

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Curso de Graduação em Farmácia

LUIZ GUSTAVO BRANCO BELLINI

**Risco da síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* em
pacientes com COVID-19 grave tratados com corticosteroides**

Florianópolis

2022

LUIZ GUSTAVO BRANCO BELLINI

Risco da síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* em pacientes com COVID-19 grave tratados com corticosteroides

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Karin Silva Caumo

Florianópolis

2022

RESUMO

A estrogiloidíase é uma doença causada por nematelmintos, principalmente pelo *Strongyloides stercoralis*, endêmico de regiões tropicais e subtropicais. Pacientes com estrogiloidíase, normalmente são assintomáticos, e caracteriza-se como infecção crônica que pode permanecer por décadas sem diagnóstico definitivo. No entanto, em pacientes com COVID-19, que necessitam de tratamento com corticosteroides, podem desenvolver uma forma mais grave da doença, denominada hiperinfecção e/ou disseminação, formas que apresentam alta taxa de mortalidade. Este trabalho teve por objetivo construir uma revisão narrativa sobre a síndrome da hiperinfecção por *S. stercoralis* em pacientes com COVID-19 grave tratados com corticosteroides, como também descrever sobre a remissão dos pacientes tratados com ivermectina após suspensão do corticosteroide. Foi realizada uma busca na literatura em bases de dados, para evidenciar relatos de caso descritos. Devido a necessidade do uso de corticosteroides no manejo clínico de casos graves de COVID-19 e a possibilidade de coinfeção entre *S. stercoralis* e SARS-CoV2, a equipe de saúde deve estar atenta aos dados epidemiológicos e histórico clínico do paciente, como para o diagnóstico e tratamento adequado para evitar as formas graves da doença. Diante dos relatos encontrados, se pode demonstrar a importância e gravidade da coinfeção das doenças e a importância de uma melhora na triagem dos pacientes e diagnóstico adequado para que ocorra um tratamento sem complicações para o paciente.

Palavras-chave: *Strongyloides stercoralis* – dexametasona - Sars CoV-2 - hiperinfecção – estrogiloidíase – corticosteroides – imunossupressão

ABSTRACT

Strongyloidiasis is a disease caused by roundworms, mainly by *Strongyloides stercoralis*, endemic to tropical and subtropical regions, and estimated to affect between 30 and 100 million people worldwide. It is an infection that rarely presents clinical symptoms, and can lead to chronicity for decades without a definitive diagnosis of the disease. However, a person who has a secondary infection, such as coronavirus disease 2019 (COVID-19) and needs treatment with corticosteroids, may develop a more severe form of the disease, such as hyperinfection and/or spread, which are highly elevated. mortality rate. This work aims to build a narrative review on *S. stercoralis* hyperinfection syndrome in patients with severe COVID-19 treated with corticosteroids. A literature search was carried out in databases, to highlight case reports around the world through a narrative review of the literature, as well as to describe the remission of patients treated with ivermectin after corticosteroid suspension. Due to the need to use corticosteroids in the clinical management of severe cases of COVID-19 and the possibility of co-infection between *S. stercoralis* and SARS-CoV2, the healthcare team must be attentive to the epidemiological data and clinical history of the patient, as for the proper diagnosis and treatment to prevent severe forms of the disease. In view of the reports found, the importance and severity of disease co-infection and the importance of an improvement in the screening of patients and an adequate diagnosis can be demonstrated for an uncomplicated treatment for the patient.

Keywords: *Strongyloides stercoralis* – dexamethasone - Sars CoV-2 - hyperinfection – strongyloidiasis – corticosteroids – immunosuppression

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Rash linear serpiginoso e eritematoso	7
Figura 2 - Rastro serpiginoso encontrado na cultura de escarro.....	8
Figura 3 - Casos de <i>Strongyloides stercoralis</i> em um mapa do mundo dividido em zonas tropicais e subtropicais.	16
Figura 4 - Via fisiopatológica demonstrando o mecanismo dos corticosteroides levando à SHS e infecção disseminada.	18
Figura 5 - Larva filarioide de <i>Strongyloides</i> spp. em fezes frescas.	29
Figura 6 - Fêmea partenogenética de <i>Strongyloides stercoralis</i> em fezes frescas. ...	30
Figura 7 - Larva rabiditóide de <i>Strongyloides stercoralis</i> em sedimento fecal. Primórdio genital (seta vermelha).....	32
Figura 8 - Fluxograma da diretriz clínica para avaliação e manejo de pacientes com risco de síndrome de hiperinfecção por <i>Strongyloides stercoralis</i>	34
Figura 9 - Fluxograma com o algoritmo e estratificação de risco e tratamento, e avaliação de risco e triagem de risco.	35

