



TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESTRONGILOIDÍASE EM HUMANOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

GABRIEL JHOMILSON RODRIGUES COELHO; STHEFANY MACEDO LOPO; PEDRO JOSEFINO CUSTÓDIO DE ARAÚJO; JOEL RIBAMAR DE FREITAS LUNGUINHO; GABRIEL ROSA LEÃO

RESUMO

O propósito deste estudo foi conduzir uma revisão na literatura científica com o objetivo de explorar e descrever as recomendações, novas possibilidades e eficácia dos tratamentos mais recentes para a estrogiloidíase em humanos. Uma revisão integrativa foi conduzida, utilizando-se bases de dados como SciELO, Pubmed/Medline e Biblioteca Virtual de Saúde, com os termos de busca: (Estrongiloidíase OR Strongyloidiasis OR Estrongiloidiasis) AND (–tratamento farmacológico OR –drug therapy OR –tratamiento farmacológico). Os critérios de inclusão abrangiam acesso ao texto completo, publicações recentes (últimos 5 anos) e estudos em humanos sem restrição de idioma. Os critérios de exclusão visavam eliminar artigos repetidos, aqueles não alinhados aos objetivos da revisão e os que apresentavam metodologia imprecisa. A morbimortalidade associada à estrogiloidíase é principalmente ligada à hiperinfecção em indivíduos imunocomprometidos, destacando a importância da triagem em grupos de risco. O tratamento de todos os pacientes, mesmo assintomáticos, é enfatizado, especialmente em áreas de recursos limitados e em candidatos a transplante. O uso da ivermectina, embora amplamente utilizado, enfrenta desafios em crianças, levando à consideração de alternativas como a moxidectina, que mostra promessa, mas requer estudos adicionais para avaliar sua eficácia. Outras opções terapêuticas, como albendazol e tiabendazol, foram sugeridas, mas evidências limitadas demandam cautela em sua aplicação generalizada. A estrogiloidíase continua a ser um problema global de saúde, especialmente em contextos de imunossupressão. Estudos sobre a segurança da ivermectina em crianças com menos de 15 kg são cruciais, apesar dos avanços na terapia farmacológica. Ações globais são necessárias para controlar o parasita e promover a saúde da população.

Palavras-chave: Farmacoterapia; Parasitoses Humanas; Anguilulíase; Hiperinfecção; Imunocomprometidos.

1 INTRODUÇÃO

A estrogiloidíase, causada pelo parasita *Strongyloides stercoralis*, é uma parasitose global que afeta mais de 370 milhões de pessoas, com uma prevalência estimada de 8,1% (BISOFFI *et al.*, 2013). No Brasil, é endêmica, com cerca de 20% de prevalência (BUONFRATE *et al.*, 2015). O ciclo de vida do parasita envolve a penetração da pele humana por larvas filarioides presentes no solo contaminado, seguida pela migração até os pulmões e, posteriormente, ao intestino delgado, onde se desenvolvem em vermes adultos (FARTHING *et al.*, 2020).

A autoinfecção, que ocorre mesmo em pessoas que não estiveram em áreas endêmicas por muitos anos, explica a persistência da infecção (FARTHING *et al.*, 2020). A hiperinfecção disseminada, desencadeada pela corticoterapia, pode resultar em taxas de

mortalidade de até 70%, sendo observada também em pacientes imunossuprimidos e transplantados (BOUNFRATE *et al.*, 2013; KEISER e NUTMAN, 2004).

Fatores de risco incluem baixo nível socioeconômico, condições médicas específicas e a utilização de corticoterapia (FARTHING *et al.*, 2020). Os sintomas variam desde erupções cutâneas e coceira na fase aguda até complicações graves na hiperinfecção disseminada, como obstrução intestinal e sepse (FARTHING *et al.*, 2020; CDC, 2023).

O diagnóstico da estrogiloidíase é desafiador devido à falta de sensibilidade dos métodos comuns, sendo os testes sorológicos os mais sensíveis (BOUNFRATE *et al.*, 2018). O tratamento principal é a ivermectina, listada como medicamento essencial pela OMS, embora haja restrições de uso em crianças com menos de 15 kg (FARTHING *et al.*, 2020) e (JITTAMALA *et al.*, 2021). Existem preocupações com a resistência à ivermectina devido ao seu uso generalizado, especialmente durante a pandemia de COVID-19 e em programas de controle de outras doenças parasitárias (LAING; GILLAN; DEVANEY, 2017).

