

UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

NILO MANOEL PEREIRA VIEIRA BARRETO

PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



INFEÇÃO POR *Strongyloides stercoralis* EM
INDIVÍDUOS PORTADORES DO VÍRUS
LINFOTRÓPICO DA CÉLULA T
HUMANA DO TIPO 1

Salvador
2018



**PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

NILO MANOEL PEREIRA VIEIRA BARRETO

**INFECÇÃO POR *Strongyloides stercoralis* EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DA CÉLULA T
HUMANA DO TIPO 1**

Salvador
2018

NILO MANOEL PEREIRA VIEIRA BARRETO

**INFECÇÃO POR *Strongyloides stercoralis* EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DA CÉLULA T
HUMANA DO TIPO 1**

Dissertação apresentada ao programa Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Neci Matos Soares
Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia C. A. Teixeira

Salvador
2018

Barreto, Nilo Manoel Pereira Vieira

Infecção por *Strongyloides stercoralis* em indivíduos portadores do Vírus Linfotrópico da Célula T Humana do Tipo 1 / Nilo Manoel Pereira Vieira Barreto. –

Salvador, 2018.

105 f.

Orientadora: Neci Matos Soares.

Coorientadora: Márcia Cristina Aquino Teixeira.

Dissertação (Mestrado - Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas)

-- Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, 2018.

1. *Strongyloides stercoralis*. 2. Vírus Linfotrópico da Célula T Humana do Tipo 1. 3. Diagnóstico. 4. Coinfecção. I. Soares, Neci Matos. II. Teixeira, Márcia Cristina Aquino. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO

DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO

NILO MANOEL PEREIRA VIEIRA BARRETO

**Infeção por Strongyloides Stercoralis em Indivíduos Portadores do Vírus Linfotrópico da
Célula Humana do Tipo I
Salvador, Bahia, 05 de março de 2018**

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Neci Matos Soares – Universidade Federal da Bahia

Prof.^a Dr.^a Juliane Araújo Greinert Goulart Universidade Regional de Blumenau - FURB

Prof. Dr. Robson da Paixão de Souza – Universidade Federal da Bahia

A meus pais minha eterna gratidão e carinho por conduzirem minha vida nos caminhos da sabedoria e do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por permitir que eu concluísse mais uma etapa ao longo de minha vida. À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Neci Matos Soares, incentivadora e guia, pela orientação, oportunidade de aprendizado e confiança em mim depositada. E ainda pela dedicação, paciência e disponibilidade de seu tempo, por mostrar as saídas, por não medir esforços para me ajudar – em fim de semana, feriado e até mesmo em período de férias – e pela compreensão sempre presente em todos os momentos de diálogo.

À Prof.^a Dr.^a Marcia Cristina Teixeira pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e pelos incentivos. Às doutorandas Joelma Souza e Flávia por todos os ensinamentos necessários à execução de meus experimentos. Aos demais professores, que me proporcionaram conhecimento não apenas racional, mas manifestações do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, pelo tanto que se dedicaram a mim e aos demais alunos, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender.

A meus pais, Tânia Maria Alves Pereira e Eloísio Vieira Barreto (*in memoriam*), aos irmãos Gil Luiz e Luiza Manuela e demais membros da família, pelo importante e constante apoio que foi fundamental em muitos momentos.

A meus amigos – Uri Ramos, Vitorhugo Gonçalves, Gilcimar Alves, Kamila Cardoso, Weslei Almeida, Larissa Sampaio, Caique Oliveira, Regiane Alves, Jules Ramon, Elias Pedro, Bruno Bispo, Catarine Falcão, Michelli Novais, Flávia Daltro, Maria Eduarda, Tais Titonel, e Fabiana Carrijo –, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade, que fizeram parte de minha formação e que vão continuar presentes em minha vida, com certeza.

A todo o Núcleo de Pesquisa de Parasitologia da Faculdade de Farmácia da UFBA, pelo apoio em treinamentos e disponibilização de um local de encontro para a construção deste estudo. Ao programa de Pós-Graduação e ao próprio Núcleo pela acolhida e pelo interesse na execução e conclusão do trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CAPES/CNPq) pelo apoio financeiro e pela concessão de bolsas.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte de minha formação, meu muito obrigado.

Só se pode alcançar um grande êxito quando
nos mantemos fiéis a nós mesmos.

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Introdução – A estrogiloidíase, uma parasitose intestinal causada por nematódeos do gênero *Strongyloides*, está situada entre as principais infecções causadas por geo-helmintos e afeta entre 30 a 100 milhões de pessoas no mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais. As infecções causadas pelo *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) geralmente são crônicas e assintomáticas, podendo persistir por décadas sem diagnóstico. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos, etilistas, coinfectados pelo vírus T-linfotrópico humano do tipo 1 (HTLV-1), a infecção pode progredir para formas mais graves (hiperinfecção ou disseminação) e baixa resposta terapêutica. **Objetivo** – Investigar a frequência da infecção por *S. stercoralis* e da soroprevalência de IgG anti-*S. stercoralis* em indivíduos infectados com HTLV-1, atendidos no Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV/EBMSP), em Salvador, Bahia. **Metodologia** – Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, transversal, realizado de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: grupo 1, indivíduos residentes em Salvador, região metropolitana e cidades do interior da Bahia (n= 161); Grupo 2, indivíduos pertencentes a uma única família, residentes na Bahia de Camamu (n =16). O diagnóstico da infecção pelo *S. stercoralis* foi realizado pela pesquisa das larvas nas fezes e sorológico pela pesquisa de IgG anti-*S. stercoralis*, pelo Ensaio de Imunoadsorção Enzimática (ELISA). O estudo obedeceu às recomendações da Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, para o desenvolvimento de pesquisa com seres humanos. **Resultados** – No presente estudo, a frequência da infecção por *S. stercoralis* em indivíduos do grupo 1 foi de 1,9%, e do grupo 2 de 18,8%. A carga parasitária nos indivíduos infectados do grupo 1 foi baixa, enquanto três indivíduos do grupo 2 estavam hiperinfectados e apresentavam todas as formas parasitárias ao exame parasitológico. Quanto à frequência de anticorpo IgG anti-*S. stercoralis*, nos indivíduos grupo 1 ela foi de 14,3% e, no grupo 2, de 62,5%. O perfil da população estudada demonstrou que ambos os grupos investigados vivem com até um salário mínimo e possuem baixa escolaridade. No entanto, os aspectos sanitários nos indivíduos do grupo 1 eram relativamente satisfatórios, diferentemente dos apresentados em indivíduos do grupo 2 que eram bastante precários. **Discussão** – O saneamento básico e a educação sanitária são condições determinantes para a aquisição de infecções por geo-helmintos. Além desses fatores, os indivíduos infectados pelo HTLV-1 são mais susceptíveis à infecção pelo *S. stercoralis*. A baixa frequência de parasitoses nos indivíduos do grupo 1, diferentemente da encontrada na família de Camamu, onde a maioria dos integrantes estavam poliparasitados, pode ser explicada pela exposição aos fatores de transmissão. Além do mais, a elevada carga parasitária nesses indivíduos, possivelmente por falta de diagnóstico precoce, levou ao agravamento do estado de saúde, diferentemente dos indivíduos que tinham acompanhamento contínuo no CHTLV/EBMSP. Quanto às diferenças dos resultados das frequências entre a presença do parasito e a detecção IgG anti-*S. stercoralis*, possivelmente elas se devem à baixa carga parasitária; além disso, a frequência de anticorpos pode não refletir uma infecção presente, e sim a exposição prévia ao parasito, além de reações cruzadas com outros helmintos. **Conclusão** – O diagnóstico através da pesquisa de IgG anti-*S. stercoralis* não pode ser conclusivo de infecção ativa, embora possa auxiliar no diagnóstico da infecção. Nos grupos estudados, a presença de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis* foi 7 e 5 vezes maior do que a presença de larvas nas fezes nos grupos 1 e 2, respectivamente. Ausência de saneamento básico onde vivem os indivíduos do grupo 2 associada à infecção pelo HTLV-

1, provavelmente, são determinantes para a hiperinfecção e a infecção por *S. Stercoralis*, cuja prevalência foi de 18,8% dos indivíduos.

Palavras-chave: *Strongyloides stercoralis*. HTLV-1. Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction – Strongyloidiasis, an intestinal parasitic disease caused by nematodes of the genus *Strongyloides*, is among the major infections caused by geohelminths and affects between 30 and 100 million people worldwide, mainly in tropical and subtropical regions. Infections caused by *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) are usually chronic and asymptomatic, and may persist for decades without diagnosis. However, in human immunocompromised patients co-infected with the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection may progress to more severe forms (hyperinfection and / or dissemination) and low therapeutic response. **Aim** – To investigate the frequency of *S. stercoralis* infection and anti-*S. stercoralis* IgG seroprevalence in patients infected with HTLV-1, attended at the Integrative and Multidisciplinary Center for HTLV carrier care at the Bahiana School of Medicine and Public Health (CHTLV / EBMSP) in Salvador, Bahia. **Methodology** – This is an epidemiological, descriptive, cross-sectional study undertaken from January 2014 to December 2016. Patients were divided into two groups: Group 1 - patients living in the Salvador metropolitan region, and from cities in the interior of Bahia (n = 161) Group 2 - patients from only one family, living in Bahia de Camamu (n = 16). The diagnosis of *S. stercoralis* infection was performed by fecal larvae research and anti-S IgG screening of *stercoralis* by Enzyme Immunoabsorption Assay (ELISA). The diagnosis of the infection for HTLV-1 was performed through the ELISA and confirmed by Western Blotting (WB). The study was in accordance with the recommendations of Resolution CNS 466, of December 12, 2012. **Results** – In the present study, the frequency of *S. stercoralis* infection in subjects in Group 1 was 1.9% and in Group 2, 18.8%. The parasite load in infected individuals from Group 1 was low while three individuals from Group 2 were hyper-infected and had all parasitic forms on parasitological examination. The frequency of antibody IgG anti-*S. stercoralis*, in Group 1 individuals was 14.3% and in Group 2 it was 62.5%. The profile of the study population showed that both groups investigated lived on a monthly income up to one Brazilian minimum wage and had a low level of schooling. However, the health aspects in the individuals in Group 1 were relatively satisfactory, unlike those in Group 2 who were quite precarious. **Discussion** – Basic sanitation and health education are determining conditions for the acquisition of geohelminth infections. In addition to these factors, individuals infected with HTLV-1 are more susceptible to *S. stercoralis* infection. The low frequency of parasitosis in the individuals in Group 1, unlike that found in the Camamu family (Group 2), where most of the members were poly-parasitized, may be explained by the exposure to various transmission factors. Moreover, the high parasite load in these individuals, possibly due to the lack of early diagnosis, led to a worsening of health status, unlike those who had continuous therapeutic follow-up in CHTLV / EBMSP. As for the differences in the frequency of results between the presence of the parasite and IgG anti-*S. stercoralis* detection, this is possibly due to low parasite load. Additionally, the frequency of antibodies may not reflect that an infection is present, but rather a previous exposure to the parasite as well as cross-reactions with other helminths. **Conclusion** – Seroprevalence of IgG anti-*S. stercoralis* cannot be conclusive of active infection. However, it may aid in the diagnosis of infection. In the groups studied here, the presence of antibodies IgG anti-*S. stercoralis* was seven and five times larger than the presence of fecal larvae in groups 1 and 2, respectively. Absence of basic sanitation in Group 2 individuals associated with HTLV-1 infection is probably determinant for hyperinfection and *S. stercoralis* infection in 18.8% of individuals.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*. Human T-lymphotropic virus 1. Diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** Árvore genealógica da família residente no assentamento Zumbi dos 46
Palmares, no Município de Camamu (Grupo 2)
- Figura 2** Fotografia do assentamento Zumbi dos Palmares no Município de 47
Camamu (BA)
- Figura 3** Fotografia do tipo de moradia da família, em Zumbi dos Palmares, Baía de 48
Camamu
- Figura 4** Fotografia do tipo de moradia da família, em Zumbi dos Palmares, Baía de 49
Camamu
- Figura 5** Formas evolutivas do *S. stercoralis* encontradas nos exames 50
parasitológicos realizados nos participantes do grupo 2: Larva rabditóide
(1a), larva filarióide (1b) (A), Cauda de larva filarióide(B), Ovos (C) e
Fêmea de vida livre (D, E, F)
- Figura 6** Curva ROC indicando o melhor ponto da reação (cut-off), sensibilidade 50
(Se), especificidade (Esp), área sob a curva ROC (AUC) e razão de
verossimilhança (LR) para detecção de IgG anti-*Strongyloides stercoralis*
em amostras de soro
- Figura 7** ELISA para detecção de níveis séricos de IgG anti- *S. stercoralis* em soros 51
de indivíduos atendidos no CHTLV/EBMSP e na Faculdade de Farmácia
da Universidade Federal da Bahia: 24 indivíduos sem infecção por *S.*
stercoralis (★); 34 de indivíduos infectados com *S. stercoralis* (■); 23 de
indivíduos com outras parasitoses intestinais (●); 24 de indivíduos
adultos saudáveis (▲); 161 de indivíduos HTLV positivos(▼); 16 de
indivíduos de uma família HTLV positiva (◆)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas dos indivíduos infectados com HTLV-1, Grupo 1 (n=161) e Grupo 2 (n=16), conforme o sexo	44
Tabela 2	Características demográficas e socioeconômicas dos indivíduos infectados com HTLV-1, Grupo 1 (n=161) e Grupo 2 (n=16), conforme o sexo	45
Tabela 3	Frequência de parasitos intestinais em indivíduos HTLV-1 pertencentes ao Grupo 1 (n = 161) e ao Grupo 2 (n=16)	48
Tabela 4	Comparação do ELISA com os métodos parasitológicos para detecção da infecção por <i>S. stercoralis</i> em indivíduos infectados pelo HTLV-1	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATLL	Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto
AZP	Assentamento Zumbi dos Palmares
BM	Baermann-Moraes
CHTLV/EBMSP	Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
CPA	Cultura em placa de ágar
EDTA	Ácido etilenodiamino tetracético
Esp	Especificidade
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
g	Grama
HAM/TSP	Mielopatia Associada ao HTLV/Paraparesia Espástica Tropical
HPJ	Hoffman Pons & Joner
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
k	Índice kappa
L1	Larvas rabditóides
L3	Larvas filarióides
LR	<i>Likelihood ratio</i>
mL	Mililitros
°C	Graus Celsius
OR	Razão de “odds”
PBS	Tampão fosfato salina
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PMSF	Fenil-metilsulfonil-fluoreto
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
<i>S. stercoralis</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Se	Sensibilidade
TALC	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF	Fator de transformação do crescimento
Th	Células T auxiliaadoras
TNF	Fator de necrose tumoral
TPCK/TLCK	Tosil-L-fenilalanina-clorometilcetona
WB	Western-blot
µg	Micrograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 JUSTIFICATIVA	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	21
3.1 O PARASITO	22
3.2 A ESTRONGILOIDÍASE	23
3.3 EPIDEMIOLOGIA DA ESTRONGILOIDÍASE	24
3.4 RESPOSTA IMUNE NA INFECÇÃO POR <i>S. stercoralis</i>	26
3.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ESTRONGILOIDÍASE	27
3.5.1 Métodos parasitológicos	27
3.5.2 Métodos imunológicos	28
3.6 TRATAMENTO DA ESTRONGILOIDÍASE	29
3.7 VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO DO TIPO I (HTLV-I)	30
3.8 COINFEÇÃO ENTRE <i>S. stercoralis</i> e HTLV-1	33
4 OBJETIVOS	35
4.1 GERAL	36
4.2 ESPECÍFICOS	36
5 METODOLOGIA	37
5.1 TIPO DE ESTUDO	38
5.2 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	38
5.2.1 Grupo 1	38
5.2.2 Grupo 2	38
5.2.3 Caracterização das populações	39
5.3 DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO	39
5.4 DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO	40
5.4.1 Produção de antígeno	40
5.4.2 ELISA para detecção de anticorpos IgG anti-<i>S. stercoralis</i>	40
5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	41
5.6 ASPECTOS ÉTICOS	41
6 RESULTADOS	43
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E SOCIOECONÔMICAS DAS POPULAÇÕES	44
6.2 FREQUÊNCIA DA INFECÇÃO POR <i>S. STERCORALIS</i> E OUTRAS PARASIToses INTESTINAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1	48
6.3 DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI- <i>S. STERCORALIS</i> POR MEIO DO ELISA	50

6.3.1 Sensibilidade e especificidade do ELISA para detecção de IgG anti-S. stercoralis	50
6.3.2 Frequência de IgG anti-S. stercoralis	51
7 DISCUSSÃO	53
8 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICES	76
ARTIGO 01	77
ARTIGO 02	91
ANEXOS	100
QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO E SANITÁRIO	101
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	102

1. INTRODUÇÃO

A estrogiloidíase, uma parasitose intestinal causada por nematódeos do gênero *Strongyloides*, endêmica em regiões tropicais e subtropicais, afeta em torno de 100 milhões de pessoas em todo o mundo, estabelecendo-se entre as principais infecções causadas por geo-helmintos¹⁻⁵.

A prevalência da infecção por *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) pode ser classificada em: esporádica (<1%), endêmica (1-5%) e hiperendêmica (>5%)⁶. As áreas hiperendêmicas estão situadas, principalmente, entre os trópicos, especialmente nos países em desenvolvimento da Ásia, África Subsaariana e América Latina (especialmente Brasil e Colômbia)⁷⁻¹¹. No Brasil, entre 1990 e 2009, a ocorrência da infecção foi de aproximadamente 5,5% nas cinco regiões brasileiras, o que caracteriza o país como uma área hiperendêmica¹². Na cidade de Salvador (Bahia), a prevalência varia entre 4,6% e 6,6%^{13,14}.

Geralmente, as infecções causadas por *S. stercoralis* são crônicas e assintomáticas. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos, a exemplo daqueles infectados pelo vírus T-linfotrófico humano do tipo 1 (HTLV-1), há um aumento da susceptibilidade à infecção com *S. stercoralis*, bem como progressão para formas mais graves da estrogiloidíase e menor resposta terapêutica a infecção pelo parasito¹⁴⁻¹⁸. A prevalência de infecção pelo *S. stercoralis* tende a ser cerca de 2,4 vezes maior em pacientes infectados com o HTLV-1 do que em pacientes não infectados¹⁹⁻²¹. Furtado et al.²² relatam prevalência da infecção do *S. stercoralis* em 14,3% dos pacientes com HTLV-1/2. Chieffi et al.²³ (2000), em um banco de sangue em São Paulo, observou que 12,1% dos infectados pelo HTLV-1 estavam coinfectados com *S. stercoralis*. Carvalho e Porto¹⁷, em um estudo com doadores de sangue de Salvador, verificou que, dos 150 indivíduos infectados com HTLV, 15,7% também estavam coinfectados pelo *S. stercoralis*.

O HTLV-1 tem ampla distribuição mundial, e estima-se que cerca de 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas em áreas endêmicas diversificadas no globo^{24,25}. No Brasil, a infecção pelo HTLV-1 é considerada endêmica, tendo maior ocorrência na região Norte e Nordeste. Estimativas apontam que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus, o que torna o Brasil o país com maior número absoluto de casos^{26,27}. A cidade de Salvador (Bahia) tem uma das maiores prevalências dessa infecção (de 1,35% a 1,80%), observando-se um aumento significativo do número de indivíduos

infectados de acordo com a idade, principalmente no sexo feminino (9% em mulheres acima de 51 anos) ²⁶.

2. JUSTIFICATIVA

O risco de desenvolver a estrogiloidíase é muito mais elevado em indivíduos portadores de HTLV-1. Além disso, verifica-se o desenvolvimento de formas graves e de resistência ao tratamento dessa parasitose em indivíduos portadores desse vírus ²⁸⁻³⁰. A cidade de Salvador, área hiperendêmica para a infecção por *S. stercoralis*, também possui a maior prevalência de HTLV-1 no Brasil, principalmente em mulheres com baixa condição socioeconômica ³¹. Diante do exposto, fica evidente a necessidade de se investigar a presença da infecção por *S. stercoralis* em indivíduos portadores do HTLV-1, uma vez que a coinfeção está associada ao aumento da mortalidade consequente da hiperinfecção e disseminação desse parasito.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O PARASITO

Os nematódeos do gênero *Strongyloides* pertencem ao filo Nematoda, ordem Rhabditida, superfamília *Panagrolaimoidea* e família *Strongyloididae*³²⁻³³. Atualmente, existem 52 espécies de nematódeos do gênero *Strongyloides* descritas na literatura, embora somente três sejam consideradas infectantes para os humanos: *S. stercoralis*, *S. fuelleborni* e *S. fuelleborni kellyi*.³⁴⁻³⁷ Entre elas, a infecção por *S. stercoralis* é considerada a de maior importância clínica e epidemiológica, uma vez que apresenta distribuição mundial^{4,38}.

O *S. stercoralis* foi descoberto e descrito pela primeira vez pelos médicos Louis A. Normand e Arthur R. J. B. Bavay em 1876, em Toulon na França, ao atenderem soldados franceses com diarreia que retornavam do serviço militar na Cochinchina (atual Vietnã). As fezes diarreicas apresentavam formas larvárias do helminto, denominadas por Bavay de *Anguillula stercoralis* (em latim, *anguilula* significa pequena enguia ou peixe longo e *stercus* é sinônimo de esterco). A estrogiloidíase foi conhecida durante anos como diarreia da Cochinchina, e a elucidação de seu ciclo evolutivo ocorreu cerca de 50 anos após sua descoberta, período no qual recebeu diversas denominações³⁹. A atual, *Strongyloides stercoralis*, foi utilizada somente em 1902 por Stiles e Hassal, tendo por base o grego, “*strongylos*”, que significa arredondado ou esférico^{40,41}. O *S. stercoralis* tem a peculiaridade de ser o único nematoide parasito do homem capaz de realizar um duplo ciclo evolutivo. São seis as suas formas evolutivas, com aspectos morfológicos distintos: fêmea partenogênética, ovos, larvas rhabditóides, larvas filarióides, fêmeas de vida livre e machos de vida livre^{42,43}.

Vários são os mecanismos de transmissão da infecção, sendo mais comum a heteroinfecção, em que ocorre a penetração das larvas filarióides infectantes (L3) pela pele de pés e mãos, na região interdigital e nas nádegas, atingindo a derme³⁸. Também pode ocorrer a transmissão oral por água ou alimentos contaminados, por meio da penetração da larva na mucosa oral ou esofágica^{44, 45}. Após a penetração, a larva L3 atravessa a circulação sistêmica e migra para os alvéolos pulmonares, onde sofre uma ecdise para o estágio L4. Posteriormente, as larvas L4 ascendem através da traqueia e são deglutidas, chegando ao trato digestivo⁴⁶. Quando atingem o intestino delgado, evoluem para a forma de fêmeas adultas partenogênicas, que medem cerca de 2,0 a 2,8 mm de comprimento.

Cada fêmea adulta vive em média um ano, produzindo ovos e liberando novas larvas de primeiro estágio (L1 – larvas rabditoides) ainda dentro do intestino⁴⁷. Essas larvas podem ser de três tipos distintos: haploides (n), que se transformarão em machos de vida livre; diploides (2n), que originarão fêmeas de vida livre; e triploides (3n), que darão origem às novas fêmeas partenogênicas, o que confere ao *S. stercoralis* a capacidade única de realizar um duplo ciclo evolutivo: o ciclo parasitário, que ocorre no hospedeiro, e o ciclo de vida livre, que é sexuado e envolve a cópula dos vermes adultos de vida livre no meio ambiente e, conseqüentemente, uma capacidade de sobrevivência superior aos demais nematódeos^{47,48}. O período de tempo entre a infecção e a liberação das larvas nas fezes dura, geralmente, entre 3 e 4 semanas⁴⁹.

Outra forma de transmissão é a autoinfecção, que pode ser externa, decorrente da transformação de larvas L1 em L3 na região anal e perianal, que conseguem penetrar naquela mucosa e atravessam a circulação sanguínea, passando pelos pulmões; ou interna, quando as condições locais do intestino propiciam a evolução do parasito para a forma L3 e posterior invasão direta da mucosa^{50, 51}. A autoinfecção é a principal responsável pela manutenção da estrogiloidíase, podendo permanecer não diagnosticada por décadas, como também levar ao desenvolvimento das formas graves, como os casos de hiperinfecção, disseminação do parasito e óbito⁴⁹.

