

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS
CURSO DE MEDICINA

JEFFERSON NORONHA BEZERRA SILVA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESTRONGILOIDÍASE EM HUMANOS:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

PICOS - PI

2023

JEFFERSON NORONHA BEZERRA SILVA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESTRONGILOIDÍASE EM HUMANOS:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Medicina, da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Senador Helvídio Nunes de Barros (CSHNB), como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Ferreira Mendes de Sousa.

PICOS - PIAUÍ

2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

S586t Silva, Jefferson Noronha Bezerra
Tratamento farmacológico da estrogiloidíase em humanos : uma revisão integrativa [recurso eletrônico] / Jefferson Noronha Bezerra Silva – 2023.
30 f.

1 Arquivo em PDF

Indexado no catálogo *online* da biblioteca José Albano de Macêdo-CSHNB
Aberto a pesquisadores, com restrições da Biblioteca

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Piauí, Bacharelado em Medicina, Picos, 2023.

“Orientador: Dr. Antônio Ferreira Mendes de Sousa”

1. Farmacologia - tratamento. 2. Estrogiloidíase. 3. *Strongyloides stercoralis*.
I. Sousa, Antônio Ferreira Mendes de. II. Título.

CDD 615

JEFFERSON NORONHA BEZERRA SILVA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESTRONGILOIDÍASE EM HUMANOS:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Data de aprovação: 09/03/2023

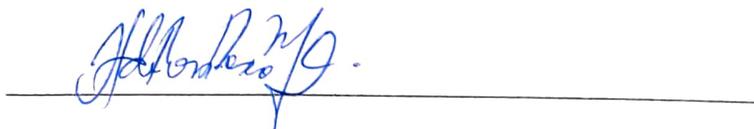
Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Medicina, da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Senador Helvídio Nunes de Barros (CSHNB), como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Ferreira Mendes de Sousa.

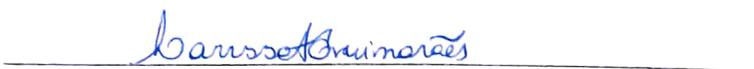
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Antonio Ferreira Mendes de Sousa



Prof. Dr. Ítalo Rossi Roseno Martins



Prof. Dra. Larissa Alves Guimarães

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me protegido e agraciado com saúde e perseverança para concluir mais esta etapa da minha vida. Agradeço também a minha família, pai, mãe, irmãos, avós, tios e tias por todo o apoio prestado em minha trajetória. Não poderia deixar de agradecer também a minha namorada, Maria de Nazaré, companheira desde o início desta jornada.

Sou grato, também, a todos os professores, médicos e preceptores que contribuíram para minha formação por meio do compartilhamento de conhecimentos, saberes, habilidades, experiências e vivências. Agradeço ao meu orientador por ter aceitado guiar este projeto e pelo auxílio prestado. Por fim, agradeço aos colegas e amigos que me ajudaram durante o meu caminho até aqui.

RESUMO

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

Palavras-chave: Tratamento Farmacológico; Estrogiloidíase; Revisão.

ABSTRACT

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

Keywords: Drug Therapy; Strongyloidiasis; Review.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
MÉTODO.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSSÃO.....	15
CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS.....	19
ANEXO.....	23
Normas para submissão da Revista de Medicina (São Paulo).....	23

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESTRONGILOIDÍASE EM HUMANOS:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

***PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF STRONGYLOIDIASIS IN HUMANS: AN
INTEGRATIVE REVIEW***

**TRATAMENTO DA ESTRONGILOIDÍASE
*TREATMENT OF STRONGYLOIDIASIS***

Jefferson Noronha Bezerra Silva¹, Antonio Ferreira Mendes de Sousa².

1. Acadêmico do curso de medicina da Universidade Federal do Piauí, Picos, PI. <https://orcid.org/0000-0001-5648-2457>. E-mail: jefin_nbs@hotmail.com
2. Professor orientador do curso de medicina da Universidade Federal do Piauí, Picos, PI. <https://orcid.org/0000-0002-2019-1348>. E-mail: antoniofms@ufpi.edu.br

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

RESUMO

Introdução: A estrogiloidíase é uma parasitose endêmica no Brasil e em boa parte do mundo, causada pelo *Strongyloides stercoralis*, que se destaca por sua propriedade de causar autoinfecção no hospedeiro, podendo levar a quadros graves em situações de imunossupressão. Atualmente, a medicina dispõe de limitado arsenal terapêutico para esta condição. **Objetivo:** Descrever as recomendações, novas possibilidades e eficiência dos tratamentos mais atuais para estrogiloidíase. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, utilizando as bases de dados PUBMED, Biblioteca Virtual de Saúde e SciELO, de publicações dos últimos 5 anos e com alto nível de evidência. **Resultados:** Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 estudos foram selecionados ao final para serem analisados de forma qualitativa. **Discussão:** O tratamento padrão para estrogiloidíase permanece sendo a ivermectina por via oral, reservando-se o albendazol e tiabendazol como terapia de segunda linha. É recomendado o rastreamento e tratamento da estrogiloidíase a todos os pacientes que necessitem de terapia imunossupressora, incluindo corticoterapia para COVID-19 ou uso de metotrexato. Embora não recomendada para crianças com menos de 15 kg por falta de estudos de segurança, a ivermectina já foi utilizada neste público em certas situações, sem grandes efeitos adversos. Inclusive, sendo recomendada, de forma diluída, pela Agência Reguladora