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Resumo dos relatos de casos de SHS e coinfeção com COVID-19 no mundo	23
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVOS	11
3.1. OBJETIVOS GERAIS	11
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
4. METODOLOGIA	12
4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROJETO	12
4.2 LEVANTAMENTO DE DADOS	12
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES	12
5. DESENVOLVIMENTO	13
5.1 O PARASITO.....	13
5.2 A DOENÇA	14
5.3 EPIDEMIOLOGIA	15
5.4 CORTICOSTEROIDES E A ESTRONGILOIDÍASE.....	17
5.5 TRATAMENTO DA ESTRONGILOIDÍASE	18
5.6 DIAGNÓSTICO DA ESTRONGILOIDÍASE.....	19
5.7 PANDEMIA DE COVID-19	20
5.8 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19.....	21
6. COINFECÇÃO DE ESTRONGILOIDÍASE E COVID-19.....	21
RELATO DE CASO 1 E 2.....	26
RELATO DE CASO 3	26
RELATO DE CASO 4	27
RELATO DE CASO 5	28
RELATO DE CASO 6	29
RELATO DE CASO 7	30
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

A estrogiloidíase é uma doença parasitária negligenciada, causada por um nematelminto terrestre denominado *Strongyloides stercoralis*, ou em casos mais raros e limitados pelo *Strongyloides fuelleborni* (VINEY; LOK, 2018). A transmissão ocorre pelo solo ou água, através da penetração da larva filarioide pela pele e mucosas do hospedeiro. A estrogiloidíase é endêmica em regiões tropicais, subtropicais e regiões temperadas quentes, com estimativa de 300-400 milhões de pessoas infectadas no mundo (WGO, 2018).

Quando infectado, os primeiros sintomas do hospedeiro são: erupções cutâneas serpiginosas no local de entrada da larva filariforme, tosse, diarreia e cólicas (LY; BETHEL; USMANI; LAMBERT, 2003). Por se tratar de sintomas comuns a outras doenças, os pacientes costumam tratar apenas os sintomas, não investigando de forma específica, o que leva a evolução para cronicidade (VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006).

A estrogiloidíase crônica na maioria dos casos é assintomática, porém, pode incluir sintomas como vômitos, diarreia e constipação. Nessa fase, a eosinofilia é o sinal clínico em evidência que pode ocasionar a suspeita clínica (KEISER; NUTMAN, 2004).

O diagnóstico da estrogiloidíase é difícil por apresentar nenhum ou poucos sintomas clínicos ao hospedeiro, seja por uma carga parasitária baixa, resultando em uma coleta de amostra que não apresente larvas ou pela falta de métodos com boa sensibilidade para o diagnóstico laboratorial (VALERIO; ROURE; FERNÁNDEZ-RIVAS; BASILE *et al.*, 2013). Embora com o passar dos anos, novos métodos diagnósticos foram desenvolvidos, mais sensíveis e específicos, a disponibilidade é variável com cada país e especialidade (WGO, 2018). A doença pode persistir por décadas no hospedeiro sem que ocorra o diagnóstico adequado (SIEGEL; SIMON, 2012).

Figura 1 - Rash linear serpiginoso e eritematoso



Fonte: Feria et al., 2021.

A síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides* (SHS) ocorre em pacientes crônicos da doença que são acometidos por uma desregulação do sistema imune, geralmente ligado ao uso de medicamentos (ex: corticosteroides ou antitumorais), diabéticos, pacientes transplantados, portadores de vírus como HIV (vírus da imunodeficiência humana) e o HTLV-1 (vírus-T linfotrópico humano do tipo 1). A manifestação clínica resulta em uma elevação no número de larvas presentes nas fezes e no escarro, associado a sintomas respiratórios e do trato gastrointestinal (MARCOS; TERASHIMA; DUPONT; GOTUZZO, 2008).