3.2 A ESTRONGILOIDÍASE

A estrogiloidíase é uma parasitose intestinal causada por nematódeos do gênero *Strongyloides*, que acometem mamíferos, principalmente o homem, podendo ser encontrados em outras espécies, tais como aves, répteis e anfíbios⁵². No Brasil, a importância do *S. stercoralis*, como agente etiológico da estrogiloidíase, foi salientada primeiramente em 1880 por Ribeiro da Luz, no Estado do Rio de Janeiro, e enfatizada em 1948 por Moraes⁵³. Sua alta prevalência em regiões tropicais e subtropicais possibilita maior facilidade de transmissão, cronicidade e autoinfecção, o que pode originar formas graves de hiperinfecção e disseminação, culminando em óbitos e tornando a estrogiloidíase um problema social importante⁵⁴⁻⁵⁶.

A maioria das infecções por *S. stercoralis* cursam de forma assintomática ou oligossintomática, o que dificulta o diagnóstico clínico. As manifestações agudas com sinais e sintomas, quando presentes, podem ocorrer precocemente, como: eritema serpinginoso (onde houve contato das larvas com a pele), tosse mimetizando asma (devido à migração da larva nos pulmões), dor abdominal e diarreia. Essas manifestações são vagas e se assemelham às de outras doenças; dessa forma, não são habitualmente diagnosticadas⁵⁷. Na forma grave da doença, pode ocorrer a hiperinfecção e a disseminação para múltiplos órgãos, principalmente em indivíduos imunocomprometidos^{58, 59}. A passagem das larvas pelos tecidos pode causar várias complicações, como má absorção, hemorragia gastrointestinal, íleo paralítico, pneumonia severa, meningite, fibrilação atrial, hemoptise, pneumotórax e septicemia causada por bactérias Gram-negativas⁶⁰⁻⁶². Em raros casos, foram observadas larvas em órgãos como fígado (larvas nos espaços porta), coração (larvas no líquido pericárdico) e cérebro (larvas no LCR)^{58, 63}, como também na urina, acompanhadas de hematúria e proteinúria⁶⁴. Na fase inicial, o indivíduo pode apresentar uma elevada eosinofilia. No entanto, posteriormente, o nível de eosinófilos pode diminuir, ficando geralmente em torno de 8% a 15% e desaparecendo nos casos de evolução grave ou fatal⁵⁸.

3.3 EPIDEMIOLOGIA DA ESTRONGILOIDÍASE

A estrogiloidíase é uma das doenças parasitárias mais negligenciadas e está entre as infecções mais comuns causadas por geo-helminhos, afetando entre 30 e 100 milhões de pessoas no mundo¹⁻⁵. As áreas hiperendêmicas estão situadas, principalmente, entre os trópicos, especialmente nos países em desenvolvimento da Ásia, África Subsaariana e América Latina⁷⁻¹¹, onde o clima e as baixas condições socioeconômicas e sanitárias favorecem a disseminação. Nas regiões desenvolvidas (como sudeste da América do Norte e Europa), a infecção prevalece em agricultores, hortigranjeiros, trabalhadores rurais, imigrantes e os viajantes que visitaram áreas endêmicas⁶⁵.

Schär et al.⁹ publicaram uma revisão sistemática da literatura com 354 artigos sobre a distribuição global da estrogiloidíase em 78 países. Em seu estudo, foram apresentadas taxas de infecção heterogêneas. Enquanto no continente africano a frequência variou de 0,1% na República Centro-Africana a 91,8% no Gabão, na América Latina,

houve uma variação de 1% no Haiti a 75,3% no Peru. No sudeste da Ásia, foi observada uma variação de 0,02% no Vietnã a 23,7% na Tailândia.

No Brasil, a infecção por *S. stercoralis* é considerada hiperendêmica, com taxas que variam de acordo com a região. Isso pode ser atribuído às diferenças de idade da população estudada, variações geográficas, condições socioeconômicas e até mesmo a escolha do método para diagnóstico. Uma meta-análise com 43 estudos realizada por Schär et al.⁹ demonstrou uma prevalência estimada em 10,8%. No entanto, a maioria dos estudos selecionados pelo autor foi realizada em grandes centros urbanos, como Rio de Janeiro e São Paulo. Paula e Costa Cruz¹² mostraram que, entre 1990 e 2009, a ocorrência da infecção por *S. stercoralis* foi de aproximadamente 5,5% nas cinco regiões brasileiras. As maiores taxas foram observadas nos Estados de Minas Gerais, Amapá, Goiás e Rondônia. Em Concórdia (SC), um estudo realizado por Tietz Marques et al.⁶⁶, mostrou que, em 9024 indivíduos atendidos pelo SUS em um laboratório privado, no período de 2000 a 2002, a prevalência da infecção por *S. stercoralis* variou de 17,0 a 28,3%, de acordo com o ano. Tavares-Dias e Grandini⁶⁷ relataram que, em São José da Bela Vista (SP), 8,3% dos 1032 indivíduos atendidos eram positivos para *S. stercoralis*. Em Salvador (BA), Inês et al.¹³ demonstraram uma taxa de infecção de 6,6% entre 634 indivíduos avaliados em seu estudo.

Na estrogiloidíase, alguns fatores de risco podem aumentar a susceptibilidade da infecção pelo *S. stercoralis* e progressão para formas mais graves da doença, com menor resposta terapêutica ao tratamento^{15, 17}. O índice de mortalidade por sepse associada à estrogiloidíase grave pode variar de 12 a 60%⁵⁹. Dentre os fatores agravantes, destacam-se a infecção pelo HTLV-1/2, o uso crônico de álcool e o uso continuado de glicocorticoides¹⁵⁻¹⁸.

A prevalência de estrogiloidíase é elevada em indivíduos em terapia por corticosteroides, o que predispõe às formas mais graves da doença, como a síndrome de hiperinfecção e a estrogiloidíase disseminada^{7, 18}. Indivíduos portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES), de um modo geral, evoluem para quadros graves e até mesmo fulminantes, especialmente naqueles em que a doença esteja em atividade, com comprometimento renal glomerular e que utilizam doses diárias elevadas de glicocorticoides⁶⁸. Wang et al.⁶³ avaliaram 106 casos de estrogiloidíase ocorridos na China, entre 1973 e 2012, em indivíduos de cinco a 88 anos. Entre eles, 68% apresentavam

outras doenças ou faziam uso de medicamentos imunossupressores. Na cidade do Rio de Janeiro, um estudo com 164 indivíduos que faziam uso de glicocorticoides, com neoplasias hematológicas, atendidos no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário, demonstrou uma frequência para infecção de *S. stercoralis* de 13%⁶⁹. Um estudo anterior a esse, realizado na mesma instituição com 253 indivíduos, mostrou uma frequência de 21% em usuários de glicocorticoides⁷⁰.

Em indivíduos que fazem uso crônico de álcool, a prevalência da infecção por *S. stercoralis* é elevada, podendo variar de 20,5% a 40,2%⁷¹⁻⁷⁴. No estudo de Zago-Gomes et al.⁷³ (2002), em Vitória (ES), dos 198 indivíduos alcoolistas atendidos no Hospital Universitário, 21,7% (43) estavam infectados com *S. stercoralis*. No estudo de Marques et al.⁷², no mesmo hospital, de um total de 263 indivíduos alcoolistas, a frequência foi de 20,5%, sendo elevada para 48% naqueles indivíduos que ingeriam mais que 450g de álcool por dia. Oliveira et al.⁷³, em Uberlândia (MG), relatam que a frequência da infecção em 45 indivíduos alcoolistas foi situada entre 33,3% a 44,4% em indivíduos com cirrose hepática, enquanto que, no grupo de não alcoolistas, foi de 5,5%.

3.4 RESPOSTA IMUNE NA INFECÇÃO PELO *S. stercoralis*

Os mecanismos de resposta imune nas infecções helmínticas, de um modo geral, são variados devido ao tamanho, à diversidade metabólica e à composição antigênica complexa dos parasitos⁷⁵. Estudos em modelos animais sugerem uma participação de resposta imune inata e adaptativa na mediação da resistência à infecção⁷⁶. A resposta imune inata é principalmente mediada por eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e interleucinas^{77, 78}. No sistema imune adaptativo, a defesa do hospedeiro contra a infecção é dependente, principalmente, da resposta imune que envolve células T auxiliaadoras (CD4+) do tipo Th2, caracterizada pela síntese de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, e consequente produção pelas células B de imunoglobulinas (IgG e IgE) específicas, com consequente ativação de eosinófilos e mastócitos^{77,79-81}. As células T-regulatórias exercem função através da liberação de citocinas como a IL-10 e TGF- β , que atuam na regulação das células Th1, Th2 e Th17^{61,80}.

Os eosinófilos desempenham um papel tanto na resposta imune inata contra as larvas de helmintos, como também na resposta imune adaptativa⁸²⁻⁸⁴. Podem atuar como células apresentadoras de antígenos, intensificando a produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, com conseqüente aumento da produção de anticorpos específicos IgE, IgM e IgG, favorecendo a eliminação do parasito^{77, 83, 85}. Ademais, o mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) promove a degranulação de eosinófilos, basófilos e mastócitos e, conseqüentemente, a liberação de moléculas tóxicas que induzem a eliminação e (ou) expulsão do helminto^{86, 87}, contribuindo para o controle da carga parasitária. A migração dos mastócitos para o epitélio da mucosa pode dificultar a fixação dos vermes adultos, além de estimular a contração para a expulsão do parasito⁸⁸⁻⁹⁰.

Os anticorpos específicos também desempenham um papel fundamental na defesa contra a infecção^{91, 92}. A IgA é capaz de inibir a fecundidade do parasito e a viabilidade dos ovos, atuando no controle da infecção. Os anticorpos das classes IgE e IgG atuam no mecanismo de citotoxicidade dependente de anticorpo promovendo a liberação de mediadores inflamatórios que atuam na eliminação do parasito⁹³. A IgG é a principal imunoglobulina no soro, possuindo quatro subclasses distintas em sua cadeia de aminoácidos na região constantes: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4^{94,95}. É suposto que a IgG1 tenha um papel protetor frente à infecção ao *S. stercoralis*, e a IgG4 esteja envolvida no bloqueio da resposta imune protetora promovida pela IgE, o que reduz a morte e a expulsão dos parasitos^{93,96}.

3.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ESTRONGILOIDÍASE

3.5.1 Métodos parasitológicos

O diagnóstico laboratorial da estrogiloidíase pode ser realizado por meio de métodos parasitológicos e (ou) imunológicos. O diagnóstico parasitológico mais comumente utilizado é o método de Baermann-Moraes (BM). Contudo o método parasitológico mais sensível é a cultura em placa de ágar (CPA), que é de 2 a 3 vezes superior ao BM^{13, 72, 97}. Um dos problemas dos métodos diagnósticos parasitológicos é a dificuldade do encontro das larvas nos casos de baixa carga parasitária, como também a

intermitência de sua eliminação, comprometendo a eficácia do diagnóstico, o que torna necessária a análise de várias amostras em dias alternados^{98, 99}. Uma única amostra de fezes examinada para a investigação de larvas propicia a detecção em cerca de 30% das infecções. No entanto, a sensibilidade do diagnóstico aumenta para cerca de 50% se forem usadas três amostras fecais, podendo alcançar até 100% com o uso de sete amostras^{5, 100, 101}. Além disso, outros fatores influenciam na sensibilidade desses métodos, tais como o transporte, o tempo de refrigeração e a manipulação da amostra^{13,102}.

3.5.2 Métodos imunológicos

Os métodos imunológicos possuem elevada sensibilidade (Se) e especificidade (Esp)^{39, 103, 104}, sendo o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) o teste mais utilizado. Vários estudos demonstram que a sensibilidade desse método varia em torno de 68 a 97%, e a especificidade de 90 a 100%, sendo superior à maioria dos outros testes sorológicos^{69, 98, 105, 106}. Além disso, um grande número de soros pode ser testado simultaneamente, o que facilita seu uso em inquéritos epidemiológicos⁴⁹. Além de sua praticidade, segurança e disponibilidade de reagentes^{69, 98, 107}, o método ELISA também pode ser aplicado para detecção de antígenos do *S. stercoralis* em amostras de fezes (coproantígenos), embora esses ensaios ainda estejam em fase de desenvolvimento¹⁰⁸. Outros testes sorológicos, como o Western-blot (WB), a imunofluorescência e o teste de aglutinação em partículas de gelatina, também podem ser utilizados no diagnóstico do *S. stercoralis*⁴⁹.

De um modo geral, os testes sorológicos têm um uso limitado, principalmente pela dificuldade na produção e padronização de um antígeno com capacidade de reprodutibilidade dos ensaios, pela ocorrência de reações cruzadas com outros helmintos e por não distinguirem resposta pregressa de infecção ativa, além de o custo ser elevado em relação aos métodos parasitológicos^{107,109,110}.

A detecção de IgG através do ELISA mostrou reatividade cruzada com outros helmintos^{105, 107, 111}, devido, principalmente, à utilização de antígenos não purificados. Porém alguns estudos demonstram maior especificidade do ELISA para detecção de IgE do que para IgG^{105, 109}, que é um marcador de infecção recente. A detecção de IgA anti-*S.*

stercoralis auxilia no diagnóstico da estrogiloidíase¹¹², principalmente nos indivíduos que não apresentam excreção das larvas¹¹³.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) para diagnóstico dos parasitos intestinais tem sido utilizada e apresenta especificidade e sensibilidade elevadas¹¹⁴⁻¹¹⁶, embora, assim como no diagnóstico parasitológico, também dependa da liberação das larvas nas fezes, o que nem sempre ocorre de maneira continuada. Além disso, é um método de alto custo, que depende de mão de obra especializada e requer infraestrutura apropriada, muitas vezes não facilmente disponível na maioria das áreas endêmicas e (ou) carentes de recursos públicos¹¹⁴⁻¹¹⁶.

A eosinofilia, na estrogiloidíase, é geralmente mais frequente em comparação com outras infecções parasitárias intestinais crônicas. Uma explicação plausível é o fato de que as fêmeas adultas se albergam no interior da submucosa e não no lúmen do intestino e, por conseguinte, a resposta eosinofílica pode ser maior. Nesse sentido, a eosinofilia ainda é considerada um marcador potencial para ser avaliado no rastreio de estrogiloidíase crônica, particularmente em indivíduos assintomáticos^{5,117-119}.

Apesar dos diversos métodos utilizados no diagnóstico da infecção por *S. stercoralis*, ainda não existe um padrão ouro. O diagnóstico precoce é fundamental para o início do tratamento e a terapia efetiva, evitando-se, assim, as formas mais graves da doença⁴⁹.

3.6 TRATAMENTO DA ESTRONGILOIDÍASE

O tratamento da estrogiloidíase era realizado com o tiabendazol. No entanto a frequência e a gravidade dos efeitos adversos causados por esse medicamento levaram à sua substituição pelo albendazol, embora esse último apresente uma baixa eficácia. Atualmente, a ivermectina vem sendo empregada com sucesso no tratamento da estrogiloidíase e indicada como o medicamento de escolha^{18, 62, 120}. A ivermectina, uma lactona macrocíclica derivada de avermectinas, é produzida pela bactéria *Streptomyces avermitilis*^{62, 121}, que induz a paralisia do parasita, provocando a morte através da ativação do glutamato nos canais de cloro. Numa comparação de dose única de ivermectina (200 microgramas por quilograma de peso corporal) por via oral com um regime de três dias de

albendazol (400 mg por via oral diariamente), as taxas de cura foram de 83% e 45%, respectivamente. Atualmente, a ivermectina por via oral uma dose recomendada de 200 microgramas por quilograma de peso corporal, repetida em dois dias consecutivos ou depois de 2 semanas. Em indivíduos que não têm tolerância por via oral, vias alternativas, como a administração subcutânea da droga, podem ser utilizadas ^{57, 62, 122, 123}.

O albendazol pertence ao grupo de medicamentos anti-helmínticos benzimidazóis, que foram originalmente desenvolvidos como fungicidas de plantas. O albendazol atua interferindo no sistema de microtúbulos do parasita, ocasionando alterações em seu nível de energia, incluindo esgotamento, o que o imobiliza e, posteriormente, o mata. A dose habitual de albendazol oral é de 400 mg duas vezes ao dia, durante três a sete dias. Em uma revisão sobre sua eficácia, foi demonstrada uma taxa de cura de 62,2% com uma dose diária de 400 mg ⁶².

O mebendazol, outro membro do grupo benzimidazóis, também atua localmente no lúmen do intestino humano, interferindo na formação da tubulina celular do intestino dos helmintos, por meio de ligação específica à tubulina, levando a alterações degenerativas ultraestruturais no intestino. Como resultado, a captação de glicose e as funções digestivas do helminto são interrompidas de tal forma, que ocorre um processo autolítico. No entanto, desde outubro de 2011, esse medicamento não está mais disponível nos Estados Unidos e não é indicado pela Organização Mundial de Saúde para o tratamento da estrogiloidíase, devido à sua baixa efetividade. Ao ser utilizado em doses de 100 mg duas vezes por dia, durante cinco dias, seguido por doses repetidas nas semanas 1, 3 e 4, o medicamento alcançou taxas de cura de 87% após 15 meses de tratamento ^{62, 123, 124}.

3.7 VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO DO TIPO 1 (HTLV-1)

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus detectado e isolado na espécie humana, descrito pela primeira vez por Poiesz et al.¹²⁵, após ter sido isolado de um indivíduo com linfoma cutâneo de células T. Pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, dentro do gênero *Deltaretrovirus* ¹²⁶⁻¹²⁸.

Dados epidemiológicos mostram que a infecção pelo HTLV tem ampla distribuição mundial, sendo o vírus endêmico em várias regiões do mundo: sul do Japão, Caribe,

África, América do Sul e ilhas da Melanésia^{25, 129}. O número exato de infectados no mundo não é conhecido; no entanto estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas, sendo a maioria pelo HTLV-1^{24, 130}. Na América do Sul, em países como Argentina, Brasil, Colômbia e Peru, pode-se observar uma prevalência de 2% de infecção para HTLV, tendo como bases estudos realizados com doadores de sangue¹³¹. A taxa de prevalência encontrada no Japão foi de 10%; na Jamaica e Trindade Tobago de 6%; e em Guiné-Bissau, Camarões e Benin de 5%^{24, 130}.

No Brasil, o vírus está presente em todos os estados onde foi pesquisado e, assim como no mundo, possui prevalências variadas. Estima-se que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas estejam infectadas^{26, 27}. Um estudo realizado com doadores de sangue em 27 capitais brasileiras demonstrou uma distribuição heterogênea, com uma variação de 0,4/1000 em Florianópolis (SC) a 10/1000 em São Luís (MA). As capitais dos estados com maior prevalência foram o Maranhão, Pará, Pernambuco e Bahia (6,7 a 10/1000), sendo a cidade de Salvador a de maior prevalência, apresentando uma taxa que varia de 1,35% a 1,80% de indivíduos infectados pelo HTLV-1^{26, 99, 132}. No estudo de Carneiro-Proietti et al.¹³³, foi encontrada uma prevalência média nos estados do Acre, Amazonas, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Minas Gerais, Paraíba, Rio de Janeiro e Tocantins: 3,4 a 6,6/1000. Os demais estados apresentam uma prevalência abaixo de 3,4/1000.

O HTLV-2 também se encontra presente entre populações indígenas brasileiras, tendo uma prevalência significativa. Prevalências mais altas de 13,7% a 17,5% foram encontradas em inquéritos epidemiológicos realizados com populações indígenas de Mato Grosso, Amazonas e Pará¹³⁴.

Sua morfologia é similar à de outros retrovírus. Possui uma forma esférica, com diâmetro de aproximadamente 80 a 100 nanômetros, constituindo-se de um envelope, um nucleocapsídeo e um nucleóide. Cada partícula viral é revestida por um envelope de natureza lipoproteica, proveniente da célula parasitada. As proteínas que compõem a superfície viral estão arranjadas de forma icosaédrica e são formadas pelas proteínas estruturais p15, p24 e p19, que são proteínas do nucleocapsídeo, do capsídeo e da matriz, respectivamente¹³⁵⁻¹³⁷. Possuem genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita dupla (com 9 quilobases), enzima viral denominada de transcriptase reversa, que lhe dá a capacidade de indução de infecções e doenças latentes crônicas por toda vida. Infectam células T maduras, geralmente CD4+ no caso do HTLV-I e células CD8+ no caso do HTLV-II^{129, 138}.

Contudo novos estudos demonstraram que além dos monócitos, células dendríticas e do sistema nervoso central, o HTLV-I pode infectar tanto células CD4+ como CD8+^{139,140}.

A transmissão do HTLV-I pode ocorrer através de três vias: a sexual, cuja eficiência é de 60%, quando transmitida de homem para mulher, e de 4% no sentido inverso; a sanguínea, através do compartilhamento de seringas, agulhas contaminadas e transfusão de sangue; e a que ocorre por via vertical, da mãe para o filho, principalmente pelo aleitamento materno^{31, 141}. Transmissões por transplantes de órgãos são descritas e estão associadas ao desenvolvimento de mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), com rápida progressão, possivelmente devido à imunossupressão a que estes indivíduos são submetidos^{24,142}.

A infecção pelo HTLV-1 não implica necessariamente o desenvolvimento de patologias associadas, pois, na maioria das vezes, os indivíduos infectados pelo HTLV-1 são assintomáticos e podem assim permanecer durante toda a vida, sem saber que são portadores do vírus, o que representa um fator de risco de transmissão não controlado. Os sinais e sintomas podem surgir após um longo período de infecção¹⁴², sendo que de 1 a 5% dos indivíduos sintomáticos podem desenvolver leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), ou ainda a HAM/TSP, caracterizada por um quadro sintomático de natureza inflamatória degenerativa¹⁴²⁻¹⁴⁴. A infecção pelo HTLV-1 pode também estar associada com várias outras síndromes clínicas, incluindo artropatia¹⁴⁵, uveíte¹⁴⁶, polimiosite¹⁴⁷, dermatite infecciosa¹⁴⁸, síndrome de Sjögren¹⁴⁹ e tireoidite¹⁵⁰. As manifestações neurológicas são as mais frequentes e se caracterizam pela paraparesia espástica com maior comprometimento dos músculos proximais dos membros inferiores¹⁴². A progressão geralmente é rápida, e Gotuzzo et al.¹⁵¹ relatam a incapacidade de deambulação em um período inferior a dois anos. Na ATLL, os sinais clínicos mais encontrados no exame físico são adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e lesões de pele¹⁵².

O HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, embora outros grupos celulares estejam envolvidos, tais como linfócitos T CD8+ e células NK. Além dessas células, outras são susceptíveis à infecção, como células epiteliais e dendríticas⁷⁹ e as células Th2¹⁵³.

O diagnóstico dessa infecção é baseado em triagem sorológica para anticorpos anti-HTLV-1/2, usando-se métodos imunoenzimáticos, eletroquimioluminescentes e de aglutinação. Os testes ELISA, por exemplo, são responsáveis pela triagem de ambos os

tipos de HTLV, porém sem capacidade de diferenciação do tipo, ao passo que os testes de aglutinação rastreiam apenas o HTLV-I¹⁵⁴. A confirmação e a diferenciação do tipo de HTLV podem ser feitas pelo método Western blot, imunofluorescência, radioimunoprecipitação ou ainda através da PCR^{142, 155, 156}.

Ainda não existe uma terapia eficaz para a cura da infecção pelo HTLV, sendo o tratamento paliativo de acordo com os sinais e sintomas, com terapêuticas específicas para cada tipo de complicação apresentada ¹⁵⁷. Como também, ainda não foi desenvolvida uma vacina com eficácia comprovada. A prevenção deve ser feita através de orientações sobre a forma de transmissão do vírus e do diagnóstico, seguido de aconselhamento dos indivíduos infectados, principalmente em áreas consideradas endêmicas, onde a transmissão ocorre silenciosamente²⁴.