Francesa de Medicamentos, para crianças menores. A moxidectina está sendo estudada como uma possível alternativa à ivermectina por oferecer algumas vantagens farmacocinéticas principalmente. Na síndrome de hiperinfecção, uma formulação veterinária de ivermectina subcutânea tem sido utilizada em pacientes que não suportam a via oral. **Conclusão:** Discretos avanços foram realizados a respeito da terapia farmacológica para estrogiloidíase. Dentre as principais demandas, destaca-se a urgência de estudos clínicos que testem a ivermectina por via parenteral e sua segurança em crianças abaixo dos 15 kg.

Palavras-chave: Tratamento Farmacológico; Estrogiloidíase; Revisão.

ABSTRACT

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

Keywords: Drug Therapy; Strongyloidiasis; Review.

INTRODUÇÃO

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

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

As fêmeas parasitas são partenogéticas e se reproduzem colocando ovos dos quais eclodem as larvas rabditiformes, que são eliminadas nas fezes, ou viram larvas filarióides que penetram na mucosa intestinal e perpetuam a infecção⁶. A autoinfecção explica a existência da infecção em pessoas que não estiveram em áreas endêmicas há muitos anos⁵.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atualmente, em humanos, a ivermectina está disponível apenas para administração por via oral (VO), dificultando o tratamento de pacientes que não suportem esta via. Além disso,

há perspectiva de resistência à droga devido a administrações em massa, tanto na pandemia como tentativa de tratamento para COVID-19, quanto em programas de controle para oncocercose e filariose¹⁷.

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

MÉTODOS

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

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

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

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

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

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

RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 2657 artigos. Após desconsiderar os artigos duplicados e aplicados os critérios de inclusão, restaram 27 artigos. Depois da leitura dos títulos e resumos restaram 10 artigos, os quais foram lidos e analisados em seu texto completo. Foram retirados 6 artigos do Pubmed e 4 estudos da BVS. A base de dados SciELO não apresentou resultados na busca.

Para auxiliar na pesquisa, foram utilizados dois instrumentos de coleta de dados, representados respectivamente pelos quadros 1 e 2 abaixo. No quadro 1 buscou-se a identificação dos estudos, com destaque para o título, autores, ano e periódico. No quadro 2 inquiriu-se a caracterização dos estudos, a partir da referência do estudo, metodologia, nível de evidência, e os resultados tidos de interesse de cada estudo a partir de uma análise qualitativa.

Título:	Autores:	Ano:	Periódico:
Clinical and laboratory features of <i>Strongyloides stercoralis</i> infection at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis.	Buonfrate D, Fittipaldo A, Vlieghe E, et al.	2021	Clinical Microbiology and Infection.
Comparison of Trials Using Ivermectin for COVID-19 Between Regions With High and Low Prevalence of Strongyloidiasis: A Meta-analysis.	Bitterman A, Martins CP, Cices A, et al.	2022	JAMA Network open.
Multiple-dose versus single-dose ivermectin for <i>Strongyloides stercoralis</i> infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial.	Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, et al.	2019	The Lancet Infectious Diseases.
Efficacy and safety of ascending doses of moxidectin against <i>Strongyloides stercoralis</i> infections in adults: a randomised, parallel-group, single-blinded, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2a trial	Hofmann D, Sayasone S, Sengngam K, et al.	2021	The Lancet Infectious Diseases.
Methotrexate exposure and risk of strongyloidiasis.	Richards C, Penner J, Colmegna I, et al.	2019	Tropical Medicine & International health.
A systematic review and an individual patient data meta-analysis of ivermectin use in children weighing less than fifteen kilograms: Is it time to reconsider the current contraindication?	Jittamala P, Monteiro W, Smit MR, et al.	2021	PLOS Neglected Tropical Diseases.
Optimizing moxidectin dosing for <i>Strongyloides stercoralis</i> infections: Insights from pharmacometric modeling.	Hofmann D, Smit C, Sayasone S, et al.	2022	Clinical and Translational Science.
World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Management of	Farthing, M; Albonico M;	2020	Journal of Clinical

Strongyloidiasis February 2018—Compact Version.	Bisoffi Z, et al.		Gastroenterology.
Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries.	Requena-Méndez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, et al.	2017	The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Intestinal parasites including <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Giardia</i> , and <i>Microsporidia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Schistosomiasis</i> , and <i>Echinococcus</i> : Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.	La Hoz RM, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice.	2019	Clinical Transplantation

Quadro 1: Identificação dos trabalhos utilizados.