A SHS na maioria dos casos relatados está associada ao uso de glicocorticoides, como para a prevenção da rejeição de órgãos transplantados, tratamento de doenças como artrite reumatoide, entre outros (MARCOS; TERASHIMA; CANALES; GOTUZZO, 2011; WGO, 2018).

Lier et al. (2020), relatam o caso de um paciente de 68 anos, que foi ao hospital após apresentar sintomas de calafrios, mialgia, dor de cabeça, tosse, entre

outros, e obteve confirmação pelos testes diagnósticos para coronavírus disease 2019 (COVID-19). Foi administrado hidroxicloroquina nos primeiros dias de internação, onde não obteve melhora, com a necessidade de administração de metilprednisolona para evitar possíveis efeitos da tempestade de citocinas. No decorrer dos dias, o paciente teve uma piora significativa com hipotensão, febre e infecção por enterobactérias, sendo necessária a intervenção com antibióticos. A suspeita de estrogiloidiase surgiu quando foi encontrado um caminho serpiginoso no ágar chocolate, e também foi possível encontrar larvas em lâmina de gram, sendo descontinuada a antibioticoterapia e iniciado tratamento com ivermectina, que resultou na melhora do paciente.

Figura 2 - Rastro serpiginoso encontrado na cultura de escarro.



Fonte: Lier et al., 2020.

Marchese et al. (2020), relatam também, o caso de uma paciente de 59 anos, que procurou o hospital após apresentar sintomas de mal-estar, náusea, vômitos e febre durante uma semana. Exames de raio-x evidenciaram pneumonia bilateral e exame RT-PCR positivo para SARS-CoV2. O paciente relatou tomar pequenas doses de prednisona para uma doença rara (doença de Still do Adulto (DSA)). Deram início ao tratamento da paciente com hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e dexametasona para evitar eventos como a tempestade de citocinas. Com o decorrer

dos dias apresentou piora do quadro, relatando dores abdominais e contagem de eosinófilos aumentada. Em exames complementares de fezes foi possível identificar larvas rabditoides, realizando-se o tratamento com ivermectina, observando-se um declínio na contagem de eosinófilos e melhora dos sintomas.

A exacerbação da estrogiloidíase e o uso de corticosteroides está associada a dois mecanismos: o primeiro ocorre pelo aumento da apoptose via linfócitos T helper 2 (Th2), pela redução do número de eosinófilos pelo uso do corticosteroide, e em consequência a inibição da ação dos mastócitos, que resulta em uma piora da infecção; já no segundo mecanismo, deve-se a semelhança dos metabólitos secundários dos corticosteroides, a ecdisona, um hormônio regulador da fecundação de fêmeas partenogênicas e amadurecimento de larvas rabditoides em filarióides (forma infectante, autoinfecção interna), levando a um quadro de SHS (CONCHA; HARRINGTON; ROGERS, 2005).

Com a pandemia do novo coronavírus, o uso de glicocorticoides passou a ser utilizado no manejo clínico de casos graves da COVID-19, em sua maioria a dexametasona, que tem demonstrado melhoras em pacientes entubados graves (STAUFFER; ALPERN; WALKER, 2020). O uso de corticoides é importante para a inibição da resposta inflamatória do paciente e para suprimir o sistema imune, diminuindo assim os riscos causados pela tempestade de citocinas, que resulta na elevação dos números de células imunes, produção excessiva de citocinas inflamatórias e mediadores químicos (TEIJARO; WALSH; RICE; ROSEN *et al.*, 2014).

Há relatos de casos confirmados de pacientes originários de áreas endêmicas de *S. stercoralis* com COVID-19 associada, quando tratados com dexametasona apresentaram a reativação da estrogiloidíase, que em um curto período após o início de tratamento com o glicocorticoide começaram a apresentar pruridos intensos generalizados e lesões serpiginosas, confirmados como caso de SHS por exames sorológicos (FERIA; TORRADO; ANTON-VAZQUEZ, 2021).