3.8 COINFECÇÃO ENTRE *S. stercoralis* e HTLV-1

A associação entre *S. stercoralis* e HTLV-1 foi relatada pela primeira vez em Okinawa, no Japão¹⁵⁸. Desde então, diversos estudos têm demonstrado forte correlação entre *S. stercoralis* e o HTLV-1. A prevalência de infecção pelo helminto é 2,4 vezes maior em indivíduos portadores do HTLV-1¹⁹⁻²¹. Em Belém (PA), a taxa de prevalência de *S. stercoralis* é de 14,3% no HTLV-1 e de 11,1% no HTLV-2 ²². Chieffi et al.²³ demonstraram que, em um banco de sangue de São Paulo, 12,1% (11/91) dos doadores infectados pelo HTLV-1 estavam infectados com *S. stercoralis*. Em um estudo em Salvador, com um grupo de 150 doadores de sangue infectados com o vírus, foi demonstrado que 15,7% dos indivíduos estavam infectados com *S. stercoralis*¹⁷.

Salles et al.¹⁵⁹ afirmam que indivíduos coinfectados com HTLV-1 e *S. stercoralis* têm níveis diminuídos de IgE e de interleucinas, tais como IL-4, IL-5, IL-13, além de maior predisposição ao desenvolvimento de hiperinfecção e estrogiloidíase disseminada. Relatam ainda a possibilidade de a infecção por *S. stercoralis* influenciar o desenvolvimento de ATLL. Essa relação já foi proposta por Nakada et al.²⁰, Gabet et al.¹⁶⁰ e Satoh et al.¹⁶¹. No entanto, seu mecanismo não está elucidado. Eles sugerem que a infecção por *S. stercoralis* pode promover a proliferação clonal de células infectadas com HTLV-1, por meio da ativação do sistema IL-2 / IL-2R em indivíduos coinfectados,

podendo constituir-se como um cofator para o desenvolvimento de ATLL, uma doença linfoproliferativa agressiva que se desenvolve em aproximadamente 1 a 2% dos indivíduos soropositivos para HTLV-1, através da produção de citocinas tipo Th1, resultando no desequilíbrio da resposta imune e menor eficácia medicamentosa no tratamento da estrogiloidíase. Há relatos de que, em indivíduos com ATLL infectados com o helminto, haja uma maior sobrevida e melhor resposta ao tratamento quimioterápico, quando comparados àqueles que apresentam essa leucemia sem infecção por *S. stercoralis* ^{162,163}.

A infecção em indivíduos com HTLV-1, na maioria das vezes, estimula elevada produção de interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), os quais modulam negativamente a resposta celular do tipo Th2, e, conseqüentemente, levam à diminuição, especialmente, da produção de IL-4, IL-5 e IL-13, bem como de IgE ^{17, 164, 165}. Esses são os principais mecanismos de defesa dos hospedeiros no combate da estrogiloidíase. A IL-4 é uma citocina importante para a produção de células na medula óssea, a diferenciação e ativação dos basófilos e mastócitos. Tanto a IL-4 como a IL-13 estimulam a diferenciação de células B para produção de IgE, enquanto a IL-5 induz a proliferação e a ativação de células precursoras em eosinófilos¹⁶⁶.

Satoh et al.¹⁶¹, estudando indivíduos coinfectados pelo *S. stercoralis* e HTLV-1, observaram níveis mais reduzidos de IgE específica, aumento de IgG4, IFN- γ e de fator de transformação do crescimento beta 1 (TGF- β 1), associados a menor índice de cura e maior predisposição para a hiperinfecção^{11, 167}. Além de as células Th1, Th2 e Th17 estarem envolvidas na resposta imune celular e humoral, as células T regulatórias (Treg) são responsáveis pela modulação da resposta imune. As Treg (CD4+ e CD25+), expressando FOXP3+, produzem IL-10 e TGF- β , que atuam inibindo a produção de IL-5, uma citocina fundamental para a defesa do hospedeiro contra o *S. stercoralis* ^{164,167,168}.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Determinar a presença da infecção do *S. stercoralis* e da soroprevalência de anticorpos anti-*S. stercoralis* em indivíduos infectados com HTLV-1, atendidos no Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV/EBMSP) em Salvador, Bahia.

4.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico e socioeconômico da população em estudo.
- Realizar a pesquisa de anticorpos *anti-S. stercoralis* da classe IgG por meio do ELISA.
- Comparar o método de ELISA com os métodos parasitológicos para a detecção da infecção por *S. stercoralis*.

5. METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, transversal.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

5.2.1 Grupo 1

Indivíduos portadores do HTLV-1 residentes em Salvador, região metropolitana e interior da Bahia (n=161).

5.2.2 Grupo 2

Residentes do Assentamento Zumbi dos Palmares (AZP), localizado no município de Camamu, que fazem parte de uma única família (n=16).

Camamu é um município brasileiro do estado da Bahia. Sua população, estimada em 2013, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), era de 37.207 habitantes. O município é localizado na Costa do Dendê, litoral sul do estado da Bahia, às margens da rodovia BA-001.

A família em questão possui residência no AZP, antiga Fazenda Brahma, que está situada a 12 km de Camamu e é constituída por 250 pessoas distribuídas em 50 famílias. O AZP possui uma área total de 400 hectares, sendo 120 de plantação de cacau. A renda média familiar mensal, segundo Rodrigues e Rodrigues¹⁶⁹, é de R\$ 170,00 (Figura 1). De um modo geral, as casas são de madeira e não possuem rede de esgoto, energia elétrica, nem água tratada.

5.2.3 Caracterização das populações

Os indivíduos de ambos os grupos foram selecionados de modo não-probabilístico e atendidos no CHTLV/EBMSP, de janeiro de 2014 a dezembro de 2016, em que foi aplicado um questionário socioeconômico (Anexo A). O diagnóstico para HTLV-1 foi realizado por meio do ELISA e confirmado pelo WB.

Foi realizada busca ativa daqueles indivíduos pertencentes à família que não compareceram ao CHTLV/EBMSP. Todos os indivíduos acima de dezoito anos aceitaram participar do estudo, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Os menores de idade foram incluídos no estudo após assinatura do Termo de Assentimento Livre Esclarecido (Anexo C) pelos seus respectivos responsáveis.

Foram excluídos do estudo indivíduos que apresentavam outras morbidades, que também aumentavam o risco de hiperinfecção por *S. stercoralis*, como, por exemplo, LES, alcoolismo crônico, uso crônico de corticosteroides e outras infecções virais.

5.3 DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

Para o diagnóstico parasitológico da infecção por *S. Stercoralis*, os pacientes foram orientados sobre a coleta, a preservação e o transporte das amostras. O tempo entre a coleta e a realização do método para o diagnóstico variou de 1 a 3 horas. Foram realizados os métodos de sedimentação espontânea (SE), BM e CPA para cada amostra, conforme são descritos por Neves et al.¹⁷⁰. Para o grupo 1, foi utilizada uma amostra de fezes e, para o grupo 2, pelo menos três amostras, colhidas em dias alternados.

Para a CPA, foi utilizada placa de Petri (diâmetro de 9 cm e profundidade de 2,5 cm). No centro da placa, foram adicionados 5 mL de meio de cultivo estéril (1,5% de agar, 1% de extrato de bife, 1% de peptona e 5% de cloreto de sódio). Em seguida, cerca de 3 g de fezes foram semeadas no centro da placa. As placas foram seladas com fita adesiva, para evitar a saída das larvas filarioides¹⁷¹ e incubadas a 32°C por até sete dias, com observação diária da presença dos caminhos deixados pelas larvas¹³. As placas positivas para os caminhos foram lavadas com formalina a 10% para recuperação das

larvas, e a sua morfologia foi observada através da microscopia para confirmação do diagnóstico. As placas em que os caminhos não foram observados foram lavadas no sétimo dia de incubação, e o sobrenadante também observado através da microscopia.

5.4 DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO

5.4.1 Produção de antígeno

As amostras fecais de indivíduos hiperinfectados com *S. stercoralis* foram cultivadas em carvão animal e incubadas em estufa a 27° C durante cinco dias, para obtenção das larvas filarioides. Resumidamente, as amostras fecais frescas foram dissolvidas em água destilada e homogeneizadas; em seguida, foi adicionado o carvão animal granulado, numa proporção de fezes e carvão de 1:2. As larvas filarioides foram recuperadas do carvão, utilizando-se o método de Rugai¹⁷². Em seguida, as larvas foram lavadas três vezes com tampão fosfato salina a 0,15M, pH 7,2 (PBS) e centrifugadas duas vezes por 7 min a 4° C. Posteriormente, o sedimento com as larvas foi ressuspenso em 15 mL de hipoclorito de sódio a 0,25% e incubado em temperatura ambiente por 5 minutos. Após a incubação, as larvas foram lavadas por mais cinco vezes, como na etapa anterior e contadas em microscópio óptico; em seguida foi feita a adição dos inibidores de proteases (EDTA 5mM, fenil-metilsulfonil-fluoreto 1mM (PMSF, Sigma), TPCK/TLCK 0,05 mM, leupeptina 1 µg/mL) e foram estocados a -70° C. No momento da preparação do antígeno, as larvas foram descongeladas e sonicadas em ultrassom (Branson Sonifier Cell Disruptor) até total ruptura do tegumento. O material obtido foi centrifugado a 17,530 x g por 30 minutos a 4° C, e o sobrenadante foi estocado a -70° C, após dosagem do seu conteúdo proteico pelo método de Lowry et al.¹⁷³.

5.4.2 ELISA para detecção de anticorpos IgG anti-*S. Stercoralis*

Para realização do ELISA, as placas de microtitulação (placas de 96 poços, *Corning Inc. Coastar polystyrene EIA/RIA plates*) foram sensibilizadas adicionando-se a cada poço 100 µL do antígeno bruto de *S. stercoralis* (obtido segundo o item 5.4.1) numa concentração de 10 µg/mL, diluído em tampão carbonato bicarbonato 0,06 M, pH 9,6, conforme estabelecido em experimentos realizados anteriormente em nosso grupo ¹⁷⁴. Em

seguida, as placas foram incubadas *overnight* (18 horas) a 4°C e, após lavagem com o tampão fosfato salino - *PBS-Tween* 0,05%, foram bloqueadas com 100 µL de PBS, 8% p/v de leite desnatado (tampão de bloqueio). As placas foram incubadas em câmara úmida durante uma hora a 37°C e, em seguida, lavadas três vezes com *PBS-Tween* 0,05%. Um volume de 100 µL de cada amostra de soro diluído de 1:100, em tampão de bloqueio, foi aplicado aos poços – em duplicata – e as placas foram incubadas por mais uma hora a 37°C e lavadas como na etapa anterior. Em seguida, 100µL do conjugado anti-IgG ligado à peroxidase, diluído de 1:4000 em tampão de bloqueio, foi adicionado em cada poço. Após incubação e lavagem, como foi descrito anteriormente, a reação foi revelada com a adição de 100µL do substrato (100 µL de tampão citrato-fosfato a 0,051 M, pH 5,0, com p-fenilenodiamina a 0,0037 M e água oxigenada 30 volumes a 0,04%). Após um período de 20 minutos de incubação, ao abrigo da luz, a reação foi interrompida com 20 µL de ácido sulfúrico a 8 N, por poço. A leitura das densidades ópticas foi realizada em espectrofotômetro, utilizando-se o filtro de 450 nm (Awareness Technology Inc, USA).

5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram armazenados de acordo com suas variáveis, utilizando-se o programa *Excel* 2010 (*Microsoft Corporation*, Estados Unidos da América). Para a análise estatística, foi utilizado o *IBM SPSS software* (versão 19.0 para Windows, Estados Unidos da América). Variáveis contínuas foram expressas como média (desvio padrão). Variáveis categóricas foram expressas em percentual. Para testar a suposição de normalidade dos dados, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre as médias foram avaliadas usando-se o teste t não pareado para comparar dois grupos, ou ANOVA para comparar três ou mais grupos. O teste exato de Fisher foi usado para comparar proporções. Os testes foram bicaudais, e a significância estatística foi estabelecida para o intervalo de confiança de 95%. O coeficiente Kappa foi utilizado para avaliar a concordância dos métodos de ELISA para detecção de IgG anti-*S. stercoralis* com o exame parasitológico. A interpretação da concordância entre os métodos foi feita a partir dos valores de Kappa, de acordo com Landis e Koch¹⁷⁵.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo obedeceu às recomendações da Resolução CNS 466 de 12 de dezembro de 2012 para o desenvolvimento de pesquisa com seres humanos. Como já foi destacado, todos os participantes foram informados sobre o estudo, e aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B). Para os menores de idade, seus respectivos responsáveis assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALC) (Anexo C). Este estudo está inserido dentro do projeto intitulado “Desenvolvimento e implantação de métodos parasitológicos e imunológicos para o diagnóstico da estrogiloidíase”, que foi submetido ao Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Registro CEP nº 102/2006, sendo aprovado; foi financiado pelo Ministério da Saúde/FAPESB, termo de Outorga SUS0012/2014 (Anexo D).

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E SOCIOECONÔMICAS DOS GRUPOS AVALIADOS

Dos 161 indivíduos positivos para HTLV-1 atendidos no CHTLV/EBMSP (grupo 1), 31,7% (51/161) eram do sexo masculino e 68,3% (110/161) do sexo feminino, não havendo diferenças estatísticas significativas quanto ao número de indivíduos com relação ao sexo ($p=0,543$). A média de idade total foi de $47,6 \pm 15,1$ anos, variando de 15 a 92 anos ($50,8 \pm 15,09$) para o sexo masculino ($n=51$) e $46,1 \pm 15,1$ anos para o sexo feminino ($n = 110$) (Tabelas 1 e 2).

Dos 16 indivíduos pertencentes ao grupo 2, 56,3% (9/16) eram do sexo masculino e 43,7% (7/16) do sexo feminino, não havendo diferenças estatísticas com relação ao sexo ($p=0,658$). A média de idade foi de $19,0 \pm 16,8$, variando de 01 a 64 anos, sendo $16,6 \pm 13,6$ anos do sexo masculino ($n=9$) e $24,3 \pm 22,1$ do sexo feminino ($n=7$), conforme se apresenta nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Características demográficas dos indivíduos infectados com HTLV-1, Grupo 1 ($n=161$) e Grupo 2 ($n=16$), conforme o sexo.

Grupos de indivíduos	Sexo			Média de idade \pm SD (anos)	Variação de idade
	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)		
CHTLV/EBMSP	51 (31,7%)	110 (68,3%)	161 (100%)	$47,6 \pm 15,1$	15 ~ 92
Família	9 (56,3%)	7 (43,7%)	16 (100%)	$19,0 \pm 16,8$	01 ~ 64

Fonte: autoria própria.

No grupo 1, 71,4% (115/161) dos indivíduos eram provenientes do município de Salvador e 5,0% (8/161) da Região Metropolitana. Os demais, 23,6% (38/161), eram de outras cidades do interior da Bahia. Quanto ao grau de escolaridade, à renda mensal e a aspectos sanitários, não foram evidenciadas diferenças estatísticas significativas em ambos os sexos ($p>0,05$), com exceção da presença de pia dentro do banheiro para higienização das mãos ($p=0,043$). A maioria dos indivíduos pertencentes a esse grupo afirmou ter acesso às seguintes condições: água encanada, consumo de água filtrada ou mineral, coleta diária de lixo, rede de esgoto, ruas pavimentadas e banheiro com pia para higienização das mãos.

No grupo 2, todos os indivíduos eram provenientes da Baía de Camamu. Quanto ao grau de escolaridade e à renda mensal, os integrantes informaram: ter abandonado ou estar cursando entre a 5ª e a 8ª série do Ensino Fundamental, e receberem cerca de até meio salário mínimo mensal. A análise dos aspectos sanitários demonstrou que 100% dos

participantes não dispunham de água encanada, rede de esgoto, fossa séptica, ruas pavimentadas e banheiro. Houve ainda referência a beber água não filtrada, ter o hábito de andar descalço e ainda utilizar a queima como destino final para o lixo (Tabela 2).

Tabela 2– Características demográficas e socioeconômicas dos indivíduos infectados com HTLV-1, Grupo 1 (n=161) e Grupo 2 (n=16), conforme o sexo.

	Indivíduos							
	Grupo 1				Grupo 2			
	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n(%)	p valor	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total (%)	P valor
- Idade (anos)								
<12	-	-	-		5 (56,6%)	3 (42,9%)	8 (50,0%)	
13-20	5 (3,9%)	3 (2,7%)	5 (3,1%)		1 (11,1%)	2 (28,6%)	3 (18,8%)	
21-30	4 (7,8%)	13 (11,8%)	17 (10,6%)		2 (22,2%)	-	2 (12,5%)	
31-40	7 (13,7%)	28 (25,5%)	35 (21,7%)	0,543	-	1 (14,3%)	1 (6,3%)	0,658
41-50	12 (23,5%)	20 (18,2%)	32 (19,9%)		1 (11,1%)	-	1 (6,3%)	
51-60	13 (25,5%)	23 (20,9%)	36 (22,4%)		-	-	-	
> 61	13 (25,5%)	23 (20,9%)	36 (22,4%)		-	1 (14,3%)	1 (6,3%)	
- Município de residência								
Salvador	38 (74,5%)	77 (70,0%)	115 (71,4%)		-	-	-	
Região Metropolitana	3 (5,9%)	5 (4,5%)	8 (5,0%)	0,757	-	-	-	-
Outras cidades	10 (19,6%)	28 (25,5%)	38 (23,6%)		-	-	-	
Baía de Camamu	-	-	-		9 (100%)	7 (100%)	16 (100%)	-
- Grau de escolaridade								
Nenhum	3 (5,9%)	9 (8,2%)	12 (7,5%)		1 (11,1%)	1 (14,3%)	2 (12,5%)	
1ª a 4ª série	11 (21,6%)	21 (1,9%)	32 (19,9%)		3 (33,3%)	-	3 (18,8%)	
5ª a 8ª série	11 (21,6%)	15 (13,6%)	26 (16,1%)		5 (55,6%)	6 (85,7%)	11 (68,8%)	0,255
2º grau incompleto	9 (17,6%)	18 (16,4%)	27 (16,8%)	0,583	-	-	-	
2º grau completo	15 (29,4%)	35 (31,8%)	50 (31,1%)		-	-	-	
Superior	2 (3,9%)	12 (10,9%)	14 (8,7%)		-	-	-	
- Renda familiar mensal								
Até ½ salário mínimo	-	-	-		9 (100%)	7 (100%)	16 (100%)	
< 1 salário mínimo	23 (45,1%)	74 (67,3%)	97 (60,2%)		-	-	-	
2 salários mínimos	15 (29,4%)	18 (16,4%)	33 (20,5%)		-	-	-	
3 salários mínimos	9 (17,6%)	14 (12,7%)	23 (14,3%)	0,109	-	-	-	-
4 salários mínimos	2 (3,9%)	2 (1,8%)	4 (2,5%)		-	-	-	
> 4 salários mínimos	2 (3,9%)	2 (1,8%)	4 (2,5%)		-	-	-	
- Aspectos sanitários								
Água encanada (sim)	49 (96,1%)	99 (90,8%)	149 (95,5%)	0,756	-	-	-	-
Consumo de água filtrada (sim) ¹	29 (56,9%)	68 (61,8%)	97 (60,2%)	0,658	-	-	-	-
Possui rede de esgoto (sim)	44 (86,3%)	92 (83,6%)	136 (84,5%)	0,755	-	-	-	-
Possui fossa séptica (sim)	31 (60,8%)	56 (50,9%)	87 (54,0%)	0,145	-	-	-	-
Ruas são pavimentadas (sim)	47 (92,2%)	92 (83,6%)	139 (86,3%)	0,143	-	-	-	-
Possui banheiro em casa (sim) ²	50 (98,0%)	106 (96,4%)	156 (96,9%)	0,492	-	-	-	-
Possui pia no banheiro (sim)	50 (98,0%)	98 (89,1%)	148 (91,9%)	0,043	-	-	-	-
Coleta de lixo diariamente (sim) ³	34 (66,7%)	66 (60,0%)	100 (62,1%)	0,262	-	-	-	-
Anda descalço (sim)	-	-	-	-	9 (100%)	7 (100%)	16 (100%)	-
Total	51 (100%)	110 (100%)	161 (100%)	-	9 (100%)	7 (100%)	16 (100%)	-

¹ O consumo de água mineral foi considerado como de água filtrada

² Com sanitário

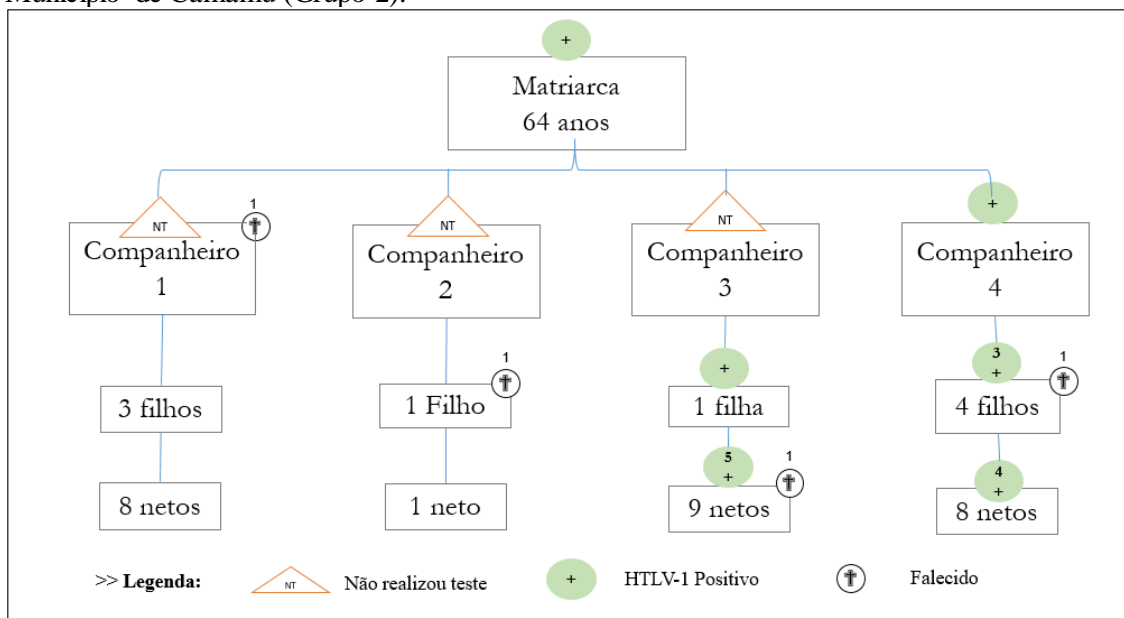
³ Destino do lixo usado pela família: lixo queimado

Fonte: autoria própria.

A primeira abordagem da família ocorreu quando um de seus integrantes, orientado por seu médico, procurou o serviço do CHTLV/EBMSP em busca de tratamento para infecção causada pelo HTLV. Em entrevista, a paciente relatou ser parte de uma família com um grande número de membros também portadores do HTLV-1. A possibilidade de vários membros estarem infectados pelo *S. stercoralis* levou à busca ativa dos casos e à visita domiciliar. A família estudada, morando na mesma residência, era composta por 16 membros, dos quais 14 apresentavam sorologia positiva para o HTLV-1 e dois, sorologias negativas. A primeira geração era formada por nove filhos, resultantes de quatro casamentos (Figura 2).

Atualmente, vivem na mesma residência, a matriarca (HTLV-1 positivo) com seu quarto companheiro (HTLV-1 positivo), três filhos (uma filha do terceiro casamento e dois filhos do quarto casamento). Ainda vivem nessa residência o cônjuge de sua filha (HTLV-1 negativo) e dez netos. Desses, um, do terceiro casamento, possui sorologia negativa para HTLV-1, e os demais, cinco do terceiro casamento e quatro do quarto casamento, possuem sorologia positiva (Figura 2).

Figura 1 – Árvore genealógica da família residente no assentamento Zumbi dos Palmares no Município de Camamu (Grupo 2).



Fonte: autoria própria.

A família em questão mora em uma casa de madeira, sem estrutura e sem nenhum dos itens dos aspectos sanitários supracitados na Tabela 2 (Figura 2, 3 e 4).

Figura 2 – Fotografia do assentamento Zumbi dos Palmares no Município de Camamu (BA).



Fonte: autoria própria.

Figura 3 – Fotografia que revela o tipo de moradia da família em Zumbi dos Palmares, Baía de Camamu



Fonte: autoria própria.

Figura 4 – Fotografia que revela do tipo de moradia da família em Zumbi dos Palmares, Baía de Camamu



Fonte: autoria própria.