Referência:	Metodologia:	Principais Resultados:
BUONFRATE et al ²³	Revisão Sistemática com Metanálise de 9 ensaios clínicos randomizados e 13 estudos observacionais prospectivos, retirados das bases PubMed, EMBASE, LILACS e Cochrane, utilizando fluxograma PRISMA e revisado por pares. Nível 1 de evidência.	<ol style="list-style-type: none"> Os tratamentos mais utilizados foram a ivermectina (200 µg /kg VO dose única), albendazol (400 mg/dia VO por 3 dias). Tiabendazol e moxidectina também foram usados em menor proporção. Houve melhora da eosinofilia e dos sintomas na maioria dos pacientes tratados. Ivermectina mostrou-se superior ao albendazol, mas não 100% eficaz na eliminação larval.
BITTERMAN et al ²⁴	Revisão sistemática com Metanálise de ensaios clínicos randomizados, retirados do banco de dados <i>c19ivermetin</i> , utilizando diretriz PRISMA e revisado por pares. Nível 1 de evidência.	<ol style="list-style-type: none"> Doze estudos, somando 3901 pacientes, mostraram que pacientes com COVID-19 de áreas de elevada prevalência de estrogiloidíase ao receberem tratamento com ivermectina obtiveram menor mortalidade.
BUONFRATE et al ²⁵	Ensaio clínico multicêntrico, aberto, de fase 3, randomizado e controlado. Centros referência em parasitoses: 4 na Itália, 3 na Espanha, e 2 no Reino Unido. 231 pacientes analisados após 12 meses. Estudo em países não endêmicos para excluir reinfecção. Nível 2 de evidência.	<ol style="list-style-type: none"> Foi comprovado, por meio de exames sorológicos e fecais, após 6 e 12 meses, que múltiplas doses não foram superiores a dose única de ivermectina no tratamento dos pacientes. As taxas de eliminação da infecção foram de aproximadamente 85% nos dois grupos. Doses múltiplas de ivermectina foram mais relacionadas a efeitos adversos, apesar de leves em sua maioria. Seis meses de acompanhamento parecem suficientes para julgar resposta ao tratamento. Contagem de eosinófilos não se mostrou confiável para controle após tratamento. A coadministração de ivermectina e albendazol em dose única aumentaria a eficácia de programas de controle em comunidades endêmicas.

HOFMANN et al ²⁶	Ensaio clínico de fase 2A randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose, realizado em 4 aldeias no Laos, com 209 adultos compondo a amostra final. Nível 2 de evidência.	<ol style="list-style-type: none"> 1. A moxidectina é facilmente administrada como dose única independente do peso, e é eficaz contra cepas resistentes à ivermectina. 2. Recomenda-se uma dose de 8 mg para estudos futuros. 3. Controle após 28 dias do tratamento com 2 amostras de fezes examinadas pelo método Baermann. 4. Os efeitos adversos ocorreram em 21% do grupo testado, e foram tidos como leves.
RICHARDS et al ²⁷	Revisão sistemática da literatura, realizada nos bancos de dados EMBASE, Medline e Web of Science, sobre 27 estudos relatando 29 casos de humanos expostos ao metotrexato e testados para <i>Strongyloides</i> . Nível 1 de evidência.	<ol style="list-style-type: none"> 1. A triagem e tratamento de estrogiloidíase devem ser considerados para pacientes em uso de metotrexato, mesmo em baixas doses, principalmente se combinado com imunossupressão adicional, como corticoides. 2. Em 52% das pessoas com baixas doses de metotrexato apresentaram hiperinfecção. 3. A maioria das indicações para uso do metotrexato eram reumatológicas ou dermatológicas. 4. Em altas dosagens de metotrexato, e combinado com outros imunossupressores, como corticoides, a taxa de hiperinfecção ou disseminação foi de 75%.
JITTAMALA et al ¹⁹	Revisão sistemática com metanálise de acordo com a diretriz PRISMA de 17 relatórios com 1088 crianças. Nível 1 de evidência.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Os dados limitados indicam que a ivermectina pode ser usada para crianças abaixo de 15 kg. 2. Efeitos adversos ocorreram em 1,4% das crianças, todos leves e autolimitados. 3. A maioria das crianças tratadas tinha peso médio de 13 kg e receberam em média 2 doses de ivermectina. 4. As principais indicações foram: escabiose 84,5%, tricuriase 4,0%, estrogiloidíase 0,8%, e outras.
HOFMANN et al ²⁸	Ensaio clínico de fase 2A randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose, realizado em aldeias do Laos, com 209 adultos compondo a amostra final. Nível 2 de evidência.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dos 209 pacientes com estrogiloidíase no estudo, 180 receberam moxidectina de 2 a 12 mg, e o restante recebeu placebo. 2. As taxas de cura variaram de 73 a 97%. 3. O grupo placebo apresentou 14% de cura. 4. Não houve grande ganho com a taxa média de cura na dose de 8 mg (88% de cura), em relação a dose de 12 mg (90% de cura). 5. As taxas de cura são altamente dependentes da intensidade da infecção, sendo de 97% com 8 mg em infecções de baixa intensidade. Nas infecções de moderada e alta intensidade a taxa de cura foi de 90%. 6. A estratificação por intensidade de infecção foi realizada pelo método de Baermann de exame fecal, da seguinte forma: leve (maior ou igual a 0,4–1 larvas por grama [LPG] de fezes), moderada (maior que 1–10 LPG), e pesada (maior que 10 LPG).
		<ol style="list-style-type: none"> 1. O diagnóstico deve ser estabelecido por meio de sorologia IgG anti-<i>Strongyloides</i> e um teste fecal de Baermann, PCR ou cultura em ágar, com amostras de pelo menos 3 dias. 2. Em locais de menor recurso o teste fecal de sedimentação tubular espontânea pode ser usado. 3. O controle de cura deve ser feito através de queda