Diante da significativa importância global continuada da estrogiloidíase e da limitada oferta de opções terapêuticas, o propósito deste estudo foi conduzir uma revisão na literatura científica com o objetivo de explorar e apresentar as recomendações, inovações e eficácia dos tratamentos mais recentes para a estrogiloidíase.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Diz respeito a uma revisão integrativa de literatura, com a bibliografia científica mais recente e importante sobre o tratamento farmacológico da estrogiloidíase em humanos. A pesquisa adotou a hierarquia de evidências proposta por Melnyk, considerando apenas revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas (nível 1) e ensaios clínicos randomizados (nível 2) para compor a amostra.

A busca de literatura foi conduzida nas seguintes bases de dados: SciELO, PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual de Saúde. Foram utilizados termos de busca conforme os Descritores em Ciências da Saúde: (Estrongiloidíase OR Strongyloidiasis OR Estrongiloidiasis) AND (–tratamento farmacológico OR –drug therapy OR –tratamiento farmacológico).

Os critérios de inclusão incluíram acesso ao texto completo, publicações nos últimos 5 anos, e estudos em humanos, sem restrição de idioma. Os critérios de exclusão foram aplicados para remover artigos repetidos, aqueles que não atendiam aos objetivos da revisão após a leitura dos títulos e resumos, e artigos com metodologia pouco precisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 2.657 artigos durante a busca. Após a exclusão de duplicatas e a aplicação criteriosa dos critérios de inclusão, restaram 27 artigos. Posteriormente, ao analisar os títulos, resumos e metodologias desses trabalhos, apenas 10 artigos foram selecionados para leitura e análise completa. Destes, seis pertenciam ao banco de dados PubMed, enquanto os outros quatro eram estudos provenientes da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Vale destacar que a busca na base de dados SciELO não resultou em artigos relevantes.

Buonfrate *et al.* (2021) conduziram uma revisão sistemática com metanálise envolvendo 9 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 13 estudos observacionais prospectivos, atingindo um nível de evidência 1. Os resultados indicaram que a ivermectina, administrada em dose única de 200 µg/kg via oral, demonstrou superioridade sobre o albendazol (400 mg/dia via oral por 3 dias), embora não tenha alcançado 100% de eficácia na eliminação larval.

Bitterman *et al.* (2022) realizaram uma revisão sistemática com metanálise, baseando-se em ECRs retirados do banco de dados c19ivermetin, também atingindo nível de evidência 1. O estudo, que envolveu 3901 pacientes, revelou que a administração de ivermectina resultou em menor taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 provenientes de regiões com alta prevalência de estrogiloidíase.

No estudo de Buonfrate *et al.* (2019), um ECR controlado, multicêntrico, aberto, de fase 3, com análise de 231 pacientes após 12 meses, foi conduzido em países não endêmicos para excluir reinfeção, alcançando um nível de evidência 2. Os resultados indicaram que múltiplas doses de ivermectina não foram mais eficazes do que uma dose única, sugerindo que a coadministração de ivermectina e albendazol em dose única poderia aumentar a eficácia em comunidades endêmicas.

Hofmann *et al.* (2022) conduziram um ECR de fase 2A, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose em 209 adultos, atingindo nível de evidência 2. O estudo mostrou que a moxidectina, administrada em dose única independente do peso, foi eficaz contra cepas resistentes à ivermectina, com uma recomendação de dose de 8 mg.

A revisão sistemática de Richards *et al.* (2019), que abrangeu 27 estudos com 29 casos de humanos expostos ao metotrexato e testados para *Strongyloides*, atingiu um nível de evidência 1. Os resultados destacaram a importância da triagem e tratamento de estrogiloidíase em pacientes em uso de metotrexato, devido a uma alta taxa de hiperinfecção. Jittamala *et al.* (2021) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de 17 relatórios envolvendo 1088 crianças com menos de 15 kg que utilizaram ivermectina, atingindo um nível de evidência 1. Os dados sugerem que a ivermectina pode ser segura para crianças abaixo de 15 kg, com efeitos adversos leves e autolimitados, mesmo com múltiplas doses.