6.2 FREQUÊNCIA DA INFECÇÃO POR *S. stercoralis* E OUTRAS PARASITOSES INTESTINAIS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

O diagnóstico parasitológico realizado nos participantes do grupo 1 demonstrou uma frequência 1,9% (03/161) da infecção pelo *S. stercoralis*, enquanto o dos participantes do grupo 2 foi de 18,8% (03/16). Outros enteroparasitos também foram encontrados (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequência de parasitos intestinais em indivíduos HTLV-1 pertencentes ao Grupo 1 (n = 161) e Grupo 2 (n=16)

Parasito	Nº de amostras positivas	
	CHTLV/EBMSP (n = 161)	Família (n=16)
Helmintos		
Ancilostomídeos	3 (1,9%)	3 (18,8%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3 (1,9%)	9 (56,3%)
<i>Enterobius vermicularis</i>	-	5 (31,3%)
<i>Strongyloides stercoralis</i> *	3 (1,9%)	3 (18,8%)
<i>Schistosoma mansoni</i>	1 (0,6%)	-

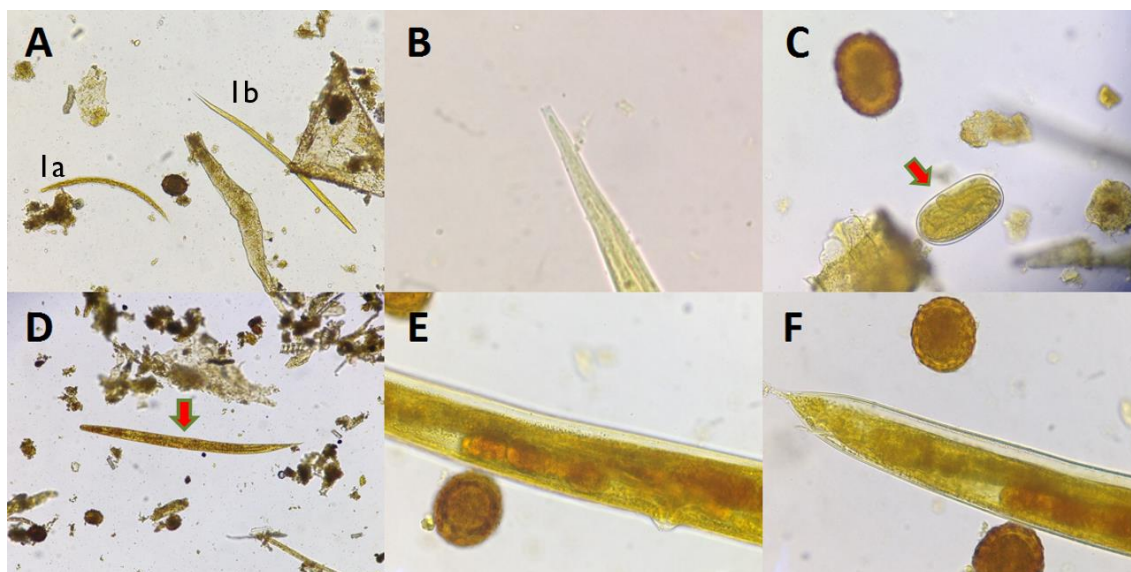
<i>Trichuris trichiura</i>	1 (0,6%)	10 (62,5%)
Protozoários		
<i>Chilomastix mesnili</i> ¹	-	1 (6,3%)
<i>Entamoeba coli</i> ¹	7 (4,3%)	6 (37,5%)
<i>Entamoeba histolytica/ dispar</i>	1 (0,6%)	-
<i>Endolimax nana</i> ¹	14 (8,7%)	6 (37,5%)
<i>Giardia lamblia</i>	-	6 (37,5%)
<i>Iodamoeba butschlii</i>	2 (1,2%)	-

¹ Não patogênicas.

Fonte: o autor.

Dos participantes do grupo 1, 15,5% (25/161) estavam infectados por enteroparasitos, sendo 12,4% (20/161) monoparasitados e 3,1% (05/161) poliparasitados. No grupo 2, havia 87,5% (14/16) dos indivíduos infectados, 68,8% (11/16) poliparasitados, 18,8% (3/16) monoparasitados e 12,5% (2/16) indivíduos negativos. Observou-se que todos os indivíduos (três) infectados com *S. stercoralis* do grupo 2 apresentaram hiperinfecção com presença larvas rabditoídes, filarioides, machos e fêmeas de vida livre, fêmea partenogenética e ovos (Figura 5).

Figura 5 – Formas evolutivas do *S. stercoralis* encontradas nos exames parasitológicos realizados nos participantes do grupo 2: Larva rabditoide (1a), larva filarioide (1b) (A), Cauda de larva filarioide(B), Ovo (C) e Fêmea de vida livre (D, E, F).



Fonte: autoria própria.

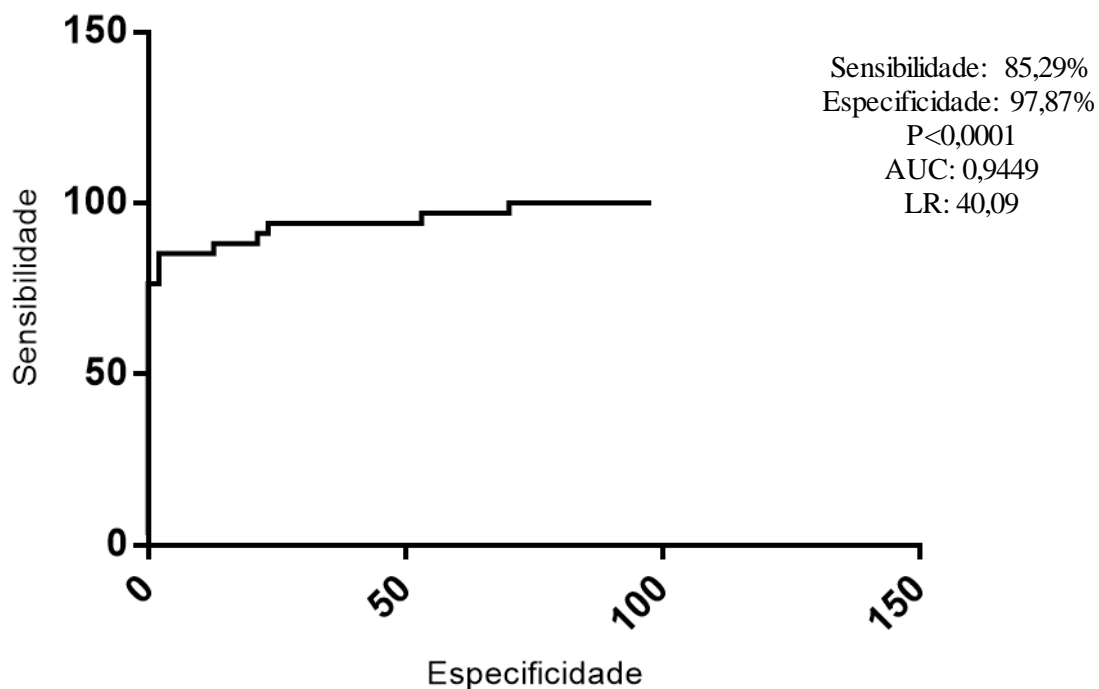
6.3 DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*S. stercoralis* POR MEIO DO ELISA

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

Para estabelecer a sensibilidade e a especificidade do ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis*, foram testados 81 soros. Desse quantitativo, 34 foram provenientes de indivíduos infectados com *S. stercoralis*, 24 controles negativos e 23 de indivíduos monoparasitados com outros helmintos intestinais. A sensibilidade do ELISA foi de 85,29% (42/47) para detecção de IgG e especificidade de 97,87% (23/24). A Figura 6 mostra os valores da sensibilidade e da especificidade através da curva ROC.

Apenas um soro de paciente infectado com *Schistosoma mansoni* (4,3% 01/23) apresentou reação cruzada (Figura 7).

Figura 6 – Curva ROC indicando o melhor ponto da reação (*cut-off*), sensibilidade (Se), especificidade (Esp), área sob a curva ROC (AUC) e razão de verossimilhança (LR) para detecção de IgG anti-*Strongyloides stercoralis* em amostras de soro.

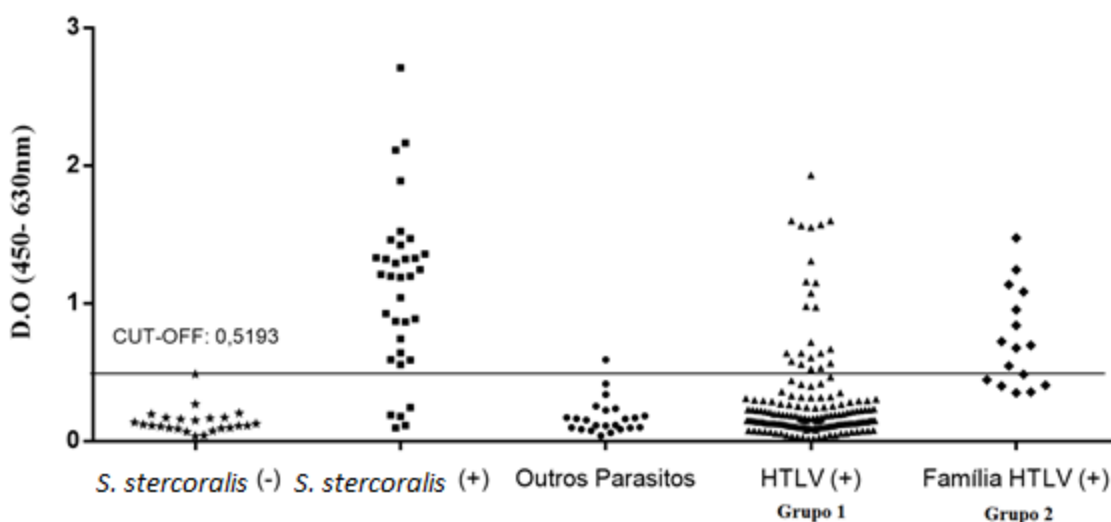


Fonte: autoria própria.

6.3.2 Frequência de IgG anti-*S. stercoralis*

A frequência de anticorpos IgG anti-*S. stercoralis*, no grupo 1, foi de 14,3% (23/161) e, no grupo 2, de 62,5% (10/16). Os dois indivíduos do grupo 2 que não eram portadores do HTLV-1 apresentaram sorologia negativa para o *S. stercoralis* (Figura 7).

Figura 7 – ELISA para detecção de níveis séricos de IgG anti- *S. stercoralis* em soros de indivíduos atendidos no CHTLV/EBMSP e na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia: 24 indivíduos sem infecção por *S. stercoralis* (★); 34 de indivíduos infectados com *S. stercoralis* (■); 23 de indivíduos com outras parasitoses intestinais (●); 24 de indivíduos adultos saudáveis (▲); 161 de indivíduos HTLV positivos(▼); 16 de indivíduos de uma família HTLV positiva(◆)



Fonte: autoria própria.

A Tabela 4 demonstra que 1,9% (3/161) indivíduos do grupo 1 tiveram resultado parasitológico e anticorpos IgG positivos para o *S. stercoralis*. Um total de 20 (12,4%) indivíduos apresentou pesquisa de anticorpos IgG positivo e parasitológico negativo. Foram negativos em ambos os testes 85,7% (138/161) dos indivíduos. O índice de concordância entre os métodos parasitológicos e a detecção de anticorpos IgG específicos, nos indivíduos do grupo 1, foi razoável (K= 0,205). Para os indivíduos integrantes do grupo 2, 18,8% (3/16) foram positivos no parasitológico e negativos na pesquisa de anticorpos IgG e 37,6% (6/16) foram negativos em ambos os testes. O índice de

concordância entre os métodos parasitológicos e a detecção de anticorpos IgG específicos nos indivíduos do grupo 2 também foi considerado razoável ($K= 0,243$).

Tabela 4 – Comparação do ELISA com os métodos parasitológicos para detecção da infecção por *S. stercoralis* em indivíduos infectados pelo HTLV-1

		Métodos parasitológicos					
		GRUPO 1 ¹			GRUPO 2 ²		
		Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Total
ELISA	Positivo	3	20	23	3	7	10
	Negativo	0	138	117	0	6	6
	Total	3	158	161	3	13	16

¹ Índice Kappa (K): 0,205 p<0,001

² K: 0,243 p<0,137

Fonte: autoria própria.

7. DISCUSSÃO

As parasitoses intestinais continuam sendo um grave problema de saúde pública, principalmente nos países subdesenvolvidos, onde a falta de investimentos em educação e saneamento básico leva a um alto grau de contaminação e disseminação das enteroparasitoses¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

A aquisição dessas helmintíases e protozooses ocorre, predominantemente, pela via fecal-oral, comumente pela ingestão de água ou alimentos contaminados, pelo contato pessoa a pessoa, ou indiretamente, por contato com objetos ou superfícies contaminadas¹⁷⁹⁻¹⁸². As evidências apresentadas pelos grupos, principalmente pelo grupo 2 deste estudo, ratificam essas formas de infecção.

A transmissão dos enteroparasitos por via fecal-oral pode ocorrer pela ingestão de água e (ou) alimentos contaminados com as formas infectantes dos parasitos, principalmente aqueles consumidos crus, como os vegetais e carnes, bem como pela higienização incorreta das mãos, que são levadas à boca. Outras formas de aquisição incluem andar descalço, ter contato direto com solo e com conteúdos subungueais contaminados, principalmente para os ancilostomídeos e *S. stercoralis*, cuja principal forma de infecção é a penetração das larvas L3 na pele. De um modo geral, diversos estudos são unânimes quanto às evidências dos fatores de risco preponderantes para as parasitoses: as condições socioeconômicas e ambientais em que o indivíduo vive, ressaltando as condições de moradia, abastecimento de água, destino do esgoto, lixo e renda salarial; as más condições de higiene pessoal, principalmente a limpeza das mãos, haja vista que a transmissão fecal-oral é a mais frequente ¹⁸³⁻¹⁸⁶.

O diagnóstico laboratorial das parasitoses é feito por meio de exames parasitológicos de fezes e sorologias específicas¹⁸⁷. Porém, por apresentarem sinais e sintomas semelhantes aos outras doenças comuns, não são solicitados pelos profissionais de saúde. Como consequência disso, o diagnóstico clínico pode se dar de forma tardia ou até mesmo errada, causando falhas no tratamento, ou descoberta já em fase crônica da doença com complicações passíveis já instaladas.

Os resultados deste trabalho demonstraram que os indivíduos do grupo 1, apesar de apresentarem condições socioeconômicas baixas, habitam em áreas cuja condições sanitárias são relativamente satisfatórias e, conseqüentemente, apresentaram menor frequência de infecções parasitárias (15,5%). Alguns aspectos sanitários, como abastecimento de água encanada (95,5%) e rede de esgoto (84,5%), encontrados neste

estudo, são superiores à média nacional brasileira apontada pela Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2015: o acesso à água encanada foi de 85,4% e à rede de esgoto 65,3%. Por outro lado, no grupo 2, constituído de indivíduos que habitam áreas com precárias condições sanitárias e possuem baixas condições socioeconômicas, a maioria dos indivíduos estava infectada (87,5%) e poliparasitada (68,8%). Vários estudos têm demonstrado que as precárias condições de vida de uma população – não acesso a saneamento básico, à educação sanitária e à escolaridade – são os principais fatores determinantes para a aquisição de infecções parasitárias intestinais, ainda predominante nas zonas rurais e em áreas urbanas das periferias e favelas^{181, 184, 188, 189}. Alia-se a isso a baixa renda familiar, como foi mostrado neste estudo. Nesse sentido, constitui-se, assim, uma tríade epidemiológica das doenças parasitárias – a relação entre as condições do hospedeiro, o parasito e o ambiente – o que leva ao estabelecimento de uma infecção^{190, 191}. Mesmo em zona urbana, na falta de investimentos de saneamento básico, a frequência das parasitoses é bastante elevada (76%)¹⁹².

Estudos de Andrade et al.¹⁹³ e Souza et al.¹⁸⁶ demonstraram que as condições do sistema imune do hospedeiro são agravantes da infecção por *S. stercoralis*, podendo levar à hiperinfecção e à disseminação. Geralmente, a estrogiloidíase cursa de modo assintomático ou oligossintomático, o que dificulta o diagnóstico. Porém os quadros graves que ocorrem na presença de uma carga parasitária elevada são de diagnóstico mais fácil, embora de difícil tratamento.

A associação das principais formas de transmissão e os fatores de risco para a aquisição das parasitoses ratifica a necessidade de alertar as populações deste estudo para a atenção aos cuidados com a saúde, a higiene pessoal, do ambiente e dos alimentos antes das refeições, a importância do uso de calçados para reduzir a exposição, principalmente em áreas rurais ou sem saneamento básico. É importante enfatizar, ainda, a adequada deposição de dejetos e o tratamento da água para consumo, como estratégias contra a disseminação desses parasitas e prevenção e controle das doenças^{181, 188}. Apesar de as dificuldades serem incorporadas à rotina da população do grupo 2, essas práticas são fundamentais para evitar a infecção, reinfecção, hiperinfecção e disseminação da estrogiloidíase.

A associação entre *S. stercoralis* e HTLV-1 foi relatada pela primeira vez em Okinawa, no Japão¹⁵⁸. Desde então, vários estudos têm demonstrado uma forte associação entre infecção por *S. stercoralis* e pelo HTLV-1. A prevalência de infecção pelo *S. stercoralis* é maior em indivíduos infectados pelo vírus em torno de 2,4 vezes do que em indivíduos não infectados¹⁹⁻²¹. No presente estudo, a frequência da infecção por *S. stercoralis* em indivíduos do grupo 1 foi de 1,9%, enquanto nos do grupo 2 e foi de 18,8%. Essas diferenças se devem aos diferentes perfis das populações incluídas no estudo. Apesar de ambos os grupos viverem com uma renda familiar baixa, o acesso ao saneamento básico e o acompanhamento médico sistemático dos indivíduos do grupo 1 possibilitou um índice baixo da infecção nesse grupo. Por outro lado, a elevada frequência da infecção por *S. stercoralis* no grupo 2 corrobora os dados da literatura e é resultado da constante exposição à infecção por enteroparasitos e precárias condições sanitárias, comuns na maioria das áreas rurais de nosso país. Além da baixa condição econômica, a falta de acompanhamento médico e de orientações para prevenção das infecções parasitárias, o poliparasitismo pode também acentuar a desnutrição e, conseqüentemente, a ausência de uma resposta imune eficiente no combate às infecções. Furtado et al.²² demonstraram, em Belém (PA), uma taxa de prevalência da infecção por *S. stercoralis* de 14,3% em portadores HTLV-1 e 11,1% em HTLV-2, com dois casos de hiperinfecção. Chieffi et al.²³, acompanhando indivíduos em um banco de sangue de São Paulo, encontraram uma prevalência de infecção por *S. stercoralis* de 12,1% (11/91) em doadores infectados pelo vírus. Carvalho e Porto¹⁷, estudando a frequência de *Strongyloides stercoralis* em um banco de sangue de Salvador (BA), demonstraram que, de 150 indivíduos infectados pelo vírus HTLV-1, 15,7% estavam infectados com *S. stercoralis*.

A coinfeção com *S. stercoralis* e HTLV-1 pode levar a alterações na resposta imune, por vezes independentes de outros fatores. A produção exacerbada de IFN- γ e TNF- α durante a infecção pelo HTLV-1 modula os mecanismos de defesa contra os helmintos, levando à hiperinfecção e à disseminação do *S. stercoralis*. Neste estudo, dentre os indivíduos do grupo 2 portadores de HTLV, três estavam infectados com *S. Stercoralis*, com presença de larvas nas formas rãbitoides, filarioides, fêmeas e machos de vida livre e até mesmo ovos. Provavelmente, esses indivíduos coinfectados e com hiperinfecção por *S. stercoralis* tinham uma resposta imune protetora contra os helmintos suprimida, diferentemente daqueles coinfectados que controlaram a infecção por *S. stercoralis*. Salles et al.¹⁵⁹ afirmam que a produção exagerada de IFN- γ durante a infecção pelo HTLV-1

diminui os mecanismos de defesa contra a estrogiloidíase, e pode ser um fator para o desenvolvimento do ATLL. Outros estudos, como o de Gabet et al.^{160, 194}, também sugerem que a infecção por *S. stercoralis* predispõe a proliferação oligoclonal das células infectadas pelo HTLV-I em portadores assintomáticos, contribuindo para o desenvolvimento de ATLL por meio da produção exacerbada das citocinas pela resposta Th1.

Para os indivíduos de ambos os grupos, o índice de concordância entre o exame parasitológico e a detecção de anticorpos foi razoável ($k=0,205$, grupo 1 e $k=243$, grupo 2). O grupo 1 teve apenas uma amostra de fezes analisada, enquanto o grupo 2 teve três amostras de fezes. A baixa carga parasitária e o número de amostras analisadas podem ter contribuído para os valores desses diagnósticos parasitológicos. Ademais, a frequência de anticorpos IgG pode não refletir uma infecção presente, e sim a exposição prévia ao parasito, uma vez que os títulos de IgG são detectados a partir de duas semanas pós-infecção, com um pico em torno da sexta semana, que pode persistir por até 20 semanas, além de reações cruzadas com outros helmintos¹¹⁴. Em indivíduos imunocomprometidos, Chaturvedi et al.¹⁹⁵ relatam uma frequência de IgG anti-*S. stercoralis* em portadores do HTLV de 12,7%, embora não tivesse realizado nenhum teste parasitológico. Souza et al.⁵⁵ demonstraram a soroprevalência de 16,0% e parasitológico (com única amostra de fezes) de 1,3% em indivíduos com lúpus eritematosos. Silva et al.¹⁹⁶, em indivíduos alcoólicos, detectaram uma frequência de IgG anti-*S. stercoralis* de 22,0% e parasitológico de 23,5%, com índice de concordância elevada ($k=0,786$). Os diferentes resultados podem ser explicados pelas características da infecção nas diversas populações estudadas, devido aos fatores que contribuem para a sensibilidade dos métodos parasitológicos e imunológicos, além de sua especificidade.

8. CONCLUSÃO

A frequência da infecção por *S. stercoralis* no grupo 1 foi de 1,9%, similar à de outras enteroparasitoses. Um total de 15,5% indivíduos estavam infectados, sendo 12,4% monoparasitados e 3,1% poliparasitados. Provavelmente, isso se deve ao fato de os indivíduos virem recebendo acompanhamento médico e de a maioria viver em áreas onde as condições sanitárias são relativamente satisfatórias. Já no grupo 2, a frequência foi de 18,8%, semelhante à outros estudos. Um total de 87,5% estava infectado, sendo 68,8% poliparasitados e 18,8% monoparasitados, e 6,3% com exames parasitológicos negativos.

A soroprevalência de IgG anti-*S. stercoralis*, no grupo 1, foi de 14,3%, 7 vezes maior do que a presença de larvas diagnosticadas nos métodos parasitológicos de fezes (1,9%) ($p < 0,05$). Já no grupo 2, a frequência desse anticorpo foi de 62,5 %, 5 vezes maior do que a presença das larvas diagnosticadas através dos métodos parasitológicos (18,8%), embora esse achado não signifique um processo de infecção ativa.

O perfil da população do grupo 1 demonstrou que a maioria vive com renda média de até um salário mínimo por pessoa e possui ensino médio completo. Entretanto, os integrantes do grupo 2 vivem com renda média de até meio salário por pessoa, possuem baixa escolaridade e não têm acesso a saneamento básico.

Neste estudo, foi identificado que os indivíduos do grupo 2 estavam hiperinfectados por *S. stercoralis* com presença larvas rabiditoides, filarioides, fêmeas e machos de vida livre e também ovos e fêmeas partenogênicas, sendo o primeiro caso, de nosso conhecimento, em que foi possível visualizar essas formas em três indivíduos de uma mesma família.

Ao longo do atendimento dos pacientes, foi identificado um indivíduo infectado com *S. Stercoralis*, diagnosticado através do sumário de urina, originando um estudo de caso, publicado no *Journal of Parasitology* (Apêndice B), em 2018.