FARTHING et al ⁵	Diretriz de prática clínica. Nível 1 de evidência.	<p>nos títulos sorológicos e um exame fecal negativo.</p> <p>4. A ivermectina 200 µg/kg é o tratamento padrão. Em falha terapêutica, pode ser repetida por 2 dias.</p> <p>5. Albendazol 400 mg por 3 dias só deve ser usado como tratamento de 2ª linha.</p> <p>6. Recomenda-se pesquisar estrogiloidíase em pacientes com eosinofilia.</p> <p>7. A segurança da ivermectina na gravidez não está estabelecida. Usar somente se risco de hiperinfecção.</p> <p>8. Mulheres amamentando só devem ser tratadas com ivermectina se os benefícios superarem os riscos da excreção no leite para o recém-nascido.</p> <p>9. A ivermectina pode ser usada por via subcutânea na indisponibilidade da via oral.</p>
REQUENA-MÉNDEZ et al ¹⁴	Diretriz de prática clínica. Nível 1 de evidência.	<p>1. Se um teste diagnóstico apropriado não estiver disponível, o tratamento específico com ivermectina deve ser fornecido preventivamente.</p> <p>2. A triagem deve ser realizada com um teste sorológico ELISA. Se indisponível, usar técnicas fecais melhoradas: Baermann ou cultura em ágar.</p> <p>3. A estrogiloidíase deve ser tratada com ivermectina.</p> <p>4. Ensaios clínicos randomizados mostraram que albendazol em dose alta (800 mg/dia por 3 dias) e tiabendazol (1 g a cada 12 horas por 5 dias) mostraram taxas de cura elevadas, no entanto, com maiores efeitos adversos, principalmente o tiabendazol.</p> <p>5. O acompanhamento pós-tratamento deve ser realizado com a técnica mais sensível disponível. A sorologia deve ser feita no início e repetida após 6 e 12 meses do tratamento.</p>
LA HOZ et al ⁶	Diretriz de prática clínica. Nível 1 de evidência.	<p>1. Candidatos ou transplantados com estrogiloidíase, devem ser triados para HTLV-1, pois a coinfeção está associada a recaída pós tratamento.</p> <p>2. A ivermectina oral é a droga de escolha para o tratamento da estrogiloidíase não complicada.</p> <p>3. Ivermectina retal pode ser usada na hiperinfecção em pacientes que não toleraram terapia oral.</p> <p>4. Ivermectina via subcutânea pode ser usada para tratamento da hiperinfecção.</p>

Quadro 2: Caracterização dos trabalhos utilizados.

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

Além disso, já foi demonstrado que a ivermectina é altamente eficaz mesmo em dose única, o que facilita o tratamento dos pacientes e possibilita que a mesma seja usada simultaneamente com o albendazol, também em dose única, em programas de controle de parasitoses em comunidades, aumentando a cobertura para *Strongyloides*²⁵. No momento, a recomendação da ivermectina é de 200 µg/kg em dose única, embora alguns especialistas sugiram que doses múltiplas aumentem a eficácia e a própria OMS oferece ambas as opções: dose única; ou 2 doses em dias consecutivos¹⁴.

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

Isto corrobora a revisão de Jittamala¹⁹, que afirma que o uso de ivermectina para crianças com peso inferior a 15 kg pode trazer benefícios para a saúde desse grupo, uma vez

que a administração de ivermectina em programas de controle na Colômbia, Equador, Argentina e Austrália demonstraram reduções na prevalência de estrogiloidíase.

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

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

Visando alternativas terapêuticas para a estrogiloidíase, um ensaio clínico demonstrou que a moxidectina, um fármaco usado na veterinária e que foi aprovado para humanos no tratamento da oncocercose, pode ajudar. A moxidectina também é uma lactona macrocíclica, e oferece vantagens sobre a ivermectina: dose oral única independente do peso; potencial neurotóxico menor; meia-vida mais longa, com potencial para combater autoinfecções ou reinfecções; e é considerada eficaz no tratamento de *Strongyloides* resistentes²⁶.

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

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

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

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

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

Já em outra diretriz⁶, o tratamento ideal de pacientes gravemente enfermos que são incapazes de tolerar a terapia oral ainda é incerto, mas opções neste cenário incluem ivermectina retal³³ ou subcutânea³⁴ na dose de 200 mg/kg/dia. Relatos de casos descreveram níveis subterapêuticos da ivermectina retal³⁵, daí a recomendação de usar a via subcutânea³⁶. A partir disso, o uso da formulação subcutânea da ivermectina para o tratamento em humanos poderia obter das agências reguladoras uma aprovação emergencial como medicamento experimental.

