15(3):700-8. doi: 10.1111/cts.13189.
29. Berthe-Aucejo A, Prot-Labarthe S, Pull L, Lorrot M, Touratier S, et al. Traitement de la gale et rupture d'Ascabiol®: quid de la population pédiatrique ? Gale chez l'enfant et rupture d'Ascabiol® [Treatment of scabies and Ascabiol® supply disruption: what about the pediatric population?]. *Arch Pediatr*. 2014;21(6):670-5. French. doi: 10.1016/j.arcped.2014.03.001.
30. Kobylinski K, von Seidlein L. Ivermectin safety in small children (NCT04332068). University of Oxford; 2020.
31. Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. *Strongyloides stercoralis* infection. *BMJ*. 2013 Jul 30;347:f4610. doi: 10.1136/bmj.f4610.
32. Chiodini PL, Reid AJ, Wiselka MJ, Firmin R, Foweraker J. Parenteral ivermectin in *Strongyloides* hyperinfection. *Lancet*. 2000;355(9197):43-4. doi: 10.1016/s0140-6736(99)02744-0.
33. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, et al. Case report: rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(4):453-5. PMID: 12875295.
34. Barrett J, Broderick C, Soulsby H, Wade P, Newsholme W. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):220-5. doi: 10.1093/jac/dkv315.
35. Bogoch II, Khan K, Abrams H, Nott C, Leung E, et al. Failure of ivermectin per rectum to achieve clinically meaningful serum levels in two cases of *Strongyloides* hyperinfection. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(1):94-6. doi: 10.4269/ajtmh.15-0077.
36. Grein JD, Mathisen GE, Donovan S, Fleckenstein L. Serum ivermectin levels after enteral and subcutaneous administration for *Strongyloides* hyperinfection: a case report. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(3):234-6. doi: 10.3109/00365540903443165.

Recebido: 10.04.2023

Aceito: 16.06.2023