



ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DE LOEFFLER

AMARILDO JOSÉ MARTINS JÚNIOR; ANA CECÍLIA FALCÃO DURÃES; LUCAS DE MELO SAVAZZI; NICOLY KARINY DE OLIVEIRA RODRIGUES; MICHELLE IGARASHI WATANABE

RESUMO

Introdução: A síndrome de Loeffler caracterizada-se como uma pneumonia eosinofílica transitória gerada por helmintos que possuem ciclo relacionado às vias respiratórias. Tal ciclo é denominado ciclo de Loss. Clinicamente, a síndrome caracteriza-se por um quadro autolimitado que dura cerca de duas semanas. **Objetivos:** Descrever a etiologia, a fisiopatologia e os aspectos clínicos da síndrome de Loeffler. **Material e métodos:** Este estudo trata-se de uma revisão de literatura. Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed e Google Acadêmico para os descritores “síndrome de Loeffler” e “ciclo de Loss”. **Resultados e discussão:** A síndrome de Loeffler é uma condição de pneumonia eosinofílica transitória e de caráter benigno, causada pela migração de parasitas helmínticos, como *Ascaris lumbricoides* e *Strongyloides stercoralis*, pelos pulmões. Os sintomas incluem tosse seca, dispneia leve e febre baixa, surgindo entre 10 e 16 dias após a infecção. A eosinofilia é o principal marcador, podendo haver variações. As radiografias são a principal forma de identificação dos infiltrados pulmonares. A doença pode ser tratada com o uso de corticosteroides e anti-helmínticos. **Conclusão:** A síndrome de Loeffler é uma doença negligenciada, por seu caráter benigno e devido ao perfil socioeconômico de grande parte dos afetados. Por isso, a literatura acerca do tema ainda é relativamente escassa, o que dificulta a busca por publicações. Desse modo, a síndrome de Loeffler deve ser investigada e servir como base para pesquisas futuras, a fim de incentivar não só a melhoria de sistemas de saneamento básico, mas também a disseminação de conhecimento.

Palavras-chave: Parasitose pulmonar; Ciclo de Loss; Eosinofilia pulmonar.

1 INTRODUÇÃO

Em 1932, William Loeffler, professor de medicina da Universidade de Zurique, descreveu a síndrome que leva seu nome (Spector, 1945). A síndrome é caracterizada como uma pneumonia eosinofílica transitória gerada por helmintos que possuem seu ciclo relacionado às vias respiratórias, de evolução clínica benigna, acometendo indivíduos de qualquer faixa etária e cura espontânea, geralmente dentro de um período de duas a três semanas (Reckel *et al.*, 2023). A síndrome de Loeffler está descrita na CID-10 J82: eosinofilia pulmonar não classificada em outra parte.

O ciclo de Loss, ou ciclo pulmonar, ocorre quando certos vermes do Filo Nematoda (nematódeos ou nematelmintos) penetram o corpo do hospedeiro e alcançam a corrente sanguínea, seguindo para o pulmão, onde podem sofrer mudanças. Eles causam o rompimento dos capilares e se instalam na árvore alveolar, ascendendo pelos brônquios até alcançar a faringe, onde podem ser expelidos ou deglutidos. Os nematelmintos que podem causar tal quadro respiratório são *Ascaris lumbricoides*, associado à ascariíase; *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, associados à ancilostomíase; e *Strongyloides stercoralis*, associado à strongiloidíase. A síndrome ocorrerá, por definição, quando houver a manifestação do

conjunto de sinais e sintomas decorrentes do processo patológico. O quadro clínico é de uma doença pulmonar, que se assemelha a uma pneumonia (Neves *et al.*, 2016).

Clinicamente, a síndrome de Loeffler é caracterizada por um quadro autolimitado, de uma a duas semanas. O sintoma mais comum é a tosse seca, que pode estar associada à febre baixa e à dispneia asmática. Os sintomas surgem entre 10 e 16 dias após o início da infecção, seja pela ingestão de ovo, seja por penetração das larvas, a depender do verme (Magalhães; Tavares; Chieira, 2006).