CONCLUSÃO

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

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

Participação dos autores: *Jefferson Noronha Bezerra Silva*: participou na elaboração do projeto, coleta de dados, análise dos dados, discussão dos achados, redação e edição do artigo. *Antonio Ferreira Mendes de Sousa*: contribuiu com orientações e revisão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Méndez A, Muñoz J, Krolewiecki AJ, Gotuzzo E, et al. Strongyloides stercoralis: a plea for action. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 May 9;7(5):e2214. doi: 10.1371/journal.pntd.0002214.
2. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, French M, Reithinger R, Gobbi F, Montresor A, Bisoffi Z. The Global Prevalence of Strongyloides stercoralis Infection. *Pathogens*. 2020 Jun 13;9(6):468. doi: 10.3390/pathogens9060468.
3. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, Vounatsou P, Odermatt P. Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Jul 11;7(7):e2288. doi: 10.1371/journal.pntd.0002288.
4. Buonfrate D, Mena MA, Angheben A, Requena-Mendez A, Muñoz J, Gobbi F, Albonico M, Gotuzzo E, Bisoffi Z; COHEMI Project Study Group. Prevalence of strongyloidiasis in Latin America: a systematic review of the literature. *Epidemiol Infect*. 2015 Feb;143(3):452-60. doi: 10.1017/S0950268814001563.
5. Farthing M, Albonico M, Bisoffi Z, Bundy D, Buonfrate D, Chiodini P, Katelaris P, Kelly P, Savioli L, Mair AL. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Management of Strongyloidiasis February 2018-Compact Version>. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Oct;54(9):747-757. doi: 10.1097/MCG.0000000000001369.
6. La Hoz RM, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Intestinal parasites including Cryptosporidium, Cyclospora, Giardia, and Microsporidia, Entamoeba histolytica, Strongyloides, Schistosomiasis, and Echinococcus: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13618. doi: 10.1111/ctr.13618.
7. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, Bisoffi Z. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 8;13:78. doi: 10.1186/1471-2334-13-78.
8. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Jan;17(1):208-17. doi: 10.1128/CMR.17.1.208-217.2004.

9. Siegel MO, Simon GL. Is human immunodeficiency virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(7):e1581. doi: 10.1371/journal.pntd.0001581.
10. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, Campbell S, Peaper DR, Topal JE. Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct;103(4):1590-1592. doi: 10.4269/ajtmh.20-0699.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites—Strongyloides. Resources for health professionals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Available from: www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html.
12. González A, Gallo M, Valls ME, Muñoz J, Puyol L, Pinazo MJ, Mas J, Gascon J. Clinical and epidemiological features of 33 imported *Strongyloides stercoralis* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Sep;104(9):613-6. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.06.001.
13. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jun;21(6):543-52. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.001.
14. Requena-Méndez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, Zammarchi L, Bisoffi Z, Muñoz J. Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Sep;97(3):645-652. doi: 10.4269/ajtmh.16-0923.
15. Nielsen PB, Mojon M. Improved diagnosis of *strongyloides stercoralis* by seven consecutive stool specimens. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. 1987 Mar;263(4):616-8. doi: 10.1016/s0176-6724(87)80207-9.
16. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Cinquini M, Cruciani M, Fittipaldo A, Giorli G, Gobbi F, Piubelli C, Bisoffi Z. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection-A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Feb 9;12(2):e0006229. doi: 10.1371/journal.pntd.0006229.
17. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin - Old Drug, New Tricks? *Trends Parasitol*. 2017 Jun;33(6):463-472. doi: 10.1016/j.pt.2017.02.004.
18. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC Jr, Terashima A, Samalvides F, Pérez-Molina JA, Plana MN. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 18;2016(1):CD007745. doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3.

19. Jittamala P, Monteiro W, Smit MR, Pedrique B, Specht S, Chaccour CJ, Dard C, et al. A systematic review and an individual patient data meta-analysis of ivermectin use in children weighing less than fifteen kilograms: Is it time to reconsider the current contraindication? *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar 17;15(3):e0009144. doi: 10.1371/journal.pntd.0009144.
20. Mendes, Karina Dal Sasso, Silveira, Renata Cristina de Campos Pereira e Galvão, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem* [online]. 2008, v. 17, n. 4, pp. 758-764. ISSN 1980-265X. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
21. Souza, Marcela Tavares de, Silva, Michelly Dias da e Carvalho, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2010, v. 8, n. 1, pp. 102-106. ISSN 2317-6385. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>.
22. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
23. Buonfrate D, Fittipaldo A, Vlieghe E, Bottieau E. Clinical and laboratory features of *Strongyloides stercoralis* infection at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Nov;27(11):1621-1628. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.016.
24. Bitterman A, Martins CP, Cices A, Nadendla MP. Comparison of Trials Using Ivermectin for COVID-19 Between Regions With High and Low Prevalence of Strongyloidiasis: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e223079. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3079.
25. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Maruri BT, Rodari P, Castelli F, Zammarchi L, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Nov;19(11):1181-1190. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30289-0.
26. Hofmann D, Sayasone S, Sengngam K, Chongvilay B, Hattendorf J, Keiser J. Efficacy and safety of ascending doses of moxidectin against *Strongyloides stercoralis* infections in adults: a randomised, parallel-group, single-blinded, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Aug;21(8):1151-1160. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30691-5.