REFERÊNCIAS

1. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006 May; 367(9521): 1521-32.
2. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *Int J Parasitol*. 2007 Dec; 35(8): 457-64.
3. Krolewiecki AJ, Lammie P, Jacobson J, Gabrielli AF, Levecke B, Socias E, et al. A Public health response against *Strongyloides stercoralis*: time to look at soil-transmitted helminthiasis in full. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 May; 7(5):e2165.
4. Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*. 2017 Mar; 144(3): 263-73.
5. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J, et al. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(1): e2002, 2013.
6. Pires ML, Dreyer G. Revendo a importância do *Strongyloides stercoralis*. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo*. 1993 July-Ago; 48(4): 175-82.
7. Fardet L, Génereau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J, et al. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect*. 2007 Mar; 54(1): 18-27.
8. Devi U, Borkakoty B, Mahanta J. Strongyloidiasis in Assam, India: a community-based study. *Trop Parasitol*. 2011 Jan; 1(1): 30-2.
9. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 July; 7(7):e2288.
10. Hays R, Esterman A, Giacomini P, Loukas A, McDermott R. Does *Strongyloides stercoralis* infection protect against type 2 diabetes in humans? Evidence from Australian aboriginal adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Mar; 107(3): 355-61.
11. Bona S, Basso RMC. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* associada ao uso crônico de corticosteroide. *Rev bras anal clin*. 2008; 40(04): 247-50, 2008.
12. Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology*. 2011 Sept; 138(11): 1331-40.
13. Inês E, Souza JN, Santos RC, Souza ES, Santos FL, Silva ML, et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. *Acta Tropica*. 2011 Dec; 120(3): 206-10.
14. Santos LP, Santos FLN, Soares NM. Prevalência de parasitoses intestinais em indivíduos atendidos no hospital universitário professor Edgar Santos, Salvador – Bahia. *Revista de Patologia Tropical*. 2007 set-dez; 36(3): 237-46.

15. Shorman M, Al-Tawfiq JA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and Gram-negative sepsis in a patient with astrocytoma. *Int J Infect Dis.* 2009 Sept; 13(5): 288-91.
16. Carroll SM, Karthigasu KT, Grove DI. Serodiagnosis of human strongyloidiasis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(5): 706-9.
17. Carvalho EM, Porto AF. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol.* 2004 Nov-Dec; 26(11-12): 487-97.
18. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb;13(78): 2-10.
19. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Zaha O, Kinjo N, Hokama A. Impairment of host immune response against *Strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Feb; 74(2): 246-9.
20. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone T, Nakasone K, Oshiro Y. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer.* 1987 Ago 15; 40 (2):145-8.
21. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, et al. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 56(1): 71-5.
22. Furtado KCYO, Costa CA da, Ferreira L de CS, Martins LC, Linhares ADC, Ishikawa EA, et al. Occurrence of strongyloidiasis among patients with HTLV-1/2 seen at the outpatient clinic of the núcleo de medicina tropical, Belém, state of Pará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013; 46(2): 241-3.
23. Chieffi PP, Chiattoni CS, Feltrim EM, Alves RCS, Paschoalotti MA, et al. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo City, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000; 95(5): 711-2.
24. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005 Sept; 24(39): 6058-68.
25. Glória MC, Damasceno S de A, Rodrigues LR, Pinto D da S. Perfil clínico-epidemiológico de indivíduos infectados pelo HTLV-1 em Belém/Pará. *Cad Saúde Colet.* 2015; 23(2): 157-62.
26. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Glória Teixeira M, Galvão-Castro B, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Dec; 34(5): 527-31.

27. Silva CMS, Sousa VG de, Pires C, Martons C de S, Gomes SCS, Mochel EG. Prevalência de sorologia positiva para o HTLV-1 e HTLV-2 em gestantes atendidas em três serviços de pré-natal, São Luís, Jul/08 a jul/09. *Cad Pesq.* 2009; 16(3): 39-44.
28. Porto MAF, Muniz A, Oliveira Júnior J, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Nov-Dec; 35(6): 641-9.
29. Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E, et al. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-I infection. *Int J Infect Dis.* 2002 Mar; 6(1): 28-30.
30. Zaha O, Hirata T, Uchima N, Kinjo F, Saito A. Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. *J Infect Chemother.* 2004 Dec;10(6): 348-51.
31. Galvão-Castro B, Alcântara Junior LC, Grassi MFR, Mota-Miranda ACA, Queiroz ATL de, Rego FFA, et al. Epidemiologia e origem do HTLV-1 em Salvador Estado da Bahia: a cidade com a mais elevada prevalência desta infecção no Brasil. *Gaz Med Bahia.* 2009; (79): 03-10.
32. Speare R. Identification of species of *Strongyloides*. In: Grove DI, editor. *Strongyloidiasis a major roundworm infection of man.* London: Taylor and Francis; 1989. P. 11-84.
33. Viney ME, Lok JB. *Strongyloides spp.* In: Hodgkin J, Anderson P. *Wormbook: the c. elegans research community* [internet]. 2007 [acesso em 2015 Dec 02]. Disponível em: http://www.wormbook.org/chapters/www_genomesStrongyloides/genomesStrongyloides.html.
34. Levine ND. *Nematode parasites of domestic animals and of man.* 2. ed. Minneapolis: Burgess; 1979. P. 427.
35. Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol.* 1996; 38:251-309.
36. Dorris M, Viney EM, Blaxter LM. Molecular phylogenetic analysis of the genus *Strongyloides* and related nematodes. *Int J Parasitol.* 2002 Nov; 32(12): 1507-17.
37. Zerpa Z, Náquira EBY. Ciclo biológico de *Strongyloides fuelleborni*: imágenes y videos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014; 31(2): 390-2.
38. Vonghachack Y, Sayasone S, Bouakhasith D, Taisayavong K, Akkavong K, Odermatt P. Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* on Mekong islands in southern Laos. *Acta Trop.* 2015 Jan; 141(1): 289-94.
39. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis.* Chicago. 2001; 33(7): 1040-7.
40. Neves DP. *Parasitologia humana.* 10 ed. São Paulo: Atheneu; 2000. P. 247-56.

41. Campos DMB, Ferreira MS. Estrongiloidíase. In: Cimerman B, Cimerman S. Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. P. 293-303.
42. Kozubsky L, Archelli S. Consideraciones sobre la biología y el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*. Acta bioquímica clínica latinoamericana, 2004 Sept; 38(3): 333-8.
43. Neves DP. Parasitologia humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu; 2005. P. 455-64.
44. Genta RM. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. Clin Microbiol Rev. 1992 Oct; 5(4): 345-55.
45. Lemos, LB. Hyperinfection syndrome in strongyloidiasis: report of two cases. Ann Diagn Pathol. 2003 Apr; 7(2):87-94.
46. Yung EE, Lee CM, Boys J, Grabo DJ, Buxbaum JL, Chandrasoma PT, et al. Strongyloidiasis hyperinfection in a patient with a history of systemic lupus erythematosus. Am J Trop Med Hyg. 2014 Oct; 91(4): 806-9.
47. Lok JB. *Strongyloides stercoralis* and relatives: recent advances in general and molecular biology. Curr Trop Med Rep. Cham. 2014; 1(1):194-206.
48. Aguiar SA. Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis*, Pará, Brasil [dissertação]. Pará: Universidade Federal do Pará; 2012.
49. Sudré AP, Macedo HW de, Peralta RHS, Peralta JM. Diagnóstico da estrongiloidíase humana: importância técnicas. Revista de Patologia Tropical. 2006 set-dez; 35(3): 173-84.
50. Brasitus TA, Gold RP, Kay RH, Magun AM, Lee WM. Intestinal strongyloidiasis. A case report and review of the literature. Am J Gastroenterol. 1980 Jan; 73(1): 65-9.
51. Chacín-Bonilla L. Systemic strongyloidiasis. Review Invest Clin. 1991;32(3): 31-145.
52. Martinez-Perez A, Lopez-Velez R. Is Strongyloidiasis endemic in Spain? PLoS Negl Trop Dis. 2015 Feb 5; 9(2).
53. Moraes RG. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrongiloidíase no Brasil. Rev Saúde Pública. 1948; 1:507-624.
54. Norberg AN. Parasitismo por *Strongyloides stercoralis* em indivíduos com câncer na baixada fluminense, estado do Rio de Janeiro. Revista Científica Linkania Master. 2014 out. 1(9): 31.
55. Souza JN de; Teixeira MCA, Soares NM. Associação entre hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* e HTLV-1: um relato de caso. Rev Ciênc Méd Biol. 2015 Mar 10; 13(3): 427-30.
56. Corral MA, Paula FM, Gottardi M, Meisel DMCL, ChieffiPP, Gryscek RCB, et al. Membrane fractions from *Strongyloides venezuelensis* in the immunodiagnosis of human strongyloidiasis. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2015 Feb; 57(1): 77-80.

57. Luna OB, Grasselli R, Ananias M, Pinto TS, Bozza FA, Soares M, et al. Estrongiloidíase disseminada: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007 out-dez; 19(4): 463-8.
58. Maia TMC, Vasconcelos PRL de, Fauth S, Motta Neto R. Hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis*. *Rev Bras Prom Saúde*. 2006; 19(2): 118-21.
59. Jongwutiwes U, Waywa D, Silpasakorn S, Wanachiwanawin D, Suputtamongkol Y. Prevalence and risk factors of acquiring *Strongyloides stercoralis* infection among patients attending a tertiary hospital in Thailand. *Pathog Glob Health*. 2014 Apr; 108(3): 137-40.
60. Tavares S, Carvalho S, Esteves F, Dias AP, Guimarães F. Estrongiloidíase disseminada e íleo paralítico em doente com infecção VIH. *Arq Med. Porto*. 2011 abr; 25(2): 67-70.
61. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Jan; 17(1): 208-17.
62. Makker J, Balar B, Niazi M, Daniel M. Strongyloidiasis: a case with acute pancreatitis and a literature review. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar; 21(11): 3367-75.
63. Wang C, Xu J, Zhou X, Li J, Yan G, James AA, et al. Strongyloidiasis: an emerging infectious disease in China. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Mar; 88(3): 420-35.
64. Barreto NMPV, Souza JN de, Khouri NA, Oliveira EP de, Teixeira MCA, Soares NM. Urinary tract infection by *strongyloides stercoralis*: a case report. *J Parasitol*. 2018.
65. Costa-Cruz M. *Strongyloides stercoralis*. In: Neves DP, editor. *Parasitologia Humana*. 11.ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2005. P.275-84.
66. Tietz Marques SM, Bandeira C, Quadros RM. Prevalência de enteroparasitoses em Concórdia, Santa Catarina, Brasil. *Parasitol latinoam*. 2005; 60(1-2): 78-81.
67. Tavares-Dias M, Grandini AA. Prevalência e aspectos epidemiológicos de enteroparasitoses na população de São José da Bela Vista, São Paulo. *Rev. Soc Bras Med Trop*. 1999; 32(1): 63-5.
68. Braz AS, de Andrade CA, da Mota LM, Lima CM. Recommendations from the Brazilian Society of Rheumatology on the diagnosis and treatment of intestinal parasitic infections in patients with autoimmune rheumatic disorders. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Ago; 55(4): 368-80.
69. Schaffel R, Nucci M, Carvalho E, Braga M, Almeida L, Portugal R, et al. The value of an immunoenzymatic test (enzyme-linked Immunosorbent assay) for the diagnosis of strongyloidiasis in patients immunosuppressed by hematologic malignancies. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65(4): 346-50.
70. Nucci M, Portugal R, Pulcheri W, Spector N, Ferreira SB, de Castro MB, et al. Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 1995; 21(3): 675-7.

71. Gaburri D, Gaburri AK, Hubner E, Lopes MH, Ribeiro AM, de Paulo GA, et al. Intestinal parasitosis and hepatic cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 1997; 34(1): 7-12.
72. Marques CC, Zago-Gomes M da Penha, Gonçalves CS, Pereira FEL. Alcoholism and *Strongyloides stercoralis*: daily ethanol ingestion has a positive correlation with the frequency of *Strongyloides* larvae in the stools. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 June; 4(6): 717.
73. Oliveira LCM, Ribeiro CT, Mendes D de M, Oliveira TC, Costa-Cruz JM, et al. Frequency of *Strongyloides stercoralis* infection in alcoholics. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2002; 97(1): 119-121.
74. Zago-Gomes MP, Aikawa KF, Perazzio SF, Gonçalves CF, Pereira FEL. Prevalence of intestinal nematodes in alcoholic patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35(6): 571-4.
75. Machado PRL, Araújo MIAS, Carvalho L, Carvalho EM. Immune response mechanisms to infections. *An Bras Dermatol*. 2004 Dec; 79(6): 647-62.
76. Bonne-Année S, Hess JA, Abraham D. Innate and adaptive immunity to the nematode *Strongyloides stercoralis* in a mouse model. *Immunol Res*. 2011 Dec; 51(2-3): 205-14.
77. Galisto AM, Hess JA, Nolan TJ, Schard GA, Lee JJ, Abraham D, et al. Role of eosinophils and neutrophils in innate and adaptive protective immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *Infect Immunity*, 2006; 74(10): 5730-58.
78. Gonçalves A, Nunes DS, Gonçalves-Pires MR, Ueta MT, Costa-Cruz JM. Use of larval, parasitic female and egg antigens from *Strongyloides venezuelensis* to detect parasite-specific IgG and immune complexes in immunodiagnosis of human strongyloidiasis. *Parasitology*. 2012; 139(7): 956-61.
79. Anuradha R, Munisankar S, Dolla C, Kumaran P, Nutman TB, Babu S. Parasite antigen-specific regulation of Th1, Th2, and Th17 responses in *Strongyloides stercoralis* infection. *J Immunol*. 2015 Sept; 195(5): 2241-50.
80. Anuradha R, Munisankar S, Bhootra Y, Jagannathan J, Dolla C, Kumaran P, et al. systemic cytokine profiles in *Strongyloides stercoralis* infection and alterations following treatment. *Infection and Immunity*. 2016 Jan 25; 84(2): 425-31.
81. Walker JA, Mckenzie ANJ. TH2 cell development and function. *Nat Rev Immunol*. 2017.
82. Iriemenam NC, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF et al. *Strongyloides stercoralis* and the immune response. *Parasitol Int*. 2010; 59(1): 9-14.
83. Padigel UM, Lee JL, Nolan TJ, Schard GA, Abraham D. Eosinophils can function as antigen-presenting cells to induce primary and secondary immune responses to *Strongyloides stercoralis*. *Infect immune*. 2006; 74(6): 3232-8.
84. Shin MH, AhLee Y, Min DY. Eosinophil-mediated tissue inflammatory responses in helminth infection. *Korean J Parasitol*. 2009; 47: S125-31.

85. Padigel UM, Hess JA, Lee JJ, Lok JB, Nolan TJ, Schad GA, et al. Eosinophils act as antigen-presenting cells to induce immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis.* 2007; 196(12): 1844-51.
86. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(1): 30-7.
87. Ligas JA, Kerepesi LA, Galioto AM, Lustigman S, Nolan TJ, Schad GA, et al. Specificity and mechanism of immunoglobulin M (IgM) and IgG-dependent protective immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *Infect Immun.* 2003; 71(12): 6835-43.
88. Maruyama H, Nawa Y, Ohta N. *Strongyloides venezuelensis*: binding of orally secreted adhesion substances to sulfated carbohydrates. *Exp Parasitol.* 1998; 89:16-20.
89. Maruyama H, Yabu Y, Yoshida A, Nawa Y, Ohta N. A role of mast cell glycosamino glycans for the immunological expulsion of intestinal nematode *Strongyloides venezuelensis*. *J Immunol.* 164(7): 3749-54, 2000.
90. Maruyama H, El-Malky M, Kumagai T, Ohta N. Secreted adhesion molecules of *Strongyloides venezuelensis* are produced by esophageal glands and are components of the wall of tunnels constructed by adult worms in the host intestinal mucosa. *Parasitology.* 2003; 126: 165-71.
91. Brandt de Oliveira R, Voltarelli JC, Meneghelli UG. Severe strongyloidiasis associated with hypogammaglobulinaemia. *Parasite Immunol.* 1981; 3:165-9.
92. Kerepesi LA, Nolan TJ, Schad GA, Lustigman S, Herbert DR, Keiser PB, et al. Human immunoglobulin G mediates protective immunity and identifies protective antigens against larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis.* 2004; 189: 1282-90.
93. Atkins NS, Conway DJ, Lindo JF, Bailey JW, Bundy DA. L3 antigen-specific antibody isotype responses in human strongyloidiasis: correlations with larval output. *Parasite Immunol.* 1999 Oct; 21(10): 517-26.
94. Ochs HD, Wedgwood RJ. IgG subclass deficiencies. *Annu Rev Med.* 1987; 38: 325-40.
95. Lemos MP, Karuna ST, Mize GJ, Fong Y, Montano SM, Ganoza C, et al. In men at risk of HIV infection, IgM, IgG1, IgG3, and IgA reach the human foreskin epidermis. *Mucosal Immunol.* 2016 May; 9(3): 798-808.
96. Rodrigues RM, de Oliveira MC, Sopenete MC, Silva DA, Campos DM, Taketomi EA et al. IgG1, IgG4, and IgE antibody responses in human strongyloidiasis by ELISA using *Strongyloides ratti* saline extract as heterologous antigen. *Parasitol Res.* 2007; 1(5): 1209-14.
97. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis.* Ago. 2012; 25(4): 458-63.

98. Liu LX, Weller PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1993 Sept; 7(3): 655-82.
99. Mello MAG, Conceição AF, Sousa SMB, Alcantara LC, Marin LJ, Raiol MR, da et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virology J.* 2014 Feb; 11(1): 02-28.
100. Nielsen PB, Mojon M. Improved diagnosis of *Strongyloides stercoralis* by seven consecutive stool specimens. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* 1987 Mar; 263(4): 616-8.
101. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis -- an insight into its global prevalence and management. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(8): e3018.
102. Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A. Strongyloidiasis--progress in diagnosis and treatment. *Intern Med.* 2000 Sept; 39(9): 695-700.
103. Kaminsky, RG. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol.* 1993; 79(2):277-80.
104. Sato Y, Takara M, Otsuru, M. Detection of antibodies in strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985; 79(1): 51-5.
105. Conway DJ, Atkins NS, Lillywhite JE, Bailey JW, Robinson RD, Lindo JF, et al. Immunodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: a method for increasing the specificity of the indirect ELISA. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993; 87:173-6.
106. Uparanukraw P, Phongsri S, Morakote N. Fluctuations of larval excretion in *Strongyloides stercoralis* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60(6): 967-73.
107. Van Doorn HR, Koelewijn R, Hofwegen H, Gilis H, Wetsteyn JCFM, Wismans PJ, et al. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(2): 438-42.
108. Taweethavonsawat P, Chaicumpa W, Chaisri U, Chuenbal U, Sakolvaree Y, Tapchaisri P, et al. Specific monoclonal antibodies to *Strongyloides stercoralis*: a potential diagnostic reagent for strongyloidiasis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2002; 20(4): 247-56.
109. Costa-Cruz JM, Madalena J, Silva DA de O; Sopelete MC; Campos DMB, Taketomi EA. Heterologous antigen extract in ELISA for the detection of human IgE anti-*Strongyloides stercoralis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003; 45(5): 265-8.
110. De Paula FM, De Castro EDD, Campos DM, Costa-Cruz JM. Parasitological and immunological diagnoses of strongyloidiasis in immunocompromised and non-immunocompromised children at Uberlândia, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2000 Jan-Feb; 42(1): 51-5.

111. Gam AA, Neva FA, Krotoski WA. Comparative sensitivity and specificity of ELISA and IHA for serodiagnosis of strongyloidiasis with larval antigens. *Am J Trop Med Hyg.* 1987; 37: 157-61.
112. Ribeiro VS, Feliciano ND, Gonzaga HT, Costa IN, Gonçalves-Pires MR, Ueta MT, et al. Detergent fraction of heterologous antigen to detect IgA and IgG in strongyloidiasis using saliva and serum paired samples. *Immunology Letters.* 2010; 134: 69-74.
113. Atkins NS, Lindo JF, Lee MG, Conway DJ, Bailey JW, Robinson RD, et al. Humoral responses in human strongyloidiasis: correlations with infection chronicity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1997; 91: 609-13.
114. Levenhagen MA, Costa-Cruz JM. Update on immunologic and molecular diagnosis of human strongyloidiasis. *Acta Tropica.* 2014; 135: 33-43.
115. Kramme S, Nissen N, Soblik H, Erttmann K, Tannich E, Fleischer B, et al. Novel real-time PCR for the universal detection of *Strongyloides* species. *J Med Microbiol.* 2011 Apr; 60(Pt 4): 454-8
116. Verweij JJ, Canales M, Polman K, Ziem J, Brienen EA, Polderman AM, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103:342-6.
117. Repetto SA, Durán PA, Lasala MB, González-Cappa SM. High rate of strongyloidosis infection, out of endemic area, in patients with eosinophilia and without risk of exogenous reinfections. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82(6): 1088-93.
118. Gill GV, Bailey JW. Eosinophilia as a marker for chronic strongyloidiasis— use of a serum ELISA test to detect asymptomatic cases. *Ann Trop Med Parasitol.* 1989; 83(3): 249-52.
119. Nutman TB, Ottesen EA, Leng S, Samuels J, Kimball E, Lutkoski M, et al. Eosinophilia in Southeast Asian refugees: evaluation at a referral center. *J Infect Dis.* 1987; 155(2): 309-13.
120. Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakorn S, Beeching NJ. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Jan; 31(1): 46-8.
121. Feliciano ND, Gonzaga HT, Gonçalves-Pires Mdo R, Gonçalves AL, Rodrigues RM, Ueta MT, et al. Hydrophobic fractions from *Strongyloides venezuelensis* for use in the human immunodiagnosis of strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010; 67:153-61.
122. Turner SA, Maclean JD, Fleckenstein L, Greenaway C. Parenteral administration of ivermectin in a patient with disseminated strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Nov; 73(5): 911-4.
123. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 May 10; 5(5): e1044.

124. Beknazarova M, Whiley H, Ross k. Strongyloidiasis: a disease of socioeconomic disadvantage. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 May 20; 13(5).
125. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Dec; 77(12): 7415-9.
126. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol*. 2012; 168(3): 257-69.
127. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May; 102(22): 7994.
128. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). HTLV in International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. 2009 [acesso em 2015 Feb 2]. Disponível em: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009>.
129. Vrieling H, Reesink HW. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. *Transfus Med Rev*. 2004 Jan; 18(1): 46-57.
130. Cooper SA, Van Der Loeff MS, Taylor GP. The neurology of HTLV-1 infection. *Pract Neurol*. 2009 Feb; 9(1): 16-26.
131. Proietti F, Carneiro-Proietti ABA. HTLV in the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 19(1): 7-8.
132. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997 Feb; 37(2): 242-3.
133. Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho AO, et al. A. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Oct; 35(5): 499-508.
134. Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB de F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2001 ago; 4(2): 81-95.
135. Miranda ACAM. Estudo molecular de proteínas estruturais (gp21 e gp46) e regulatórias (HBZ) do HTLV-1 em indivíduos com diferentes perfis clínicos [tese]. Salvador: Fundação Oswaldo Cruz- Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz; 2012.
136. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica*. 2006 Jan; 19(1): 44-53.
137. Shimotohno K, Takahashi Y, Shimizu N, Gojobori T, Golde DW, Chen IS, et al. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type

- II: an open reading frame for the protease gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 May; 82(10): 3101-5.
138. Santos E O. Caracterização molecular do vírus linfotrópico de células T de humano (HTLV) em pacientes com paraparesia espástica tropical/ mielopatia (PET/MAH), portadores e gestantes em Alagoas [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde - Programa de pós-graduação em Medicina Tropical; 2013.
139. Campos KR, Gonçalves MG, Fukasawa LO, Costa NO, Barreto-Damião CH, Magri MC, et al. Comparação de testes laboratoriais para o diagnóstico de infecção por vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e tipo 2 (HTLV-2) em indivíduos infectados por HIV-1. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*. 2015 out 5; 74 (1): 57-65.
140. Silva MGL da. Papel de quimiocinas e moléculas de adesão na patogênese da infecção pelo HTLV-1 [internet]. 2017 fev. [acesso em 2017 jun 4]. Disponível em: <http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/21384>.
141. Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I, et al. Perfil sociodemográfico, epidemiológico e comportamental de mulheres infectadas pelo HTLV-1 em Salvador-Bahia, uma área endêmica para o HTLV. *Rev Soc Bras Med Trop Uberaba*. 2007 Feb; 40(1): 37-41.
142. Romanelli LCF, Caramelli P, Proietti AB de FC. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(3): 340-7.
143. Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Natural history of human T_Lymphotropic virus 1- associate a myelopathy. A 14-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2006; 63(11): 1560-6.
144. Ribas JGR, Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 jul-ago; 35(4): 377-84.
145. Carvalho MMN de, Novaes AE, Carvalho EM de, Araújo MI, et al. Autoimmune rheumatic diseases in HTLV-1 infected individuals. *Rev Bras Reumatol*, 2006 out;46(5): 334-9.
146. Cordeiro CA, Moreira PR, Dutra WO, Campos WE, Teixeira AL, Oréficeet F. Immunogenetics in the uveítes. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 Apr;71(2): 295-9.
147. Oliveira HÁ, Macieira JC, Fakhouri R. Polimiosite associada a infecção por HTLV-I: relato de caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2000 set; 58(3B): 935-8.
148. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira M de FP de. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr*. 2006 Dec; 82(6): 411-20.
149. Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, Nakashima M, Sakai M, Sakito S, et al. Primary Sjögren's Syndrome with Antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis*. 1992 June; 51(6): 769-76.