Deve-se, então, investigar a história pessoal e social, com atenção a viagens para áreas de risco. Ao exame físico, o paciente pode estar normal ou apresentar sibilos e crepitações finas à ausculta pulmonar. Pode, ainda, haver associação a manifestações extra-pulmonares, como hepatomegalia, reações meníngeas ou erupção cutânea prurítica. Laboratorialmente, a síndrome de Loeffler é caracterizada por eosinofilia sanguínea, contudo, nem sempre muito intensa (Magalhães; Tavares; Chieira, 2006).

Desse modo, este estudo tem por objetivos descrever a etiologia, a fisiopatologia e os aspectos clínicos da síndrome de Loeffler.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura. Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Na plataforma PubMed, utilizaram-se os descritores “Loeffler’s syndrome”, com delimitação temporal dos últimos cinco anos (2019-2024) e restrição a artigos que pudessem ser acessados gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos que apareceram como resultado, mas que tratavam de eosinofilia pulmonar, sem citar a síndrome de Loeffler ou relacionar o quadro a doenças parasitárias. Na plataforma SciELO, não foram encontrados resultados para os descritores “síndrome de Loeffler” e “ciclo de Loss”, o que suscitou a necessidade de utilizar também a plataforma Google Acadêmico, de modo a ampliar as referências. Na plataforma Google Acadêmico, foram utilizados os descritores “ciclo de Loss” e “síndrome de Loeffler”, sem delimitação temporal e com restrição a artigos de revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome de Loeffler é uma condição caracterizada por uma pneumonia eosinofílica transitória, associada a infecções helmínticas. Essa síndrome foi descrita pela primeira vez por William Loeffler em 1932, como resultado da migração de parasitas pelo sistema respiratório, o que gera uma resposta inflamatória eosinofílica nos pulmões (Spector, 1945). Os eosinófilos são uma das principais células inflamatórias em quadros parasitários ou alérgicos. Eles sofrem maturação e ativação pela Interleucina-5 (IL-5) secretada pelos linfócitos T auxiliares-2 (TH-2). A IL-3 e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) também estão envolvidos na via de maturação dos eosinófilos (Salahuddin; Anjum; Cherian, 2023).

Os helmintos mais comumente envolvidos são do Filo Nematoda, como *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* e *Strongyloides stercoralis*. Desses vermes, *Ascaris lumbricoides* é o mais comum. Esses vermes utilizam os pulmões como parte do seu ciclo de vida, penetrando no corpo humano pela pele ou pela ingestão de ovos e atingindo os pulmões via circulação sanguínea (Neves *et al.*, 2016). São raros os casos em que outros vermes causam a síndrome de Loeffler. O trematódeo *Paragonimus westermani*, causador da paragonimíase, por exemplo, já foi descrito como um incomum causador da síndrome de Loeffler no Japão (Furuya, 2022).

O ciclo de Loss é uma etapa de amadurecimento na vida dos nematelmintos causadores da síndrome. Ele ocorre por via percutânea nas espécies *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* e *Strongyloides stercoralis*, enquanto a espécie *Ascaris lumbricoides* realiza o processo por via oral (Neves *et al.*, 2016).

Na via percutânea, a larva L3 dos nematelmintos, que estão presentes no meio, secreta proteases e ácidos que permitem-na penetrar a pele, mesmo que íntegra, do hospedeiro e acessar a corrente sanguínea. Após isso, a larva circula pela grande circulação até atingir o coração e, posteriormente, ao acessar a pequena circulação, chega aos pulmões. Uma vez alcançados, a larva atinge seu estágio L4 e vai em direção à faringe através do trato respiratório, sendo impulsionada pela tosse gerada graças à irritação derivada de seu deslocamento. Na faringe, ela se desloca para o trato gastrointestinal por meio da deglutição e atinge o estágio L5 ao alcançar o intestino delgado, onde se aloja e passa pela diferenciação em macho ou fêmea, que permitirá sua reprodução sexuada (Neves *et al.*, 2016).