27. Richards C, Penner J, Colmegna I, Loewen H, Melaku Z, Melkie A, Meltzer M, et al. Methotrexate exposure and risk of strongyloidiasis. *Trop Med Int Health*. 2019 Sep;24(9):1032-1041. doi: 10.1111/tmi.13288.
28. Hofmann D, Smit C, Sayasone S, Pfister M, Keiser J. Optimizing moxidectin dosing for *Strongyloides stercoralis* infections: Insights from pharmacometric modeling. *Clin Transl Sci*. 2022 Mar;15(3):700-708. doi: 10.1111/cts.13189.
29. Berthe-Aucejo A, Prot-Labarthe S, Pull L, Lorrot M, Touratier S, Trout H, Bourdon O, Dehen L, Bourrat E. Traitement de la gale et rupture d'Ascabiol(®) : quid de la population pédiatrique ? Gale chez l'enfant et rupture d'Ascabiol(®) [Treatment of scabies and Ascabiol(®) supply disruption: what about the pediatric population?]. *Arch Pediatr*. 2014 Jun;21(6):670-5. French. doi: 10.1016/j.arcped.2014.03.001.
30. Kobylinski K, von Seidlein L. Ivermectin Safety in Small Children (NCT04332068). University of Oxford; 2020.
31. Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. *Strongyloides stercoralis* infection. *BMJ*. 2013 Jul 30;347:f4610. doi: 10.1136/bmj.f4610.
32. Chiodini PL, Reid AJ, Wiselka MJ, Firmin R, Foweraker J. Parenteral ivermectin in *Strongyloides* hyperinfection. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):43-4. doi: 10.1016/s0140-6736(99)02744-0.
33. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, Lucey DR. Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 Apr;68(4):453-5. PMID: 12875295.
34. Barrett J, Broderick C, Soulsby H, Wade P, Newsholme W. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jan;71(1):220-5. doi: 10.1093/jac/dkv315.
35. Bogoch II, Khan K, Abrams H, Nott C, Leung E, Fleckenstein L, Keystone JS. Failure of ivermectin per rectum to achieve clinically meaningful serum levels in two cases of *Strongyloides* hyperinfection. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Jul;93(1):94-6. doi: 10.4269/ajtmh.15-0077.
36. Grein JD, Mathisen GE, Donovan S, Fleckenstein L. Serum ivermectin levels after enteral and subcutaneous administration for *Strongyloides* hyperinfection: a case report. *Scand J Infect Dis*. 2010 Mar;42(3):234-6. doi: 10.3109/00365540903443165.

ANEXO

Normas para submissão da Revista de Medicina (São Paulo)

ISSN (online): 1679-9836 / Indexada: Lilacs, Latindex.

Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/about/submissions>

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".

URLs para as referências foram informadas quando possível.

O texto está em espaço 1,5; Times New Roman, usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL); as figuras e tabelas (Fonte Times New Roman, fonte 10) estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.

Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

Check list inicial para submissão:

- Artigos Originais
- Artigos de Revisão
- Relatos de Experiência
- Relato de casos
- Resumos: Estruturado, Português e Inglês 1.200 caracteres (sem espaço) incluindo Palavras-chave e Keywords.
- Indicar mínimo de 3 e máximo de 8 Descritores/Keywords (de acordo com o DeCS ou MeSH)

OBS.: Utilizar fonte: Times New Roman, espaço 1,5, parágrafo com recuo de 1 cm.

Autores:

- Cadastrar todos os autores no link da submissão do seu artigo; incluir: Nome completo, E-mail, Instituição, URL Lattes e ORCID (www.orcid.org). Antes de finalizar a submissão.

Página de rosto do artigo completo deve conter nesta ordem (e deve ser anexada na primeira página do arquivo completo de seu artigo):

- Título em Português;
- Título em Inglês;
- Título condensado em Português e Inglês;
- Nome completo dos autores
- Instituições as quais os autores estão vinculados; registro ORCID e E-mail.
- Referência ao trabalho como parte integrante de dissertação, tese ou projeto (se for o caso);
- Referência à apresentação do trabalho em eventos (indicando nome do evento, local e data de realização – se for o caso);
- Endereço completo para correspondência do autor principal.
- Texto do artigo completo: Página de rosto; Introdução, Objetivo, Método, Resultados, Discussão, Conclusões ou Considerações finais, Referências.
- Informar qual foi a participação de cada autor no texto (colocar antes das referências; Nome do autor e a participação de cada um).
- Anexar também um arquivo em cópia cega (sem identificação) do artigo com: Título (português e inglês); Resumo e palavras-chave; Abstract e Keywords; Introdução, Objetivo, Método, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências.
- Anexar o manuscrito com todas as informações mencionadas acima e uma versão do Manuscrito em cópia cega.

Elementos gráficos:

- Podem ser figuras, quadros, gráficos, tabelas com seus respectivos títulos e legendas.
- Devem vir anexadas no texto (próximos de onde estão citados) e anexados também separadamente em outros documentos (tabelas, quadro e gráficos – word ou excel); imagens (JPEG).