No estudo de Hofmann *et al.* (2021), um ECR de fase 2A, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose em 209 adultos, atingindo nível de evidência 2, a moxidectina foi eficaz em diferentes doses, com taxas de cura dependentes da intensidade da infecção.

Farthing *et al.* (2020) propuseram uma diretriz de prática clínica, alcançando um nível de evidência 1. Recomendaram o controle de cura por meio da queda nos títulos sorológicos e um exame fecal negativo, sugerindo repetir a ivermectina por 2 dias em caso de falha terapêutica. Alertaram sobre a falta de estabelecimento da segurança da ivermectina na gravidez e a necessidade de considerar cuidadosamente seu uso em mulheres lactantes.

Requena-Méndez *et al.* (2017) também propuseram uma diretriz de prática clínica, atingindo nível de evidência 1. Recomendaram o fornecimento preventivo de ivermectina na ausência de um teste diagnóstico apropriado. Destacaram que o albendazol em dose alta e o tiabendazol mostraram altas taxas de cura, mas com maiores efeitos adversos.

La Hoz e Morris (2019) apresentaram uma diretriz de prática clínica, atingindo nível de evidência 1. Recomendaram triagem para HTLV-1 em candidatos a transplante ou transplantados com estrogiloidíase, devido à associação com recaída pós-tratamento. Indicaram o uso de ivermectina subcutânea ou retal em casos de hiperinfecção em pacientes intolerantes à via oral.

A morbimortalidade associada à estrogiloidíase está majoritariamente ligada à hiperinfecção em indivíduos imunocomprometidos, enquanto pessoas imunocompetentes podem apresentar sintomas desconfortáveis. Destaca-se a importância da triagem e tratamento em grupos de risco, mesmo em áreas não endêmicas, e o reforço das ações de controle em países endêmicos, como o Brasil (BUONFRATE *et al.*, 2021).

A necessidade de tratar todos os pacientes, inclusive assintomáticos, devido ao risco de hiperinfecção é enfatizada, especialmente em imunossuprimidos (FARTHING *et al.*,

2020). Em áreas de recursos limitados, sugere-se tratar candidatos a transplante, enquanto em locais com ferramentas diagnósticas disponíveis, uma abordagem de triagem universal é recomendada. A administração empírica de ivermectina é considerada prudente antes do início da corticoterapia para COVID-19, dada a associação com hiperinfecção (BITTERMAN *et al.*, 2022).

Para pacientes que iniciarão terapia com metotrexato, o tratamento profilático com ivermectina é ponderado, considerando os riscos imunossupressores. Apesar da eficácia comprovada da ivermectina em dose única, ainda não há recomendação preventiva pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apesar de evidências de redução consistente da prevalência de *Strongyloides* (RICHARDS *et al.*, 2019).

A dificuldade em administrar ivermectina a crianças levou a recomendações específicas, como esmagamento de comprimidos e formulações líquidas em certas regiões. A moxidectina, aprovada para uso humano no tratamento de oncocercose, é considerada uma alternativa promissora, oferecendo vantagens sobre a ivermectina (HOFMANN *et al.*, 2021).

Embora a ivermectina seja amplamente utilizada, novas opções terapêuticas como a moxidectina estão sendo exploradas. São necessários estudos adicionais para avaliar a eficácia desses tratamentos, especialmente em casos de infecções resistentes (HOFMANN *et al.*, 2022).

Uma diretriz sugere alternativas terapêuticas à ivermectina, como o albendazol em doses elevadas (800 mg/dia por 5 dias) e tiabendazol (1g duas vezes ao dia por 5 dias), com taxas de cura de 95% e 100%, respectivamente. No entanto, essas abordagens foram testadas em um pequeno grupo de 35 pacientes, com curto acompanhamento de 3 semanas, limitando a conclusão sobre sua eficácia (REQUENA-MÉNDEZ *et al.*, 2017).