Já na via oral do ciclo de Loss, a forma de infecção pelo parasita se altera. Ao contrário do que ocorre na via percutânea, a larva L3 de *Ascaris lumbricoides* encontra-se no interior do ovo liberado na reprodução sexuada dos parasitas adultos e adentra o organismo a partir da ingestão de alimentos mal lavados e/ou água contaminada. Após a liberação das larvas no intestino, e posterior penetração do epitélio intestinal até atingir a corrente sanguínea, o ciclo pela via oral segue de forma análoga à via percutânea (Neves *et al.*, 2016).

A revisão da literatura mostra que a síndrome de Loeffler se manifesta, na maioria dos casos, como uma condição autolimitada e de caráter benigno. Os sintomas respiratórios mais comuns incluem tosse seca, dispneia leve e febre baixa, geralmente surgindo entre 10 e 16 dias após a infecção inicial (Reckel *et al.*, 2023). Em alguns casos, os pacientes podem relatar sensação de pressão torácica e episódios leves de sibilância. Crepitações finas à ausculta pulmonar podem ser detectadas, embora muitos pacientes apresentem exame físico normal, sem sinais de comprometimento respiratório significativo (Magalhães; Tavares; Chieira, 2006).

O diagnóstico da síndrome é feito a partir da combinação de achados clínicos e laboratoriais (Tabela 1), sendo a eosinofilia o principal marcador hematológico da doença. Em pacientes com histórico de exposição a áreas endêmicas para parasitas helmínticos, a anamnese é crucial, uma vez que a manifestação clínica da síndrome pode ser confundida com outras doenças pulmonares, como pneumonias bacterianas ou virais (Furuya, 2022; Tran *et al.*, 2022).

Tabela 1. Critérios diagnósticos para pneumonia eosinofílica aguda

Doença febril aguda (dias, raramente semanas de duração)
Insuficiência respiratória hipoxêmica
Alterações radiográficas intersticiais alveolares difusas/alveolares mistas
Lavagem broncoalveolar - eosinófilos > 25%, ou confirmação por biópsia de infiltrados pulmonares eosinofílicos*
Nenhuma infecção identificável
Resposta rápida e completa aos esteroides
Falha na recaída após a descontinuação dos esteroides

*A característica mais relevante é a evidência de biópsia de lesão alveolar difusa aguda e/ou organizada com eosinófilos, mas um forte infiltrado eosinofílico tecidual com confirmação clínica da história também é suficiente.

Fonte: Adaptado de Tran *et al.*, 2022.

A eosinofilia resulta da resposta inflamatória do organismo à presença de helmintos nos pulmões e, embora a eosinofilia varie entre padrões médios (de 500 a 1000 células/mm³) e elevados (podendo alcançar até 1500 células/mm³), nem todos os casos apresentam um aumento significativo de eosinófilos no sangue periférico, o que pode dificultar o diagnóstico clínico inicial (Reckel *et al.*, 2023; Tran *et al.*, 2022).