Referências e Citações no texto:

- Citações no texto - observar as normas da revista (Vancouver), ordem numérica de acordo com o aparecimento no texto. Colocar os números das referências citadas sobrescrito.
- Referências - observar as recomendações das Normas de Vancouver, conforme diretrizes de autores disponíveis no site da revista. Incluir o número DOI de cada artigo.

Anexar no site:

- Declaração de responsabilidade, de conflitos de interesse e de autoria do artigo, assinada por todos autores. Os autores devem declarar a existência ou não de eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos e indiretos) que possam influenciar os resultados da pesquisa. Os autores também devem assumir a autoridade pelo conteúdo do manuscrito.
- Declaração de transferência de direitos autorais (copyright): Os autores devem declarar que caso o artigo venha a ser aceito para publicação estes transferem os direitos autorais para a Revista de Medicina. Deve constar na declaração os nomes completos dos autores acompanhado das assinaturas e do número do CPF.
- Comprovante de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).
- A partir de 2020 todos artigos aprovados para publicação na Revista de Medicina serão publicados nos dois idiomas Português e Inglês. A tradução ficará sob a responsabilidade dos autores. Essa iniciativa visa a internacionalização da Revista e solicitação de indexação em outras bases de dados (A Revista vai encaminhar uma lista com sugestões de tradutores).

Diretrizes para Autores

A “Revista de Medicina” desde 2022 publica em fluxo contínuo, anteriormente era bimestral (2018 a 2021), que tem por finalidade a publicação de artigos de profissionais e estudantes de medicina e ciências afins, bem como a exploração de temas importantes para a formação médico-acadêmica.

O artigo deverá atingir um nível de complexidade de forma a atender alunos de graduação de curso superior e pós-graduação stricto e lato sensu.

Para esse fim, sempre que possível, encoraja-se um enfoque fisiopatológico ao texto. Somente serão aceitos artigos de caráter médico-científico. Deseja-se que sejam citadas referências atualizadas, permitindo leituras complementares mais aprofundadas. Artigos de revisão serão aceitos mediante aprovação do Conselho Consultivo.

A partir de 2020 todos artigos aprovados serão publicados em Português e Inglês.

Seleção dos Artigos

Os artigos aceitos pelo Corpo Editorial serão encaminhados a um membro do Conselho Consultivo. Este designará relatores responsáveis pela avaliação dos artigos. O autor permanecerá anônimo perante o Conselho Consultivo e relatores, e estes permanecerão anônimos perante o autor. Caso o artigo não seja aprovado pelo Conselho Consultivo, os autores serão comunicados desta decisão. O Corpo Editorial se reserva o direito de realizar adaptações ao estilo da Revista e corrigir eventuais erros gramaticais, de grafia, de digitação, de normalização bibliográfica, nos unitermos e key words, sem alterações no conteúdo dos artigos.

Toda matéria relacionada à investigação humana e à pesquisa animal deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética da Instituição onde o trabalho foi realizado, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1965, 1983 e 1989), as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Normas para a apresentação de artigos

Os artigos devem apresentar de 5 a 20 páginas digitadas em fonte Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento 1,5 cm, preservando 2,5 cm nas margens direita e superior e 2,5 cm nas margens esquerda e inferior (conforme normas da ABNT), com recuo nos parágrafos de 1 cm.

O manuscrito deve estar em formato Microsoft Word, as ilustrações: Tabelas e Gráficos em formato Excell e as Figuras no formato JPEG com 300 dpi (inseridas no texto próximas onde são citadas e também anexar no portal em arquivos separados do texto).

Após fazer as alterações sugeridas pelo Conselho Consultivo e pelo Corpo Editorial, o autor deve enviar o arquivo contendo o artigo completo finalizado e as figuras, as tabelas e os gráficos também em arquivos separados do texto. Todos os arquivos devem estar formatados segundo as exigências previamente citadas. O arquivo deve estar claramente identificado e marcado com o nome do autor, o título do trabalho e a data de envio. Siga as instruções gerais de estilo e de referências, contidas abaixo.

Ilustrações e Tabelas serão manuseadas de modo convencional, entretanto as legendas devem ser incluídas no texto e no arquivo separado. Caracteres não-standard (letras gregas, símbolos matemáticos, etc) devem ser codificados no texto. Faça uma lista de tais caracteres e

dos códigos usados. Pede-se que as figuras sejam gravadas com resolução gráfica mínima de 300 dpi.

Na página de rosto do original devem constar:

- Título do artigo elaborado de forma clara e concisa (português);
- Versão do título em inglês;
- Nome completo dos autores, afiliação, número do registro orcid de todos autores e e-mail de todos os autores;
- Instituição na qual o trabalho foi realizado;
- Referência à publicação do trabalho em evento, indicando local e data de realização;
- Indicar o nome do autor responsável pela publicação, endereço completo e e-mail;
- Resumo em português e palavras-chave;
- Abstract em inglês e keywords.