150. Cruz Filho RA, Vaisman M, Vilar EAG, Fonseca EC, et al Expressão das proteínas p19 (gag) e gp21 (env) do HTLV-1 no tecido tireoideano de indivíduos com doença auto-imune da tireóide e no tecido tireoideano normal. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2000 Oct; 44(5): 417-24.
151. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme AM, Cairampoma R, et al. Clinical characteristics of patients in peru with human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infec Dis.* 2004 Oct 1; 39(7): 939-44.
152. Borducchi DM, Kerbauy J, de Oliveira JS. Lymphoma/leukemia of T cells in adults. *Rev Assoc Med Bras.* 1999 Jan-Mar; 45(1): 63-70.
153. Souza-Machado A, Cruz AA, Galvão TS, Carvalho EM. Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 2003 ago; 26(4): 159-67.
154. Pereira WA, Mesquita EM. Vírus linfotrópico de células t humana (HTLV): doenças associadas e dificuldades no diagnóstico e tratamento. *Rev Ciênc Saúde.* 2016; 17(1): 40-6.
155. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. HTLV-I/II - Triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública I. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
156. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV. Brasília, 2004.
157. Barreto FK. Estudo in silico para a utilização do HTLV-2 atenuado como vetor vacinal contra a infecção pelo HTLV-1 [dissertação]. Salvador: Fundação Oswaldo Cruz-Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz; 2013.
158. Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y. High incidence of htlv antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet.* 1984 Mar 17; 323(8377): 633.
159. Salles F, Bacellar A, Amorim M, Orge G, Sundberg M, Lima M, et al. Treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis* coinfecting patients is associated with increased TNF α and decreased soluble IL2 receptor levels. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013 Ago; 107(8): 526-9.
160. Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, et al. High Circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing t cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene.* 2000 Oct 12; 19(43): 4954-60.
161. Satoh M, Toma H, Sugahara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)/25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. *Oncogene.* 2002 Apr; 21(16): 2466-75.
162. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion A, et al. Effect of *Strongyloides stercoralis* infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol.* 1997 Jan; 107(1): 81-7.

163. Agapé P, Copin MC, Cavrois M, Panelatti G, Plumelle Y, Ossondro- Landeau M, et al. Implication of HTLV-I infection, strongyloidiasis, and p53 overexpression in the development, response to treatment, and evolution of non-hodgkin's lymphomas in an endemic area (Martinique, French West Indies). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999 Apr 1; 20(4): 394-402.
164. Montes M, Sanchez C, Verdonck K, Lake JE, Gonzalez E, Lopez G, et al. Regulatory T Cell expansion in HTLV-1 and Strongyloidiasis co-infection is associated with reduced IL-5 responses to *Strongyloides stercoralis* antigen. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 June; 3(6): 456.
165. Janssen S, Rossatanga EG, Jurriaans S, Ten Berge IJ, Grobusch MP. Triple infection with HIV-1, HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*, rendering CD4(+) T-cell counts a misleading entity. *Antivir Ther.* 2013; 18(7): 949-51.
166. Finkelman FD, Shea-Donohue T, Goldhill J, Sullivan CA, Morris SC, Madden KB, et al. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. *An Rev Immunol.* 1997; 15(1): 505-33.
167. Souza A, Porto A, Santos SB, Bastos M de L, Carvalho EM. Influência do HTLV-I na incidência, resposta imune e manifestações clínicas de outras doenças infecciosas. *Gazeta Médica da Bahia.* 2009 jan-dez; 79(1): 61-7.
168. Pays JF. Combined infection with HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011 Ago; 104(3): 188-99.
169. Rodrigues MA, Rodrigues JPC. Extensão rural em projetos de assentamento de reforma agrária no sul da Bahia. *Focando a Extensão.* 2015 out 8; 2(4): 67-76.
170. Neves DP. *Parasitologia humana.* 12 ed. São Paulo: Atheneu; 2011. 546 p.
171. Koga K, Kasuya S, Khamboonruang C, Sukhavat K, Ieda M, Takatsuka N, et al. A modified agar plate method for detection of *Strongyloides stercoralis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1991 Oct; 45(4): 518-21.
172. Rugai E, Mattos T, Brisola AP. A new technique for the isolation of nematode larvae from feces: modification of Baermann's method. *Revista do Instituto Adolfo Lutz.* 1954; 14(1): 5-8.
173. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193(1): 265-75.
174. Inês E de J, Silva ML, Souza JN, Teixeira MC, Soares NM. The role of glycosylated epitopes in the serodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76(1): 31-5.
175. Landis J, Koch GG. The measurements of agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33(3): 159-79.

176. Ludwig KM, Frei F, Alvares Filho F, Ribeiro-Paes JT. Correlação entre condições de saneamento básico e parasitoses intestinais na população de Assis, Estado de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999 out; 32(5): 547-55.
177. Castro AZ, Viana JDC, Penedo AA, Donatele DM. Levantamento das parasitoses intestinais em escolares da rede pública na cidade de Cachoeiro de Itapemirim - ES. *Newslab.* 2004; 64: 140-4.
178. Rech SC, Cavagnolli NI, Spada PKWDS, Rodrigues AD. Frequência de enteroparasitas e condições socioeconômicas de escolares da cidade de São Marcos-RS. *Semina Ciênc Biol Saúde.* 2016 nov 24; 37(1): 25-32.
179. Sagnuankiat S, Wanichsuwan M, Bhunnachet E, Jungarat N, Panraksa K, Komalamisra C, et al. Health status of immigrant children and environmental survey of child daycare centers in Samut Sakhon Province, Thailand. *J Immigr Minor Health.* 2016; 18(1): 21-7.
180. Erismann S, Diagbouga S, Odermatt P, Knoblauch AM, Gerold J, Shrestha A, et al. Prevalence of intestinal parasitic infections and associated risk factors among schoolchildren in the Plateau Central and Centre-Ouest regions of Burkina Faso. *Parasit Vectors.* 2016; 18(9).
181. Al-Mekhlafi MH, Atiya AS, Lim YA, Mahdy AK, Ariffin WA, Abdullah AH, et al. An unceasing problem: soil-transmitted helminthiasis in rural Malaysian communities. *Southeast Asian J Med Public Health.* 2007 Nov; 38(6): 998-1007.
182. Beinner MA, Norton RC, Lamoinier JA. Prevalência da infecção por parasitas intestinais em crianças pré-escolares de distritos rurais do município de Diamantina, Minas Gerais. *Rev Méd Minas Gerais.* 2006; 16(2): 84-7.
183. G/Hiwot Y, Degarege A, Erko B. Prevalence of Intestinal Parasitic Infections among children under five years of age with emphasis on *Schistosoma mansoni* in WonjiShoa Sugar Estate, Ethiopia. *PLoS ONE.* 2014; 9(10).
184. Camello JT, Cavagnolli NI, Spada PKWLS, Poeta J, Rodrigues AD, et al. Prevalence of intestinal parasites among schoolchildren and household sanitation in the urban area of Caxias do Sul, State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Scientia Medica.* 2016 Mar 30; 26(1): 21716.
185. Shiferaw MB, Mengistu AD. Helminthiasis: hookworm infection remains a public health problem in Dera District, South Gondar, Ethiopia. *PLoS One.* 2015; 10(12).
186. Souza PA de C, Faro CCP de, Pinheiro MS, Rezande Neto JM de, Brito AMG de. Ocorrência de enteroparasitoses em portadores de transtornos mentais assistidos na clínica de repouso São Marcello em Aracaju (SE). *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010 jun; 15(1): 1081-4.
187. Kubiak K, Wrońska M, Dzika E, Dziedzich M, Poźniak H, Leokajtis M, et al. The prevalence of intestinal parasites in children in preschools and orphanages in the WarmiaMasuria province (North-Eastern Poland). *Przegl Epidemiol.* 2015; 69(3): 483-8.

188. Bezerra OM de PA, Lima CAM de, Nicollato RL de C, Sabioni JG. Condições de moradia, saneamento básico e prevalência de parasitoses intestinais entre trabalhadores do setor extrativista vegetal da região do Vale do Aço, Minas Gerais. *Rev Méd Minas Gerais*. 2007 dez; 17(½): S258-64.
189. Souza AC, Alves FV, Guimarães HR, Amorim ACS, Cruz M de A, Santos B da S, et al. Perfil epidemiológico das parasitoses intestinais e avaliação dos fatores de risco em indivíduos residentes em um assentamento rural do nordeste brasileiro. *Revista Conexão*. 2016 jan-abr; 12(1).
190. Kules J, Potocnakova L, Bhide K, Tomassone L, Fuehrer HP, Horvatić A, et al. The challenges and advances in diagnosis of vector-borne diseases: where do we stand? *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017 May; 17(5):285-96.
191. Ray S, Meena KR. Larva migrans in children in India - Is it as Rare as we Think?. *Pediatric Oncall*. 2017; 14(1).
192. Pereira C. Fatores de risco das enteroparasitoses de escolares públicos da bahia. *Rev Saúde Com*. 2014 maio; 10(3): 245-53.
193. Andrade EC de, Leite ICG, Vieira MdeT, Abramo C, Tibiriça SHC, Silva PL. Prevalência de parasitoses intestinais em comunidade quilombola no Município de Bias Fortes, Estado de Minas Gerais, Brasil, 2008. *Epidemiol Serv Saúde*. 2011 set; 20(3): 337-44.
194. Gabet AS, Kazanji M, Couppie P, Clity E, Pouliquen JF, Sainte-Marie D, et al. Adult T-cell leukaemia/Lymphoma-like Human T-cell leukaemia virus-1 replication in infective dermatitis. *Br J Haematol*. 2003 Nov 1; 123(3): 406-12.
195. Chaturvedi AK, Wilson M, Sanders-Lewis KA, Katki HA, Urquhart N, Walters MA, et al. Hematologic and biochemical changes associated with human t lymphotropic virus type 1 infection in Jamaica: a report from the population-based blood donors study. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 15; 45(8): 975-82.
196. Silva ML, Inês Ede J, Souza AB, Dias VM, Guimarães CM, Menezes ER, et al. Association between *Strongyloides stercoralis* Infection and cortisol secretion in alcoholic patients. *Acta Tropica*, 2016 Feb; 154:133-8.

APÊNDICES

APÊNDICE A - ARTIGO 01

***Strongyloides stercoralis* INFECTION IN PATIENTS WITH HTLV-1:
IMPLICATIONS OF SANITARY CONDITIONS ON DISEASE PROGRESSION**

Nilo Manoel Pereira Vieira Barreto¹, Weslei Almeida Costa Araujo¹, Joelma Nascimento de Souza¹, Luana Neves Oliveira¹, Cíntia de Lima Oliveira¹, Noilson Lázaro Sousa Gonçalves², Beatriz Soares Jacobina², Márcia Cristina Aquino Teixeira¹, Maria Fernanda Rios Grassi⁴, Bernardo Galvão Castro Filho^{2 3} and Neci Matos Soares^{1 *}

¹ Departamento de Parasitologia, Universidade Federal da Bahia-UFBA, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA, Brazil

² Departamento de Virologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública-BAHIANA, Salvador-BA, Brazil

³ Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador do HTLV, Salvador-BA, Brazil

⁴ Laboratório Avançado de Saúde Pública (LASP) Fundação Oswaldo Cruz – BAHIA (Fiocruz Bahia), Brazil.

Corresponding author*

E-mail: necisoares@gmail.com (NMS)

ABSTRACT

Introduction: The *Strongyloides stercoralis* infection is usually chronic and asymptomatic, and may persist for decades without diagnosis. In immunocompromised individuals, such those infected with the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), the *S. stercoralis* infection may progress to more severe forms of strongyloidiasis and a low therapeutic response. **Aim:** To investigate the *S. stercoralis* infection and the seroprevalence of specific antibodies in individuals who were attended at a Reference Center for HTLV-1 (CHTLV), in Salvador, Bahia **Methodology:** This cross-sectional

study was conducted from January 2014 to December 2016. Patients attended at CHTLV were divided into two groups: Group 1 - 161 individuals living in Salvador or in small towns in the state of Bahia and Group 2 - 16 individuals belonging to a single family, living in Camamu, Bahia. The parasitological diagnosis of infection for *S. stercoralis* was performed employing the Hoffman, Pons and Janer, agar plate culture and Baermann-Morais methods. The IgG anti-*S. stercoralis* detection was performed by *in house* Enzyme Lynked-Immunosorbent Assay (ELISA). The HTLV-1 infection was diagnosed using a commercial ELISA and confirmed by Western blotting. **Results:** The frequency of *S. stercoralis* infection in Group 1 was 1.9% showing a low parasite load pattern. The frequency in Group 2 was 18.8% and all subjects tested were hyper-infected. The frequency of circulate anti-*S. stercoralis* IgG antibodies was significantly lower in Group 1 (14.3%) than in Group 2 (62.5%). All individuals in this study were of a low educational level and from low-income families. However, Group 1 individuals lived in urban areas with adequate sanitary conditions, unlike those from Group 2 who lived in a rural area without any sanitation system. **Conclusion.** The differences in the progress of strongyloidiasis in HTLV-1 patients may be partially due to the different profiles of the populations evaluated. In addition to the differences in access to basic sanitation, individuals from Group 1 had a systematic medical follow-up, which may also have contributed to the low *S. stercoralis* infection rate observed.

Key words: *Strongyloides stercoralis*. HTLV-1. Hyperinfection.

1. INTRODUCTION

Strongyloidiasis is a neglected tropical disease caused by soil-transmitted helminths of the genus *Strongyloides*, mostly distributed in tropical and subtropical regions and affecting around 370 million people worldwide (1-2-3-4).

The infection by *Strongyloides stercoralis* is distributed worldwide with areas classified according prevalence as: sporadic (<1%), endemic (1-5%) and hyperendemic (> 5% %) (5). The hyperendemic areas are mainly located in the tropics, especially in the developing countries of Asia, Sub-Saharan Africa and Latin America (notably Brazil and Colombia) (6-7). In Brazil, between 1990 and 2009, the occurrence of infection was approximately 5.5% in the five Brazilian regions, which characterizes the country as a

hyperendemic area (8) In the city of Salvador, Bahia, the prevalence ranges from 4.6% to 6.6% (9-10).

Generally, infections caused by *S. stercoralis* are chronic and asymptomatic. However, in immunocompromised individuals, such as those with the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), there is an increased susceptibility to infection with progression to more severe forms of strongyloidiasis and lower therapeutic response (11-12-13). Previous studies have reported higher frequencies of *S. stercoralis* infection in patients infected with HTLV (14-15; 16). In Brazil, frequencies of HTLV-1 and *S. stercoralis* coinfection can vary from 12-15.7% (15-11-17).

Around 15-20 million people in the world are infected with HTLV-1 (18-19). Of the endemic countries of Latin American, Brazil has the highest number of positive cases of HTLV-1, varying in prevalence according to geographic distribution, with greater distribution in the North and Northeast regions (20- 21-22). In the city of Salvador, Bahia, the prevalence of HTLV-1 infection ranges from 1.35% to 1.80%, with a significant increase reaching up to 9% in females over 51 years of age (22).

In this study, we investigated the *S. stercoralis* infection and the seroprevalence of IgG anti-*S. stercoralis* antibodies in individuals HTLV-1 infected and attended at a Reference Center for HTLV-1, in Salvador, Bahia.

2. METHODOLOGY

2.1 ORIGIN OF SAMPLES

This is an epidemiological, descriptive, cross-sectional study with individuals who were attended at the Reference Center for HTLV at the Bahia School Medicine and Public Health (CHTLV/EBMSP) and had a positive diagnosis for HTLV-1 performed through enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmed by Western Blotting. Blood samples were collected from patients in a non-probabilistic way from January 2014 to December 2016, and divided into two groups.

Group 1 includes individuals with HTLV-1, attended regularly at the CHTLV and residing in the capital, Salvador, or cities from metropolitan or rural regions of Bahia state (n = 161), and located in urban areas all with basic urban amenities (treated potable water supply, sewage system, rubbish disposal, public lighting, and sidewalks) Group 2 is

composed of 16-member family in a precarious rural settlement in the town of Bahia de Camamú, located 300 Km from Salvador (Bahia, Brazil). The matriarch of the family was diagnosed with HAM/TSP in July, 2013, and was treated at the Reference Center for HTLV. Subsequently, an active search was conducted in the settlement where the family lives for an evaluation of all 16 members. The family lived in a precarious condition with an outside adapted kitchen, no bathroom, and no sewage or potable water. The domicile was used for bodily functions. Blood and feces samples were collected from 14 individuals (except for two children under the age of two years). Thirteen members of the family tested positive to HTLV-1 by ELISA and confirmed by Western Blotting.

This study was approved by the Committee of Ethics in Research of the Nursing School, Federal University of Bahia, Brazil. All individuals who agreed to participate in the study signed an informed consent form and laboratory exams results were sent to the reference center clinicians for prompt treatment when necessary.

Individuals with other associated morbidities, such those immunosuppressed due to chronic use of glucocorticosteroids, infected with HIV, or chronic alcohol abusers were excluded from the study.

2.2 *Strongyloides stercoralis* diagnosis

Fresh fecal samples from each subject were examined by three different parasitological methods: spontaneous sedimentation, Baermann–Moraes (REF) method and agar plate culture (APC). Detection of IgG anti-*S. stercoralis* was performed by ELISA (23).

2.2.1 *Strongyloides stercoralis* soluble antigen

S. stercoralis third-stage infective larvae (L3) were obtained from the feces of a hyperinfected patient. The larvae were cultured in animal charcoal for five days at 28°C, collected and concentrated using Rugai's method, and washed 5 times in 0.15 mol/L of phosphatebuffered saline (PBS, pH 7.2) by centrifuging for 7 min at $1.8 \times g$. Parasites were suspended for 5 min in 0.25% sodium hypochlorite and then washed 5 times in PBS as described above. The larvae were suspended in PBS with protease inhibitors (5 mmol/L EDTA, 1 mmol/L phenyl-methyl sulfonylfluoride [Sigma], 0.05 mmol/L TPCK/TLCK, 1 µg/mL leupeptin) and sonicated in an ice bath for 9 cycles of 80 s each at 40 kHz (Branson Sonifier Cell Disruptor, Branson Instruments, Danbury, CT, USA). The larvae homogenate

was then centrifuged at $11,000 \times g$ for 30 min at 4°C. The supernatant was analyzed for protein content according to Lowry et al. (24), divided into aliquots, and stored at -70°C until use.

2.2.2 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA),

Indirect ELISA for specific IgG was conducted as previously described by Inês et al. (23). Briefly, wells of microtiter plates (Corning Inc. Coastar polystyrene EIA / RIA plates) were coated with 100 μ L of 10 μ g/mL *S. stercoralis* antigen, in 0.06 mol/L carbonate-bicarbonate buffer (pH 9.6), incubated overnight at 4 °C, and washed 3 times with PBS containing 0.05% Tween-20 (PBS-T). The plates were then blocked with 100 μ L PBS-T containing 8% w/v skim milk (PBS-T-Milk) for 1 h at 37 °C. After blocking, the wells were washed as described previously. Sera samples diluted at 1:100 in PBS-T-Milk were incubated in duplicate at a volume of 100 μ L per well for 1 h at 37 °C. After washing, 100 μ L of 1:4000 anti-human IgG linked to horseradish peroxidase (Sigma–Aldrich, St. Louis, MO, USA) were added to the plate and incubated under the same conditions. The reaction was visualized by the addition of substrate, 100 μ L of 0.051 mol/L citrate–phosphate buffer (pH 5.0) containing 0.0037 mol/L p-phenylenediamine and 0.04% hydrogen peroxide, and incubating the plate for 20 min in the absence of light, followed by the addition of 20 μ L of 8N sulfuric acid to stop reaction. The absorbance (Abs) was measured at 450–630 nm with a microplate reader (Awareness Technology, USA).

2.3 Statistical analysis

Data was analyzed using the IBM SPSS software (version 19.0 for Windows, United States of America). Continuous variables were expressed as mean with standard deviation. Categorical variables were expressed as a percentage. The tests were two-tailed and the statistical significance was established for a 95% confidence interval.

The ELISA cut-off, sensitivity and specificity were determined by a ROC (receiver operating characteristic) curve using sera from 24 individuals without parasitic infections (negative controls), 34 infected with *S. stercoralis* and 23 with other intestinal parasites.

We evaluated the concordance between between ELISA and parasitological diagnosis of *S. stercoralis* infection by calculating kappa indices using the Graph Pad statistical software (San Diego, USA). The reference kappa values were inferred as

follows: (<0) no agreement, (0-0.19) poor, (0.20-0.39) low, (0.40-0.59) moderate, (0.60-0.79) substantial and (0.80-1.00) excellent agreement (25).

3. RESULTS

3.1 DEMOGRAPHIC AND SOCIOECONOMIC CHARACTERISTICS OF GROUPS

The mean age was 47.6 ± 15.5 years of the 161 HTLV-1 positive individuals seen in the Reference Center (Group 1), with no statistically significant differences related to gender ($p = 0.543$). Members of Group 2 were composed mostly of males, 56.3% (9/16), and young individuals, with mean age of 19.0 ± 16.8 (Table 1).

Considering sanitation conditions of residence and hygiene habits, participants of Group 2 did not have running water, bathroom, sewage system or septic tank and paved streets; also referred to drinking unfiltered water, walking barefoot and burning garbage as the final destination for domestic residues (Table 1).

Table 1 - Demographic and socioeconomic characteristics of individuals infected with HTLV-1, Group 1 (n = 161) and Group 2 (n = 16), according to sex.