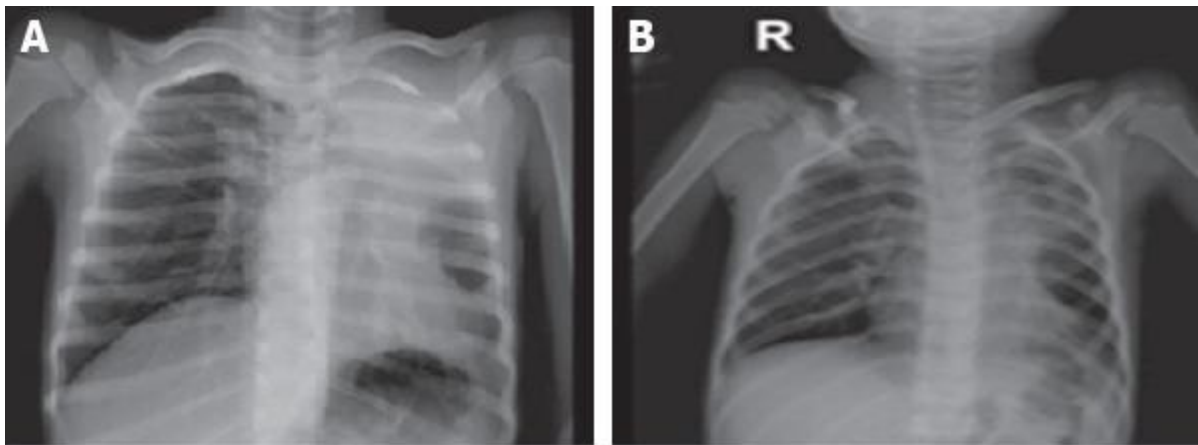
Além disso, o acompanhamento dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR), um indicador de inflamação, e da presença de anticorpos IgE, forte indicadores de infecção por

parasitas, somados a outros achados que podem ser detectados no hemograma completo, auxiliam o profissional de saúde a fundamentar sua hipótese diagnóstica para síndrome de Loeffler. A análise laboratorial do líquido pleural resultante da síndrome também colabora para determinar o diagnóstico (Tran *et al.*, 2022).

A radiografia de tórax é uma ferramenta útil no diagnóstico da síndrome de Loeffler, como em uma de suas formas, a ascaridíase pulmonar (Figura 1). Tipicamente, observam-se infiltrados pulmonares transitórios que tendem a se resolver espontaneamente à medida que a infecção parasitária é controlada (Ozdemir, 2020).

Esses infiltrados podem ser uni ou bilaterais, sendo mais comuns nas regiões periféricas dos pulmões. Podem se manifestar na forma de nódulos miliares finos ou manchas intersticiais reticulonodulares difusas de opacidade aumentada que são comumente vistas em radiografias de tórax tiradas durante a fase de migração (Tran *et al.*, 2022). Contudo, os achados radiográficos são frequentemente sutis e nem sempre refletem diretamente a gravidade dos sintomas clínicos apresentados pelo paciente. Esse descompasso entre os achados de imagem e a apresentação clínica pode resultar em diagnósticos equivocados (Ozdemir, 2020).

Figura 1. Radiografia de tórax em paciente com síndrome de Loeffler por *Ascaris lumbricoides*.



A pneumonia causada pelo nematódeo *Ascaris lumbricoides* pode resultar em manifestações extraintestinais, como a ascaridíase pulmonar, também chamada de "síndrome de Loeffler". Essas manifestações são raras e muitas vezes confundidas com outras condições pulmonares. Na imagem (A), nota-se infiltração pneumônica no lobo superior do pulmão esquerdo. Após o paciente expelir o verme pela tosse, a imagem subsequente (B) revela uma melhora significativa na aparência do pulmão.

Fonte: Adaptado de Ozdemir, 2020.

O tratamento indicado para a eosinofilia pulmonar dependerá de sua etiologia (Salahuddin; Anjum; Cherian, 2023). No caso da síndrome de Loeffler, os medicamentos mais utilizados e que geram melhor resposta, principalmente quando combinados, são os corticoides e os anti-helmínticos (Reckel *et al.*, 2023).

Existem inúmeras formas de realizar o combate aos sintomas gerados pela síndrome de Loeffler. Uma delas consiste na administração isolada de corticosteroides sistêmicos, a exemplo do uso de 12,5 mg/dia de prednisolona oral (posologia que pode variar de acordo com a estratégia terapêutica empregada), que costuma culminar em resultados satisfatórios. O uso em conjunto de anti-helmínticos, a exemplo do albendazol, e de metronidazol, pode gerar melhora significativa no quadro clínico com redução da eosinofilia ainda no terceiro dia de tratamento (Alves; Sousa; Sanches, 2012).