O tratamento da síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides* envolve a combinação de antimicrobianos, tratamento anti-helmíntico, suporte e redução da imunossupressão. Em casos graves, a ivermectina pode ser administrada diariamente por 14 dias ou até que os exames de fluidos corporais para larvas se tornem negativos (GREAVES *et al.*, 2013). A possibilidade de terapia combinada com albendazol também é considerada (FARTHING *et al.*, 2020).

Para pessoas incapazes de tomar medicamentos orais, a ivermectina tem sido administrada com sucesso por via subcutânea. Em casos graves onde a terapia oral é impraticável, opções incluem ivermectina retal ou subcutânea na dose de 200 µg/kg/dia. Embora a eficácia da ivermectina retal seja incerta devido a níveis subterapêuticos, a administração subcutânea pode ser considerada. O uso da formulação subcutânea da ivermectina pode buscar aprovação emergencial como medicamento experimental pelas agências reguladoras (LA HOZ; MORRIS, 2019).

4 CONCLUSÃO

A estrogiloidíase continua sendo um sério problema de saúde global, especialmente devido à hiperinfecção em contextos de imunossupressão, que tendem a aumentar com avanços na medicina de transplantes e no uso rotineiro de imunomoduladores. Apesar de alguns progressos na terapia farmacológica, é crucial realizar novos estudos clínicos sobre a ivermectina por via parenteral e sua segurança em crianças com menos de 15 kg. A implementação de ações globais nos países endêmicos é essencial para controlar esse parasita e promover a saúde da população.

REFERÊNCIAS

BISOFFI, Zeno *et al.* *Strongyloides stercoralis*: a plea for action. **PLoS neglected tropical**

diseases, v. 7, n. 5, p. e2214, 2013.

BITTERMAN, Avi *et al.* Comparison of trials using ivermectin for COVID-19 between regions with high and low prevalence of strongyloidiasis: A meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 3, p. e223079-e223079, 2022.

BUONFRATE, D. *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. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, p. 1181-1190, 2019.

BUONFRATE, D. *et al.* Prevalence of strongyloidiasis in Latin America: a systematic review of the literature. **Epidemiology & Infection**, v. 143, n. 3, p. 452-460, 2015.

BUONFRATE, Dora *et al.* Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection - A systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 2, p. e0006229, 2018.

BUONFRATE, Dora *et al.* Clinical and laboratory features of *Strongyloides stercoralis* infection at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 11, p. 1621-1628, 2021.

BUONFRATE, Dora *et al.* Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. **BMC infectious diseases**, v. 13, p. 1-10, 2013.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Saúde Global, Divisão de Doenças Parasitárias e Malária. Recursos para profissionais de saúde. Parasitas - *Strongyloides*. **Centers for disease control and prevention**. 5 de outubro de 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html. Acesso em: 15 jan. 2024.

FARTHING, Michael *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Management of Strongyloidiasis February 2018—Compact Version. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 54, n. 9, p. 747-757, 2020.

GREAVES, Daniel *et al.* *Strongyloides stercoralis* infection. **BMJ**, v. 347, 2013.

HOFMANN, Daniela *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. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 8, p. 1151-1160, 2021.

HOFMANN, Daniela *et al.* Optimizing moxidectin dosing for *Strongyloides stercoralis* infections: Insights from pharmacometric modeling. **Clinical and Translational Science**, v. 15, n. 3, p. 700-708, 2022.

JITTAMALA, Podjane *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 neglected tropical diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009144, 2021.

KEISER, Paul B.; NUTMAN, Thomas B. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. **Clinical microbiology reviews**, v. 17, n. 1, p. 208-217, 2004.

LA HOZ, Ricardo M.; MORRIS, Michele I. 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. **Clinical transplantation**, v. 33, n. 9, p. e13618, 2019.

LAINING, Roz; GILLAN, Victoria; DEVANEY, Eileen. Ivermectin—old drug, new tricks?. **Trends in parasitology**, v. 33, n. 6, p. 463-472, 2017.

REQUENA-MÉNDEZ, Ana *et al.* Evidence-based guidelines for screening and management of strongyloidiasis in non-endemic countries. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 97, n. 3, p. 645, 2017.

RICHARDS, Ceri *et al.* Methotrexate exposure and risk of strongyloidiasis. **Tropical Medicine & International Health**, v. 24, n. 9, p. 1032-1041, 2019.