	Individuals							
	Group 1				Group 2			
	Male n (%)	Female n (%)	Total n(%)	p value	Male n (%)	Female n (%)	Total (%)	p value
- Age (years)								
<12	0	0	0		5 (56,6%)	3 (42,9%)	8 (50,0%)	
13-20	5 (3,9%)	3 (2,7%)	5 (3,1%)		1 (11,1%)	2 (28,6%)	3 (18,8%)	
21-30	4 (7,8%)	13 (11,,8%)	17 (10,6%)		2 (22,2%)	0	2 (12,5%)	
31-40	7 (13,7%)	28 (25,5%)	35 (21,7%)	0,543	0	1 (14,3%)	1 (6,3%)	0,658
41-50	12 (23,5%)	20 (18,2%)	32 (19,9%)		1 (11,1%)	0	1 (6,3%)	
51-60	13 (25,5%)	23 (20,9%)	36 (22,4%)		0	0	0	
> 61	13 (25,5%)	23 (20,9%)	36 (22,4%)		0	1 (14,3%)	1 (6,3%)	
City of residence								
Salvador	38 (74,5%)	77 (70,0%)	115 (71,4%)		0	0	0	
Metropolitan region	3 (5,9%)	5 (4,5%)	8 (5,0%)	0,757	0	0	0	-
Other cities	10 (19,6%)	28 (25,5%)	38 (23,6%)		0	0	0	
Baía de Camamu	0	0	0		9 (100%)	7 (100%)	16 (100%)	-
Schooling level								
None	3 (5,9%)	9 (8,2%)	12 (7,5%)		1 (11,1%)	1 (14,3%)	2 (12,5%)	
1st to 4th grade	11 (21,6%)	21 (1,9%)	32 (19,9%)		3 (33,3%)	-	3 (18,8%)	
5th to 8th grade	11 (21,6%)	15 (13,6%)	26 (16,1%)		5 (55,6%)	6 (85,7%)	11 (68,8%)	0,255
Incomplete degree	9 (17,6%)	18 (16,4%)	27 (16,8%)	0,583	-	-	-	
Complete 2nd grade	15 (29,4%)	35 (31,8%)	50 (31,1%)		-	-	-	
Higher education	2 (3,9%)	12 (10,9%)	14 (8,7%)		0	0	0	
Monthly income								
Up to ½ minimum wage	0	0	0		9 (100%)	7 (100%)	16 (100%)	
<1 minimum wage	23 (45,1%)	74 (67,3%)	97 (60,2%)		0	0	0	
2 minimum wages	15 (29,4%)	18 (16,4%)	33 (20,5%)		0	0	0	
3 minimum salaries	9 (17,6%)	14 (12,7%)	23 (14,3%)	0,109	0	0	0	-

4 minimum salaries	2 (3,9%)	2 (1,8%)	4 (2,5%)	0	0	0	
> 4 minimum wages	2 (3,9%)	2 (1,8%)	4 (2,5%)	0	0	0	
Sanitary conditions							
Piped water (yes)	49 (96,1%)	99 (90,8%)	149 (95,5%)	0,756	0	0	0 -
Filtered water consumption (yes)	29 (56,9%)	68 (61,8%)	97 (60,2%)	0,658	0	0	0 -
It has a sewage network (yes)	44 (86,3%)	92 (83,6%)	136 (84,5%)	0,755	0	0	0 -
It has a septic tank (yes)	31 (60,8%)	56 (50,9%)	87 (54,0%)	0,145	0	0	0 -
Streets are paved (yes)	47 (92,2%)	92 (83,6%)	139 (86,3%)	0,143	0	0	0 -
Own bathroom in the house (yes)	50 (98,0%)	106 (96,4%)	156 (96,9%)	0,492	0	0	0 -
Has sink in bathroom (yes)	50 (98,0%)	98 (89,1%)	148 (91,9%)	0,043	0	0	0 -
Garbage collection daily (yes)	34 (66,7%)	66 (60,0%)	100 (62,1%)	0,262	0	0	0 -
Walk barefoot (yes)	-	-	-	-	9 (100%)	7 (100%)	16 (100%) -
Total	51 (100%)	110 (100%)	161 (100%)	-	9 (100%)	7 (100%)	16 (100%) -

Of the 16 family members (Group 2) studied, 14 (87.5%) were serologically positive for HTLV-1. The first generation of nine children resulted from four matriarch marriages (Figure 1).

Currently living in the same residence, the matriarch (HTLV-1 positive) with her fourth mate (HTLV-1 positive), three children (a daughter of the third marriage and two children of the fourth marriage). Currently, the spouse of his daughter (HTLV-1 negative) and ten grandchildren live in this residence. Of these, one, from the third marriage, has negative serology for HTLV-1. Of the others, five from the third marriage and four from the fourth marriage, have positive serology (Figure 1).

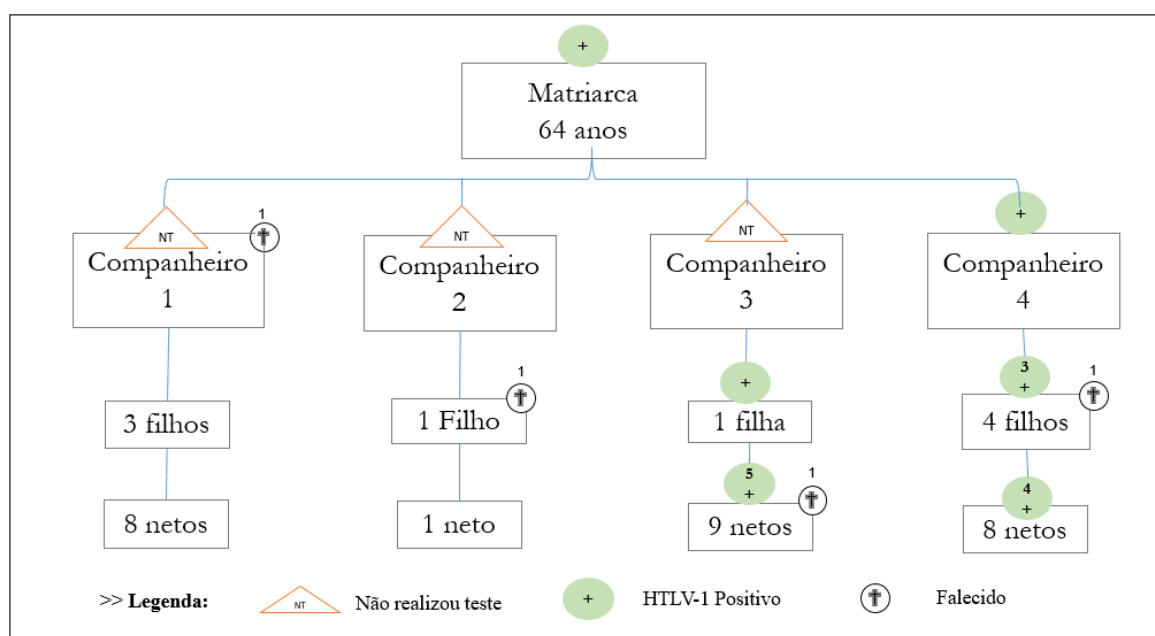


Figure 1 - Genealogical tree of the family residing in a settlement in the municipality of Camamu (Group 2).

3.2 PARASITOLOGICAL DIAGNOSIS

The parasitological exams showed that 1.9% (3/161) of the Group 1, and 18.8% (03/16) of the Group 2 participants were infected with *S. stercoralis* (Table 2). In this latter, all three individuals presented *S. stercoralis* hyperinfection, with presence of rabiditoid, filarioid larvae, free-living males and females, and strongylid eggs in their feces. Polyparasitism was predominant in Group 2, (68.8%, 11/16), compared to the group 1, (3.1%, 05/161) (Table 2).

Table 2 - *Strongyloides stercoralis* and other intestinal parasite infections in Group 1 (n=161) and in Group 2 (n=16), diagnosed by three different methods (APC, Spontaneous Sedimentation and modified Baermann–Moraes).

Parasite infection	Positivity - N (%)	
	GROUP 1 (n = 161)	GROUP 2 (n=16)
Monoparasitism	20 (12,4)	3 (18,8)
Poliparasitism	5 (3,1)	11 (68,8)
Total	25 (15.5)	14 (87,5)
Helminths		
Hookworms	3 (1,9)	3 (18,8)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3 (1,9)	9 (56,3)
<i>Enterobius vermicularis</i>	0 (0,0)	5 (31,3)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	3 (1,9)	3 (18,8) *
<i>Schistosoma mansoni</i>	1 (0,6)	-
<i>Trichuris trichiura</i>	1 (0,6)	10 (62,5)
Protozoa		
<i>Chilomastix mesnili</i>	0 (0,0)	1 (6,3)
<i>Entamoeba coli</i>	7 (4,3)	6 (37,5)
<i>Entamoeba histolytica/díspar</i>	1 (0,6)	0 (0,0)
<i>Endolimax nana</i>	14 (8,7)	6 (37,5)
<i>Giardia duodenalis</i>	-	6 (37,5)
<i>Iodamoeba butschlii</i>	2 (1,2)	-

*All HTLV-1 and *S. stercoralis* co-infected patients from Group 2, had *S. stercoralis* hyperinfection (> 3,000 larvae/gram of faeces)

3.3 DETECTION OF ANTI-*S. stercoralis* IgG ANTIBODIES

The sensitivity and specificity of *S. stercoralis* ELISA-IgG was 85.29% (42/47) and 97.87% (23/24), respectively, with a cut-off of 0.519 O.D., as determined by ROC curve. Soropositivity for *S. stercoralis* antibodies was 14.3% (23/161) in Group 1 and 62.5% (10/16) in Group 2. Sera from the two non-HTLV-1 individuals from Group 2, tested negative to *S. stercoralis* ELISA (Figure 3). In both groups, individuals co-infected with *S. stercoralis* and HTLV-1 were parasitological examination and ELISA positive.

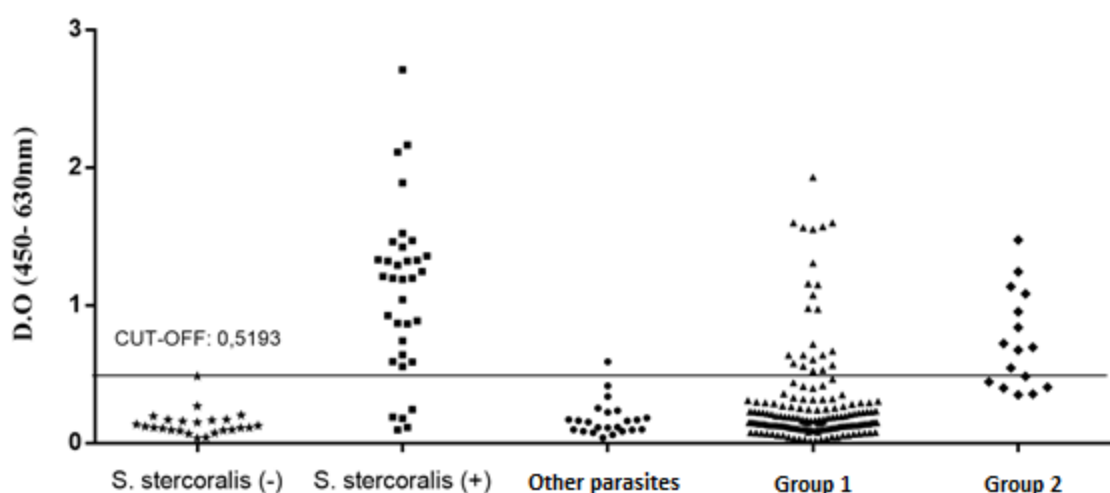


Figure 3 - ELISA for the detection of serum levels of IgG anti-*S. stercoralis*: 24 individuals without *S. stercoralis* infection (★); 34 individuals infected with *S. stercoralis* (■); 23 individuals with other intestinal parasitoses (●); 161 HTLV positive individuals (Group 1) (▲); 16 individuals from one family from Bahia de Camamú: 14 HTLV-1 positive and 2 HTLV-1 negative (◆).

Table 5 shows the concordance between the diagnosis of *S. stercoralis* larvae in feces and the detection of specific IgG in sera of individuals. In both groups concordance rates were considered low.

Table 5 – Concordance between ELISA and parasitological methods for diagnosis of *S. stercoralis* in HTLV-1 infected individuals in group 1 (n=161) and in the group 2 (n=16).

		Parasitological Methods							
		GROUP 1				GROUP 2			
		Positive	Negative	Total	Kappa	Positive	Negative	Total	Kappa
ELISA	Positive	3	20	23	0.205	3	7	10	0.243
	Negative	0	138	117		0	6	6	
	Total	3	158	161		3	13	16	

4. DISCUSSION

Several studies have shown that the precarious living conditions of a population, such as a lack of access to basic sanitation, health education and schooling, are the main determining factors for the acquisition of intestinal parasitic infections. These infections are still a major health problem in rural areas and on the peripheries of urban areas (26). Even in these areas, in the absence of investment in basic sanitation, the frequency of parasites can be quite high (76%) (27). In this sense, the epidemiological triangle for the development of parasitic diseases involves the host conditions, the parasite and the environment (28-29).

As observed herein, more than 70% of Group 1 subjects, although from low income families, lived in Salvador, which is a national metropolitan center and one of the largest cities in Brazil, with a population of 2,9 million inhabitants (30). Therefore, individuals were predominantly from boroughs with basic urban amenities: treated potable water supply, sewage system, rubbish disposal, public lighting, and sidewalks. In fact, the frequency of piped water supply (95.5%), and sewage system (84.5%) in the domiciles of families were even higher than the Brazilian national average (31). In contrast, individuals of Group 2 were from families with very low income (living on less than a Brazilian minimum salary) and lived in a rural area without basic sanitation facilities. The majority of individuals of this group presented parasitic infection (87.5%) and were poly-

parasitized (68.8%). Moreover, the frequency of *S. stercoralis* infection was almost 10 times higher than that observed in Group 1.

As observed for strongyloidiasis, the lower socioeconomic status indicators can also influence on HTLV-1 transmission. In Brazil, low schooling and black or indigenous ethnicity were identified as risk factors for HTLV-1 infection (18-32). Moreover, the vertical transmission of the virus can occur in 20% to 30% of infants breastfed by infected mothers, which is associated to the duration of breastfeeding. Intrauterine transmission or during the peripartum period, infection occurs in less than 5% of cases (31-32). The significant poverty of Group 2 individuals, associated with vertical transmission of an HTLV-1 infected matriarch, may account for the high prevalence of the virus in this group.

The association between *S. stercoralis* and HTLV-1 was reported for the first time in Okinawa, Japan (33) and it has been known since that first reporting that the prevalence of *S. stercoralis* infection is at least 2.4 times higher in individuals infected with the virus than in uninfected individuals (14-16-34). Studies conducted in Brazil have demonstrated high rates of *S. stercoralis* infection in HTLV-1 (14.3%), and in HTLV-2 (11.1%) (17). Studies in blood banks found 12.1% and 15.7% of *S. stercoralis* infection in HTLV-1 patients in São Paulo and Salvador, respectively (11-15).

Seroprevalence of IgG anti-*S. stercoralis* in Group 1 was 7 times higher than the presence of larvae in feces (14.3% versus 1.9%) and 5 times higher in Group 2 (62.5% versus 18.8%). Frequencies of *S. stercoralis* antibodies and the identification of larva in feces differ according to the groups of patients studied. Souza et al. (35) demonstrated a seroprevalence of 16.0% of *S. stercoralis* antibodies, contrasting with 1.3% of positive parasitological diagnosis in individuals with lupus erythematosus. Conversely, frequencies of specific antibodies and *S. stercoralis* larvae in feces were very similar in alcoholic individuals, 22.0% and 23.5%, respectively, with high agreement between diagnostic methods (Kappa = 0.786) (36). In both groups of HTLV-1 infected individuals studied herein, the concordance between parasitological examination and antibody detection was low. These divergent results could be explained by the continuous exposure to parasitic infections, stimulating specific antibody production, or limitations of parasitological diagnostic methods. It is also worthwhile to point out the necessity of performing an examination from several samples of feces is not always possible.

Coinfection with *S. stercoralis* and HTLV-1 leads to changes in the immune response. The exacerbated production of IFN- γ and TNF- α during HTLV-1 infection may negatively modulate the Th2-type cellular response, and consequently, decrease the main immune mediators involved in *S. stercoralis* defense mechanisms, such IL-4, IL-5 and IL-13, and IgE (37-38-39-40). This possibly explains the 3 cases (21.4%) of *S. stercoralis* hyperinfection observed in HTLV-1 infected individuals of Group 2, including one with an identification of different evolutionary parasitic forms in fecal samples.

The differences in the progress of strongyloidiasis in HTLV-1 patients observed in this study may be partially due, as discussed above, to the different profiles of the populations evaluated. In addition to the differences in access to basic sanitation, individuals of Group 1 had a systematic medical follow-up, which may also have contributed to the low *S. stercoralis* infection rate observed. Therefore, the constant exposure to enteroparasites infection, the absence of, and/or precarious access to, basic medical and healthcare services, malnutrition, and inefficient immune response, are probably the major factors leading to the *S. stercoralis* hyperinfection in HTLV-1 carriers in Group 2.

6. REFERENCES

- 1 Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006 May; 367(9521): 1521-32.
- 2 Krolewiecki AJ, Lammie P, Jacobson J, Gabrielli AF, Levecke B, Socias E, et al. A Public health response against *Strongyloides stercoralis*: time to look at soil-transmitted helminthiasis in full. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 May; 7(5):e2165.
- 3 Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*. 2017 Mar; 144(3): 263-73.
- 4 Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J, et al. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(1): e2002, 2013.
- 5 Pires ML, Dreyer G. Revendo a importância do *Strongyloides stercoralis*. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo*. 1993 July-Ago; 48(4): 175-82.
6. Devi U, Borkakoty, B, Mahanta J. Strongyloidiasis in Assam, India: a community-based study. *Trop Parasitol*. 2011 Jan; 1(1): 30-2.

7. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. PLoS Negl Trop Dis. 2013 July; 7(7):e2288.
8. Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. Parasitology. 2011 Sept; 138(11): 1331-40.
9. Santos LP, Santos FLN, Soares NM. Prevalência de parasitoses intestinais em indivíduos atendidos no hospital universitário professor Edgar Santos, Salvador – Bahia. Revista de Patologia Tropical. 2007 set-dez; 36(3): 237-46.
10. Inês E, Souza JN, Santos RC, Souza ES, Santos FL, Silva ML, et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. Acta Tropica. 2011 Dec; 120(3): 206-10.
11. Carvalho EM, Porto AF. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. Parasite Immunol. 2004 Nov-Dec; 26(11-12): 487-97.
12. Shorman M, Al-Tawfiq JA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and Gram-negative sepsis in a patient with astrocytoma. Int J Infect Dis. 2009 Sept; 13(5): 288-91.
13. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. BMC Infect Dis. 2013 Feb;13(78): 2-10.
14. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, et al. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin e reponses in residents of Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. 1997; 56(1): 71-5.
15. Chieffi PP, Chiattonne CS, Feltrim EM, Alves RCS, Paschoalotti MA, et al. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo City, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000; 95(5): 711-2.
16. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Zaha O, Kinjo N, Hokama A. Impairment of host immune response against *Strongyloidesstercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. Am J Trop Med Hyg. 2006 Feb; 74(2): 246-9.
17. Furtado KCYO, Costa CA da, Ferreira L de CS, Martins LC, Linhares ADC, Ishikawa EA, et al. Occurrence of strongyloidiasis among patients with HTLV-1/2 seen at the outpatient clinic of the núcleo de medicina tropical, Belém, state of Pará, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2013; 46(2): 241-3.

18. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sept; 24(39): 6058-68.
19. Glória MC, Damasceno S de A, Rodrigues LR, Pinto D da S. Perfil clínico-epidemiológico de indivíduos infectados pelo HTLV-1 em Belém/Pará. *Cad Saúde Colet*. 2015; 23(2): 157-62.
20. Pinto MT, Slavov SN, Valente VB, Ubiali EMA, Covas DT, Kashima S. Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for a four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2016 Apr; 49(2): 232-236.
21. Silva CMS, Sousa VG de, Pires C, Martons C de S, Gomes SCS, Mochel EG. Prevalência de sorologia positiva para o HTLV-1 e HTLV-2 em gestantes atendidas em três serviços de pré-natal, São Luís, Jul/08 a jul/09. *Cad Pesq*. 2009; 16(3): 39-44.
22. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Dec; 34(5): 527-31.
23. Inês E de J, Silva ML, Souza JN, Teixeira MC, Soares NM. The role of glycosylated epitopes in the serodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013; 76(1): 31-5.
24. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951; 193(1): 265-75.
25. Landis J, Koch GG. The measurements of agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33(3): 159-79.
26. G/Hiwot Y, Degarege A, Erko B. Prevalence of Intestinal Parasitic Infections among children under five years of age with emphasis on *Schistosoma mansoni* in WonjiShoa Sugar Estate, Ethiopia. *PLoS ONE*. 2014; 9(10).
27. Pereira C. Fatores de risco das enteroparasitoses de escolares públicos da bahia. *Rev Saúde Com*. 2014 maio; 10(3): 245-53.
28. Kules J, Potocnakova L, Bhide K, Tomassone L, Fuehrer HP, Horvatić A, et al. The challenges and advances in diagnosis of vector-borne diseases: where do we stand? *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017 May; 17(5):285-96.
29. Ray S, Meena KR. Larva migrans in children in India - Is it as Rare as we Think?. *Pediatric Oncall*. 2017; 14(1).
30. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico; 2010. Rio de Janeiro: IBGE.

31. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística –. Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2015/IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento - Rio de Janeiro; IBGE, 2016.
32. Dal Fabbro MMFJ, Cunha RV da BMN, Portela P, Botelho CA, Freitas GMB de et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2008; 41(2): 148-151.
33. Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y. High incidence of htlv antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. Lancet. 1984 Mar 17; 323(8377): 633.
34. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone T, Nakasone K, Oshiro Y. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. Int J Cancer. 1987 Ago 15; 40 (2):145-8.
- 35- Souza JN de; Teixeira MCA, Soares NM. Associação entre hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* e HTLV-1: um relato de caso. Rev Ciênc Méd Biol. 2015 Mar 10; 13(3): 427-30.
36. Silva ML, Inês Ede J, Souza AB, Dias VM, Guimarães CM, Menezes ER, et al. Association between *Strongyloides stercoralis* Infection and cortisol secretion in alcoholic patients. Acta Tropica, 2016 Feb; 154:133-8.
37. Walker JA, Mckenzie ANJ. TH2 cell development and function. Nat Rev Immunol. 2018. 18(2):121-133.
38. Montes M, Sanchez C, Verdonck K, Lake JE, Gonzalez E, Lopez G, et al. Regulatory T Cell expansion in HTLV-1 and Strongyloidiasis co-infection is associated with reduced IL-5 responses to *Strongyloides stercoralis* antigen. PloS Negl Trop Dis. 2009 June; 3(6): 456.
39. Pays JF. Combined infection with HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. Bull Soc Pathol Exot. 2011 Ago; 104(3): 188-99.
40. Janssen S, Rossatanga EG, Jurriaans S, Ten Berge IJ, Grobusch MP. Triple infection with HIV-1, HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*, rendering CD4(+) T-cell counts a misleading entity. Antivir Ther. 2013; 18(7): 949-51.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Ministério da Saúde/Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (PPSUS/FAPESB), Brazil and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil.

APÊNDICE B - ARTIGO 02 (SUBMETIDO E ACEITO PELO *JOURNAL OF PARASITOLOGY*)

RH: SHORT COMMUNICATIONS

Urinary Tract Infection by *Strongyloides stercoralis*: A Case Report

Nilo M. P. V. Barreto, Joelma N. de Souza, Nadia A. Khouri, Ernesto P. de Oliveira, Márcia C. A. Teixeira, and Neci M. Soares

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia - R. Barão de Jeremoabo, 147 - Ondina, Salvador - BA, 40170-115. Correspondence should be sent to Neci M. Soares at: necisoares@gmail.com

Abstract:

The objective of this study was to report a case of a hydronephrotic patient with *Strongyloides stercoralis* infection, with discharge of rhabditoid larva exclusively in urine. In 2013, a 72-yr-old, male patient, hypertensive, obese and diagnosed with hydronephrosis secondary to renal calculi, reported lumbar pain, polyuria, polaciuria and dysuria, as well as frequent urinary tract infections. The microscopic analysis of urine sediment showed the presence of *S. stercoralis* rhabditoid larva. However, parasitological examinations by Baermann-Moraes, agar plate culture and spontaneous sedimentation, performed with 3 fecal samples on alternate days had negative results. The patient was treated with albendazole and to date has shown negative results in both parasitological and urine tests. This report deals with the unusual finding of *S. stercoralis* in a urine sample of an immunocompetent individual and absence of disseminated infection, but with hydronephrosis. Patients with nephropathies from *S. stercoralis* endemic areas should be monitored periodically, as early detection may prevent the worsening of symptoms and renal failure.

Strongyloidiasis, an intestinal parasitic disease caused by nematodes of the genus *Strongyloides* and which is one of the main infections caused by geohelminths (Bethony *et al.*, 2006; Elliot *et al.*, 2007; Krolewiecki *et al.*, 2013; Requena-Méndez *et al.*, 2013; Nutman, 2016) affects approximately 30 to 100 million people worldwide, mainly in tropical and subtropical regions. According to the rate of prevalence, the infection by *Strongyloides stercoralis* can be classified as sporadic (<1%), endemic (1-5%) and hyperendemic (> 5%) (Pires *et al.*, 1993). The hyperendemic areas are located mainly in the tropics, especially in the developing countries of Asia, Sub-Saharan Africa and South America (notably Brazil and Colombia) (Fardet *et al.*, 2007; Devi *et al.*, 2011; Schär *et al.*, 2013). In Brazilian regions, between 1990 and 2009, the occurrence of *S. stercoralis* infection was approximately 5.5%. This rate of infection places Brazil in the hyperendemic

category (Paula *et al.*, 2011). In the city of Salvador, Bahia, the prevalence ranges from 4.6% to 6.6% (Santos *et al.*, 2007; Inês *et al.*, 2011).