4 CONCLUSÃO

A busca por literatura relevante e atual sobre síndrome de Loeffler revelou uma relativa carência de materiais. A partir da análise dos artigos acessados, observou-se que a síndrome de Loeffler é considerada uma pneumonia eosinofílica transitória gerada por helmintos que têm parte de seu ciclo relacionado às vias respiratórias. A doença manifesta-se principalmente por tosse seca, dispneia leve e febre baixa, que surgem alguns dias após a infecção. Desse modo, os diagnósticos laboratorial, clínico e radiológico são essenciais para uma intervenção terapêutica adequada.

Ademais, os principais vermes causadores da síndrome estão associados a parasitoses negligenciadas, fato que decorre do seu majoritário caráter benigno e do perfil socioeconômico das pessoas mais afetadas, que, em sua maioria, residem em ambientes precários, sem saneamento básico e água tratada. Logo, pode-se dizer que isso se relaciona ao fato de os materiais sobre a doença serem escassos. A dificuldade na busca de produções científicas acerca do tema reverbera esse grau de negligência.

Em suma, por ser uma doença carente de estudos, traz consequências negativas à qualidade de vida de indivíduos acometidos. A síndrome de Loeffler deve ser investigada e servir como base para pesquisas futuras, a fim de incentivar não só a melhoria de sistemas de saneamento básico, mas também a disseminação de conhecimento.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. C. M.; SOUSA, A. M.; SANCHES, C. S. Síndrome de Loeffler. **Rev. para. med.**, Belém, v. 26, n. 2, 2012. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-658443>> Acesso em: 29 set. 2024.
- FURUYA, S.; SAYATO, F.; YOICHIRO, M.; NOZOMI, A.; AKIHIRO, I.; TOSHIO, N. *Paragonimus westermani* as a cause of Loeffler's syndrome. **IDCases**, v. 27, n. e01427, p. e01427, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8808064/>> Acesso em: 29 set. 2024.
- MAGALHÃES, E.; TAVARES, B.; CHIEIRA, C. Pneumonias eosinofílicas. **Rev. Port. Imunoalergologia**, v. 14, n. 3, p. 196-217, 2006. Disponível em: <https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/pneumonias-eosinofilicas.pdf> Acesso em: 29 set. 2024.
- NEVES, D. P.; MELO, A. L. de; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W.A. **Parasitologia Humana**. 13ª Edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016. 588 p.
- OZDEMIR, O. Loeffler's syndrome: A type of eosinophilic pneumonia mimicking community-acquired pneumonia and asthma that arises from *Ascaris lumbricoides* in a child. **North. Clin. Istanbul.**, v. 7, n. 5, p. 506–507, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603848/>> Acesso em: 29 set. 2024.
- RECKEL, L. de O.; SANTOS, M. C. R.; BOLZAN E SILVA, G.; SILVA, N. L.; DA SILVA, W. G.; BICALHO, F. F.; BICALHO, P. F.; MORAU, E; PISSINATE, L. D. P. Fisiopatologia da Síndrome de Loeffler: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 7847-7856, 2023. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/59064>> Acesso em: 29 set. 2024.

SALAHUDDIN, M.; ANJUM, F.; CHERIAN, S. V. Pulmonary eosinophilia. **StatPearls**, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470600/>> Acesso em: 29 set. 2024.

SPECTOR, H. I. Loeffler's syndrome (transient pulmonary infiltrations with eosinophilia): report of a case and a review of the available literature. **Diseases of the Chest**, v. 11, n. 5, p. 380–391, 1945. Disponível em: <[https://journal.chestnet.org/article/S0096-0217\(15\)30813-X/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0096-0217(15)30813-X/fulltext)> Acesso em: 29 set. 2024.

TRAN, K. H.; NGUYEN-THI, K. H.; PHAM, N. C.; DANG, C. T.. Loeffler's syndrome in a child: A rare radiological and histopathological diagnosis. **Radiol. Case Rep.**, v. 17, n. 1, p. 245–249, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8607134/>> Acesso em: 29 set. 2024.