Resumo/Abstract

Todo artigo deve apresentar dois resumos: um em português e outro em inglês. Os resumos devem ter no máximo 300 palavras. O resumo deve: indicar o objetivo do trabalho; descrever de forma concisa os métodos e técnicas, quando novos, nomear princípios básicos, tipos de operação e grau de exatidão; relacionar os resultados em ordem lógica, usando o verbo no passado; discutir a compatibilidade ou não entre resultados obtidos e as investigações anteriores; usar o verbo na voz ativa e na terceira pessoa do singular; evitar as locuções “o autor descreve”, “neste artigo”, “o autor expõe”; não adjetivar; não usar parágrafos.

Estrutura formal:

Introdução: Estabelecer objetivo do trabalho embasado em bibliografia, relacionando a outros trabalhos publicados anteriormente, esclarecendo o estado atual em que se encontra o problema investigado.

Material e Métodos ou Casuística e Métodos (quando a pesquisa envolve seres humanos): descrever procedimentos, apresentar as variáveis incluídas na pesquisa, determinar e caracterizar a população e a amostra, detalhar técnicas e equipamentos novos, indicar quantidades exatas, referenciar os métodos e técnicas utilizadas (incluindo métodos estatísticos).

Resultados: Exposição factual da observação, apresentados na seqüência lógica do texto e apoiados por gráficos e tabelas.

Discussão: Apresentar os dados obtidos e resultados alcançados, estabelecer a compatibilidade ou não com os resultados anteriores de outros autores. As comunicações pessoais ou publicações de caráter restrito devem ser evitadas como provas de argumentos.

Conclusões: Apresentar as deduções lógicas fundamentais nos resultados e na discussão. As conclusões podem ser apresentadas na Discussão.

Agradecimentos (opcionais): devem ser breves, dirigidos a pessoas e Instituições que contribuíram para a elaboração do trabalho.

Participação dos autores no texto: especificar qual a contribuição de cada autor no texto.

Numerar as citações das referências no texto usando o sistema numérico (sobrescrito, sem parênteses) de acordo com o aparecimento no texto, consecutivamente.

Abreviar os títulos dos periódicos de acordo com o List of Journals Indexed in Index Medicus: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>.

Seguir Estilo de Vancouver “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Médicas” - <http://www.icmje.org/index.html>.

Indicar o número DOI (Digital Object Identifier) dos artigos citados quando constar, caso não conste indique o endereço eletrônico.

Referências de acordo com as normas estilo Vancouver, seguir os exemplos:

Livros e outras monografias:

Pastore AR, Cerri GG. Ultra-sonografia: ginecologia, obstetrícia. São Paulo: Sarvier; 1997.

Capítulo de Livros:

Ribeiro RM, Haddad J, Rossi P. Imagenologia em uroginecologia. In: Girão MBC, Lima GR, Baracat E. Cirurgia vaginal em uroginecologia. 2a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p.41-7.

Artigo de Periódico:

Almeida MFP, Farias TC, Lisboa JBRM. Complicações do uso de haste intramedular bloqueada no tratamento de fraturas de fêmur. Rev Med (São Paulo). 2012;91(4):267-71. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v91i4p267-271>.

Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.

Korean Society of Infectious Diseases and Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis on 54 mortality cases of coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea from january 19 to march 10, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020 Mar 30;35(12):e132. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e13.

Dissertações e Teses:

Janaudis MA. A música como instrumento de reflexão para o estudante de medicina [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5169/tde-20052011-175337/pt-br.php>.

Borges IBP. O uso da atorvastatina é seguro em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas? Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2019. doi: <https://doi.org/10.11606/D.5.2019.tde-14112019-165317>.

Eventos - Considerados no todo:

7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p.1561-5.

Eventos - Considerados em parte:

Yacubian J, Campi CC, Pires CC, Ometto M, Cerri GG, Gattaz WF. Phospholipid metabolism in frontal lobe of schizophrenia patients. In: APA 2000 - Annual Meeting. American Psychiatric Association. "The doctor-patient-relationship"; 2000 May 13-18; Chicago, Ill. Abstracts. Chicago: APA; 2000. p.145, NR327.

Material Eletrônico:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [cited 2011 July 12]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM], Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. Sand Diego: CMEA; 1995.

Citação no texto: As referências são representadas no texto pelo número índice - sobrescrito, sem parênteses - e, apenas em casos especiais, é acrescido o nome do autor. Exemplo: Gown¹⁰.

Tabelas: Devem ser digitadas e apresentadas em folhas à parte, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos na ordem em que forem citadas no texto. Evitar linhas verticais e inclinadas. A entidade responsável pelo levantamento de dados deve ser indicada no rodapé da tabela.

Imagens: Todas as ilustrações, fotografias, desenhos, slides, gráficos, etc. devem ser numerados consecutivamente em algarismos arábicos na ordem em que forem citados no texto, identificados com a legenda e título do trabalho. As legendas devem ser apresentadas em folha à parte, de forma breve e clara. Devem ser enviadas separadas do texto, formato JPEG, com 300 dpi de resolução.



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA
“JOSÉ ALBANO DE MACEDO”**

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
() Dissertação
(**X**) Monografia
() Artigo

Eu, Jefferson Noronha Bezerra Silva,

autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação

Tratamento farmacológico da estrogiloidíase em humanos: uma revisão integrativa

de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 21 de março de 2023.

Assinatura

Jefferson Noronha Bezerra Silva

Assinatura