The parasitic infection usually takes place when filariform larvae penetrate through the skin and migrate via the bloodstream to the lungs. After ascending the respiratory tract to the oropharynx, larvae are swallowed and reach the duodenal mucosal crypts to grow into parthenogenetic females. Thereafter, rhabditoid larvae hatch from the eggs and are excreted in feces. However, some larvae may transform into the filariform infective stage penetrating the intestinal mucosa and causing autoinfection (Genta, 1992; Lemos *et al.*, 2003; Vonghachack *et al.*, 2015). The autoinfection process is responsible for the chronic maintenance of strongyloidiasis, which may remain asymptomatic and undiagnosed in most infected hosts for decades (Sudré *et al.*, 2006).

The clinical diagnosis of strongyloidiasis is hampered by the lack of specific symptoms. Acute manifestations, when presented, include serpiginous erythema in the skin site of larvae penetration, coughing (which mimics asthma, due to larva migration through the lungs), abdominal pain, and diarrhea (Luna *et al.*, 2007). In the severe form of the disease, hyperinfection and dissemination to multiple organs may occur, especially in immunocompromised individuals (Maia *et al.*, 2006; Jongwutiwes *et al.*, 2014). In these cases, the passage of the larvae through the tissues can cause several complications such as malabsorption, gastrointestinal hemorrhage, paralytic ileus, severe pneumonia, meningitis, atrial fibrillation, hemoptysis, pneumothorax and gram negative infections (Keiser *et al.*, 2004; Tavares *et al.*, 2011; Makker *et al.*, 2015). In rare cases larvae were also observed in organs such as the liver (larvae in portal spaces), heart (larvae in the pericardial fluid) and brain (larvae in the CSF), as well as in urine, accompanied by hematuria and proteinuria (Maia *et al.*, 2006; Miyazaki *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2013).

The most commonly used parasitological method for *Strongyloides* diagnosis is the Baermann-Moraes (BM) method, although the agar plate culture (CPA) is considered 2-3 times more sensitive than BM (Marques *et al.*, 2010; Inês *et al.*, 2011; Mejia *et al.*, 2012). One limitation of parasitological methods is that, in most cases, the parasite load is low and intermittent, affecting these methods' effectiveness and making it necessary to analyze several samples on alternate days (Liu *et al.*, 1993; Mello *et al.*, 2014). In addition, other factors can influence the sensitivity of parasitological methods, such as sample cooling, fecal amount analyzed and handling (Zaha *et al.*, 2000; Inês *et al.*, 2011).

Hydronephrosis is a clinical condition that occurs when the kidney swells due to the failure of normal drainage of urine from the kidney to the bladder. Common causes include obstructing stones and ureteropelvic junction (UPJ) obstruction caused by intrinsic narrowing of the ureters or an overlying vessel. The obstruction will lead to increased pressure within the structures of the kidney due to the inability to pass urine from the kidney to the bladder and usually affects only 1 kidney (Nguyen *et al.*, 2010). This article aims to describe a case report of a patient with *S. stercoralis* identified in urine with medical diagnosis of Systemic Arterial Hypertension (SAH) and hydronephrosis.

A 72-year-old, male patient, hypertensive and obese (BMI 32,87), was diagnosed in 2011 with hydronephrosis (HN) secondary to renal calculi, after presenting with lumbar pain, dysuria, polyuria, polaciuria (5 urinations at night), and frequent urinary tract infections. The urinalysis tested positive for hemoglobin and nitrite; at microscopic examination it showed presence of epithelial cells, red blood cells and both numerous pyocytes and bacterias. The values of urea and creatinine in serum were 54 mg/dL (UV enzymatic method, reference value: 15 to 45mg / dL) and 1.77 mg/dL (Picrate Alkaline method, reference value: 0.40 to 1.30 mg/dL), respectively.

An exacerbation of symptoms was observed in 2013, with medical indication of nephrectomy of right kidney, which was contraindicated by a cardiologist, due to an uncontrolled SAH. At this time, patient presented to the Laboratory of Clinical Analysis of the Federal University of Bahia (LACTFAR - UFBA) for routine laboratory examinations. The urea and serum creatinine presented values of 44 mg/dL and 1.40 mg/dL, respectively. Urine examination revealed a turbid appearance, the presence of proteins, traces of urobilin, and positive nitrite. The microscopic analysis of urine sediment showed rare epithelial cells, numerous red blood cells, and bacterias per microscopic field, and the presence of *S. stercoralis* rabditoid larvae (\cong 1 larva per μ L of urine). A second sample examination the next day confirmed the presence of parasites in urine (Fig. 1). However, parasitological examinations by BM, CPA and spontaneous sedimentation, performed with 3 fecal samples on alternate days had negative results.

The patient was treated for urinary infection with Ciprofloxacin 500 mg every 12 hr for 5 days and for strongyloidiasis with albendazole 400 mg/day for 3 consecutive days, with repetition of the same therapeutic regimen after 15 days. After the treatment, fecal parasitological examinations were performed as previously, all with negative results, as

well as the urinalysis microscopy. One month later, urine and feces were reexamined with no detection of *S. stercoralis* larvae. However, clumps of leukocyte sediment, numerous bacteria, and rare epithelial cells were observed in the urine.

The patient did not present prior immunocompromised reports and did not use immunosuppressants. He reported having access to basic sanitation, good hygiene practices, satisfactory housing conditions and a potable water supply.

On 2 subsequent occasions, July 2014 and January 2015, the urine tests presented negative for nitrite, numerous pyocytes, rare red blood cells, rare epithelial cells and numerous bacteria and an absence of *S. stercoralis* larvae. Serum urea and creatinine were 36 mg/dL and 1.70 mg/dL, respectively. In May 2016, the patient was again invited to undergo new parasitological and urine tests with 3 samples on alternate days, and the result was negative for *S. stercoralis* in all fecal and urine samples.

Although *S. stercoralis* infection is frequently asymptomatic, it can present in a severe form, culminating in death in some hosts (Newberry *et al.*, 2005). Several conditions are determinant for the evolution of infection, such as immunosuppressive state, autoimmune diseases, viral infections, malnutrition, chronic alcoholism, aging, diabetes mellitus and other morbidities (Lemos *et al.*, 2003; Benincasa *et al.*, 2007; Souza *et al.*, 2014).

The present report describes a case of a patient with hydronephrosis, infected by *S. stercoralis*, with the elimination of the parasite through the urine. HN is an abnormality of the urinary tract, characterized by the abnormal enlargement or edema of the kidney, due to dilatation of the renal calices and renal pelvis, which disrupts the normal mechanisms of hydrokinetic defense predisposing to infections. It is often associated with obstruction of the ureter or with chronic nephropathies, which prevent normal drainage of urine from the urinary bladder, causing an increase in hydrostatic pressure (Decramer *et al.*, 2007; Nguyen *et al.*, 2010), and which may result in severe impairment of renal function (Ronald *et al.*, 1991). The obstructed kidney becomes more predisposed to traumatic ruptures, to the formation of new stones, recurrent pain, as well as bleeding and frequent infections (Elder *et al.*, 1995; Rodríguez-Suárez *et al.*, 2014). In HN patients, a reduction of tubular blood flow, accompanied by hypoxia and oxygen free radical release can also be observed. This can generate an interstitial inflammatory response characterized by infiltration of

macrophages, renal tubular dilatation and apoptosis, resulting in tubular atrophy and interstitial fibrosis with a loss of functional nephrons (Chevalier, 2006).

There are few reports of strongyloidiasis infection with the presence of larvae in the urinary tract (Lemos *et al.*, 2003; Maia *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2013). Yu (1995) reported a case of a patient with disseminated strongyloidiasis with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diagnosed with rhabditoid larvae in feces, sputum and urine, and embryonated eggs in sputum. Miyazaki (2010) identified a patient with disseminated strongyloidiasis with nephrotic syndrome and rhabditoid larvae in urine and filarioids in feces and sputum. Pocaterra (2016) described a case of a kidney-transplanted patient with *S. stercoralis* hyperinfection, diagnosed in urine and feces. According to the review Wang (2013), the diagnosis of strongyloidiasis through urine is possible, especially in those with nephropathies and compromised immune system. In their review, of 106 cases, the rates of parasitic positivity in feces, sputum and urine were 75%, 24% and 8%, respectively.

Other case reports have confirmed the presence of filariform larvae of *S. stercoralis* in organs such as the colon, liver, lungs, kidneys, as well as parthenogenetic female forms in the lungs and trachea. Moreover, there are reports of the identification of rhabditoid larvae of *S. stercoralis* in urine (Lemos, 2003; Schroeder *et al.*, 2013). This is most likely due to the presence of parthenogenetic females in the kidneys (Steiner *et al.*, 2002; Pocaterra *et al.* 2016). Nevertheless, in most cases parasite larvae were also diagnosed in feces.

Interestingly, the presence of only the rhabditiform stage in urine, in the case reported here, presumes a special intrarenal autoinfection cycle in which filariform larvae circulating in the blood may develop into adult forms (parthenogenic females) inside the kidney, which could be favored by the HN pathology. This renal infection probably led to the production of rhabditiform larvae and excretion in the urine, despite the absence of *S. stercoralis* in feces.

After treatment, the patient remained free of infection, with an absence of larva in both feces and urine. Our data emphasize the need of follow up parasitological examination of patients with renal disorders and from *Strongyloides stercoralis* endemic areas, to avoid renal symptoms worsening due to inflammation caused by the presence of worms and larvae in kidney.

LITERATURE CITED

- Benincasa, C. C., F. O. Azevedo, M. S. Canabarro, H. M. Valentim, V. D. Silva, S. V. Superti, and F. S. Dias. 2007. Hiper-infecção por *Strongyloides stercoralis*: relato de caso. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* **19**: 128-131.
- Bethony J., S. Brooker, M. Albonico, S. M. Geiger, A. Loukas, D. Diemert, and P. J. Hotez. 2006. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* **367**: 1521-1532
- Chevalier, R. L. 2006. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. *Nature Clinical Practice Nephrology* **2**: 157-168.
- Decramer, S., J. L. Bascands, and J. P. Schanstra. 2007. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. *World Journal of Urology* **25**: 457-465.
- Devi, U., B. Borkakoty, and J. Mahanta. 2011. Strongyloidiasis in Assam, India: a community-based study. *Tropical Parasitology* **1**: 30-32.
- Elder, J. S., R. Stansbrey, B. B. Dahms, and A. A. Selzman. 1995. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. *Journal of Urology* **154**: 719-722.
- Elliott D. E., Summers R. W. and Weinstock J. V. 2007. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *International Journal for Parasitology* **35**: 457-464.
- Fardet L., Généreau T., Poirot J. L., Guidet B., Kettaneh A. and Cabane J.. 2007. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: Case series and literature review. *J Infect.* **54**: 18-27.
- Genta, R. M. 1992. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. *ClinMicrobiol Rev.* **5**: 345-355.
- Inês, E. J., Souza J. N., Santos R. C., Souza E. S., Santos F. L., Silva M. L., Silva M. P., Teixeira M. C. and Soares N. M. 2011. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. *Acta Tropica.* **120**: 206–210.
- Jongwutiwes, U., Waywa D., Silpasakorn S., Wanachiwanawin D. and Suputtamongkol Y. 2014. Prevalence and risk factors of acquiring *Strongyloides stercoralis* infection among patients attending a tertiary hospital in Thailand. *Pathogens and Global Health* This is an incomplete reference. Please fix.
- Keiser, P. B., and T. B. Nutman T. B. 2004. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.***17**:208-217.
- Krolewiecki A. J., Lammie P., Jacobson J., Gabrielli A. F., Levecke B., Socias E., Arias L. M., Sosa N., Abraham D., Cimino R., *et al.* 2013. A Public Health Response against *Strongyloides stercoralis*: Time to Look at Soil-Transmitted Helminthiasis in Full. *PLoS Negl Trop Dis.* **07**:e2165.

- Lemos L. B., Qu Z., Laucirica R. and Fred H. L. 2003. Hyperinfection syndrome in strongyloidiasis: report of two cases. *Ann Diagn Pathol* **07**:87-94.
- Liu L. X. and Weller P. F. 1993. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect Dis Clin North Am* **07**:655–682.
- Luna O. B.; Grasselli R., Ananias M., Pinto, T. S., Bozza, F. A. Soares, M. and Salluh, J. I. F. 2007. Estrongiloidíase disseminada: diagnóstico e tratamento. *Rev bras ter intensiva* **19**:463-468.
- Maia T. M. C., Vasconcelos P. R. L., Fauth S. and Neto R. M. 2006. Hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis*. *RBPS* **19**:118-21.
- Makker J., Balar B., Niazi M. and Daniel M. 2015. Strongyloidiasis: A case with acute pancreatitis and a literature review. *World J Gastroenterol* **21**:3367-3375.
- Marques, C. C., Zago-Gomes M. P., Gonçalves C.S. and Pereira, F. E. L. 2010. Alcoholism and *Strongyloides stercoralis*: daily ethanol ingestion has a positive correlation with the frequency of *Strongyloides* larvae in the stools. *PLoS Negl Trop Dis* **04**:717.
- Mejia, R. and Nutman, T. B. 2012. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Current Opinion in Infectious Diseases*. **25**:458–463.
- Mello, M. A. G., Conceição, A. F. da, Sousa, S. M. B., Alcantara, L. C. J., Marin, L. J., Raio, M. R. da S., Boa-Sorte, N. C. A., Santos, L. P. S., Almeida, M. C. C., Galvão, T. C. *et al.* 2014. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virology J* **11**: 2-28.
- Miyazaki M., Tamura M., Kabashima N., Serino R., Shibata T., Miyamoto T., Furuno Y., Nishio T., Ohara J., Sakurai T., *et al.* 2010. Minimal change nephrotic syndrome in a patient with strongyloidiasis. *Clin Exp Nephrol* **14**:367-371.
- Newberry, A. M., Williams, D. N., Stauffer, W. M., Boulware, D. R., Hendel-Paterson, B.R., and Walker, P.F. 2005. *Strongyloides* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. *Chest* **128**: 3681-3684.
- Nguyen, H. T., Herndon, C. D., Cooper, C., Gatti, J., Kirsch, A., Kokorowski, P., Lee, R., Perez-Brayfield, M., Metcalfe, P., Initial missing for this person Yerkes, *et al.* 2010. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* **06**: 212-231.
- Nutman, T. B. 2016. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology* **16**: 1-11.
- Paula, F. M. and Costa-Cruz, J. M. 2011. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology* **138**: 1331-1340.
- Pires, M. L. and Dreyer, G. 1993. Revendo a importância do *Strongyloides stercoralis*. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* **48**: 175-182.

- Pocaterra L., Pérez G., Rojas E., Núñez, L., Goldstein, C., Castro J. and Hernán A. 2016. Larvas rabditoides de *Strongyloides stercoralis* en orina en paciente con riñón trasplantado y estrongiloidiasis diseminada. *Rev méd here*. **27**: 35-40.
- Requena-Méndez, A., Chiodini, P., Bisoffi, Z., Buonfrate, D., Gotuzzo, E. and Muñoz, J. 2013. The Laboratory Diagnosis and Follow Up of Strongyloidiasis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. **07**: e2002.
- Rodríguez-Suárez, E., Siwy, J., Zürgbig, P. and Mischak, H. 2014. Urine as a source for clinical proteome analysis: from discovery to clinical application. *Biochim Biophys Acta*. **1844**: 884-898.
- Ronald, A. R. and Pattullo, A. L. 1991. The natural history of urinary infection in adults. *Med Clin North Am* **75**: 299-312.
- Santos, L. P., Santos, F. L. S. and Soares, N. M. 2007. Prevalência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos no hospital universitário professor Edgar Santos, Salvador – Bahia. *Revista de Patologia Tropical*. **36**: 237-246.
- Schär, F., Trostorf, U., Giardina, F., Khieu, V., Muth, S., Marti, H., Vounatsou, P., and Odermatt, P. 2013. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis* **07**: e2288.
- Schroeder L. and Banaei N. 2013. Images in clinical medicine. *Strongyloides stercoralis* embryonated ova in the lung. *N Engl J Med* **368**: e15.
- Souza, J. N., Texeira, M. C. A. and Soares, N. M. 2014. Associação entre hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* e HTLV-1: Um relato de caso. *Rev Ciênc Méd Biol* **13**: 427-430.
- Steiner B., Riebold D., Wolff D., Freund M., and Reisinger E. C. 2002. *Strongyloides stercoralis* eggs in a urethral smear after bone marrow transplantation. *Clin. Infect. Dis*. **34**:1280-1281.
- Sudré, A. P., Macedo, H. W., Peralta, R. H. S. and Peralta, J.M. 2006. Diagnóstico da estrongiloidíase humana: importância técnicas. *Revista de Patologia Tropical* **35**: 173-184.
- Tavares, S., Carvalho, S., Esteves, F., Dias, A. P. and Guimarães, F. 2011. Estrongiloidíase Diseminada e Íleo Paralítico em doente com infecção VIH. *Arq Med* **25**: 67-70.
- Vonghachack Y., Sayasone S., Bouakhasith D., Taisayavong K., Akkavong K. and Odermatt P. 2015. Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* on Mekong islands in southern Laos. *Acta Trop* **141**: 289-294.
- Wang C., Xu J., Zhou X., Li J., Yan G., James A. A. and Chen X. 2013. Strongyloidiasis: an emerging infectious disease in China. *Am J Trop Med Hyg* **88**: 420-435.
- Yu J. J., Lu S. C., Wu I. H., Yu M. C., Lee C. N., and Lin T.P. 1995. Disseminated *Strongyloides stercoralis* infection mimicking pneumonia. *J Formos Med Assoc*. **94**: S162-S165.

Zaha O., Hirata T., Kinjo F. and Saito A. 2000. Strongyloidiasis--progress in diagnosis and treatment. Intern Med. **39**:695-700.

Figure 1. Urinary sediment (400x) showing rhabditiform larva of *Strongyloides stercoralis* and leukocytes.

ANEXOS

ANEXO A - QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO E SANITÁRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA

Nome: _____ OS: _____
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____
Gênero: () Masculino () Feminino Bairro: _____
Endereço: _____ Município: _____

- ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS E SANITÁRIOS

1. Qual o seu grau de escolaridade?

- () Nenhum () 5ª a 8ª série () 2º grau completo
() 1ª a 4ª série () 2º grau incompleto () Superior

2. Qual a renda familiar total?

- () < 1 salário mínimo () 2 salários mínimos
() 3 salários mínimos () 4 salários mínimos () mais de 4 salários mínimos

3. De onde vem a água para beber e cozinhar?

- () Água encanada () Tanque () Rio () Barragem
() Poço () Outro _____

4. Ferve ou filtra a água antes de beber? () Sim () Não () Água mineral

5. Aspectos sanitários:

- Possui rede de esgoto no local onde mora? () Sim () Não
As ruas possuem pavimentação? () Sim () Não
Tem banheiro com sanitário? () Sim () Não
Tem fossa? () Sim () Não
Tem pia de mão no banheiro? () Sim () Não

6. A coleta de lixo é feita de que forma:

- () Diariamente () Todo o lixo é coletado () Lixo queimado
() Semanalmente () Lixo acumulado nas ruas () Outros
() Não existe () Lixo acumulado no quintal
() Lixo desprezado sem sacos () Lixo desprezado em sacos

- ASPECTOS CLÍNICOS

1. Você faz uso de algum medicamento, qual?

- () Não () Sim _____
- Verificar se faz uso de corticoide/imunossupressor. () Sim () Não

2. Atualmente você fuma? () Sim () Não () Ex-fumante

- Se fumante ou ex-fumante, qual o tempo? _____

3. Você costuma fazer uso de bebidas alcoólicas? () Sim () Não

- Se faz uso crônico, há quanto tempo? _____

4. Com que frequência você geralmente ingere alguma bebida alcoólica?

- () Todos os dias () 1-4 vezes/semana () Finais de semana
() 1-3 vezes/mês () Menos que uma vez/mês
() Menos que uma vez/ano () Não bebe

5. Nos dias em que você ingere bebida alcoólica, qual a bebida e em que quantidade você geralmente consome por dia?
(uma unidade é igual a uma lata, uma garrafa ou um copo grande)

- () Cerveja () Cachaça () Vodka () Outras _____
Quantidade consumida _____

6. Você ingeriu bebida alcoólica hoje ou ontem? () Sim () Não

DATA: ____/____/____ ENTREVISTADOR: _____ Horário da coleta: _____

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia – Universidade Federal da Bahia – LACTFAR/UFBA, Salvador – Bahia- Brasil.

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa “**Avaliação e desenvolvimento de tecnologias aplicadas ao diagnóstico da infecção por *S. stercoralis* e prevenção da estrogiloidíase grave em indivíduos imunocomprometidos**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Neci Matos Soares, a qual pretende realizar o diagnóstico da infecção por *Strongyloides stercoralis* e estudar a associação entre esta infecção e o HTLV, além de caracterizar as alterações imunes metabólicas através de marcadores biológicos.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de doação de sangue e fezes, sendo que as amostras utilizadas na pesquisa são as mesmas solicitadas pelo seu médico, para a realização dos seus exames. Este estudo pode contribuir para melhorar a saúde da população, porém a sua participação pode trazer algum risco ou desconforto para a sua pessoa, tais como hematomas ou dor na região de coleta de sangue. Este risco no procedimento de coleta das amostras será minimizado através de orientações adequadas e profissionais experientes na realização do procedimento.

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço, Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia– Universidade Federal da Bahia – LACTFAR/UFBA, Rua Barão do Jeremoabo, nº 147, Ondina - Salvador, Bahia - Brasil, CEP 40.170-115, Salvador, Bahia- Brasil, pelo telefone (71) 3283-6950, ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP - Escola de Enfermagem da UFBA, Rua Augusto Viana, s/n, sala 435 - Canela - Salvador, Bahia - Brasil - telefone: (71) 3283-7615.

Consentimento Pós–Informação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Assinatura do orientador responsável

Assinatura do aluno (a) pesquisador

ANEXO C - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia – Universidade Federal da Bahia – LACTFAR/UFBA, Salvador – Bahia- Brasil.

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa “**Avaliação e desenvolvimento de tecnologias aplicadas ao diagnóstico da infecção por *S. stercoralis* e prevenção da estrogiloidíase grave em indivíduos imunocomprometidos**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Neci Matos Soares, a qual pretende realizar o diagnóstico da infecção por *Strongyloides stercoralis* e estudar a associação entre esta infecção e o HTLV, além de caracterizar as alterações imunes metabólicas através de marcadores biológicos.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de doação de sangue e fezes, sendo que as amostras utilizadas na pesquisa são as mesmas solicitadas pelo seu médico, para a realização dos seus exames. Este estudo pode contribuir para melhorar a saúde da população, porém a sua participação pode trazer algum risco ou desconforto para a sua pessoa, tais como hematomas ou dor na região de coleta de sangue. Este risco no procedimento de coleta das amostras será minimizado através de orientações adequadas e profissionais experientes na realização do procedimento.

Se depois de consentir em sua participação, você poderá desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Você não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, você poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço, Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia– Universidade Federal da Bahia – LACTFAR/UFBA, Rua Barão do Jeremoabo, nº 147, Ondina - Salvador, Bahia - Brasil, CEP 40.170-115, Salvador, Bahia- Brasil, pelo telefone (71) 3283-6950, ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP - Escola de Enfermagem da UFBA, Rua Augusto Viana, s/n, sala 435 - Canela - Salvador, Bahia - Brasil - telefone: (71) 3283-7615.

Consentimento Pós-Infomação

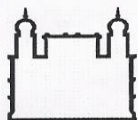
Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____, fui informado (a) dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi o termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas *dúvidas*.

Assinatura do menor

Assinatura do orientador responsável

Assinatura do aluno (a) pesquisador

ANEXO D – PARECER CEP



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

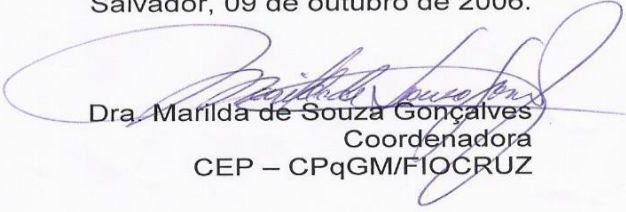
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

PARECER Nº 102/2006**Protocolo: 203****Projeto de Pesquisa: Desenvolvimento e Implantação de Métodos Parasitológicos e Imunológicos para o Diagnóstico da Estrongiloidíase****Pesquisador Responsável: Dra. Neci Matos Soares****Instituição ou Departamento : Laboratório de Parasitologia- Faculdade de Farmácia (UFBA)****Considerações:**

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

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

Salvador, 09 de outubro de 2006.



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



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>