A suspeita tardia de coinfeção de estrogiloidíase e COVID-19 pode ocasionar hiperinfecção ou disseminação, e pode estar associada aos sintomas em comum, com consequente subdiagnóstico da estrogiloidíase, pois sintomas

semelhantes são observados em ambas as infecções, tais como: sintomas pulmonares, tosse, irritação traqueal, sintomas gastrointestinais (diarreia, constipação, anorexia) e infecções oportunistas, como enterobactérias (KEISER; NUTMAN, 2004). Isto demonstra que casos de pacientes imigrantes e/ou originários de áreas endêmicas com COVID-19 grave tratados com dexametasona ou outros corticosteroides, deverão passar por triagem para *S. stercoralis* ou mesmo uma maior suspeita clínica de coinfeção (STAUFFER; ALPERN; WALKER, 2020).

2. JUSTIFICATIVA

A estrogiloidíase é uma infecção endêmica negligenciada que ocorre em países de clima tropical e subtropical, também ocorrendo em países de clima quente temperado. A grande maioria dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, onde acomete populações de baixa renda, ou que não tem acesso a saneamento básico (DE WILTON; NABARRO; GODBOLE; CHIODINI *et al.*, 2021).

Com a pandemia da COVID-19, houve um aumento do número de relatos de casos de pacientes com COVID-19 grave tratados com corticosteroides e reativação da estrogiloidíase associada a hiperinfecção (SHS) (DE WILTON; NABARRO; GODBOLE; CHIODINI *et al.*, 2021). Em virtude da necessidade do uso de corticosteroide no manejo clínico de casos graves de COVID-19, a equipe de saúde deve estar atenta com a possibilidade de coinfeção entre *Strongyloides stercoralis* e SARS-CoV-2.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre a síndrome da hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* em pacientes com COVID-19 grave tratados com corticosteroide.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Apresentar casos de reativação da estrogiloidíase e disseminação em pacientes COVID-19 grave tratados com corticosteroides;
- ✓ Descrever sobre a remissão dos pacientes tratados com ivermectina após suspensão do corticosteroide;
- ✓ Correlacionar dados de epidemiologia e diagnóstico da coinfeção de estrogiloidíase e COVID-19.

4. METODOLOGIA

4.1 Contextualização do projeto

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, procurando evidenciar relato de casos de coinfeção de estrogiloidíase e COVID-19.

4.2 Levantamento de dados

Para a realização deste trabalho foram utilizadas as plataformas de bases de dados: NCBI (Nacional Center for Biotechnology Information), SciELO, PubMed, ScienceDirect, Google Acadêmico, Elsevier, Scopus e outros bancos de dados. No trabalho foram utilizados artigos e publicações de relatos de casos, nacionais e internacionais. A busca foi realizada com os termos “*Strongyloides stercoralis*”, “Síndrome de hiperinfecção por *S. stercoralis*”, “Strongyloidiasis & COVID-19”, “Dexamethasone and COVID-19”, “strongyloidiasis & dexamethasone”.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão de publicações

Os critérios para inclusão foram trabalhos que abordassem relatos de caso com relação a hiperinfecção/disseminação por estrogiloidíase em pacientes com COVID-19 tratados com corticosteroides. Já os critérios de exclusão foram trabalhos que não apresentassem relação com o tema proposto.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 O parasito

O nematelminto *S. stercoralis* é pertencente à ordem Rhabdiasoidea, da família Strongyloididae. Entre as espécies, o *S. stercoralis* é o mais adaptado ao parasitismo humano, porém pode infectar outras espécies, como primatas, cães e gatos. O ciclo biológico desse helminto é complexo, pois pode ser um ciclo direto ou indireto, permitindo a sobrevivência do parasito mesmo na ausência de um hospedeiro, assim considerado uma espécie dimorfobiótica, pois apresenta uma fase de vida parasitária e outra de vida livre (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016).

A fêmea partenogenética é a forma parasitária do *S. stercoralis* no intestino delgado humano. Vive geralmente nas mucosas ou submucosas intestinais, principalmente pelo duodeno e porção inicial do jejuno (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016). A reprodução por partenogênese e os ovos embrionados eclodidos dão origem às larvas rhabditoides ou de primeiro estágio (L1), e estas apresentam um esôfago do tipo rhabditoide e um vestíbulo bucal curto. A partir dessas larvas, elas evoluem para larvas filarioides, ou de terceiro estágio (L3), que são mais longas (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016). Essas, possuem a capacidade de penetrar tecidos, o que as caracterizam como larvas infectantes (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016). As larvas L3, secretam metaloproteinases, que auxiliam na penetração e migração da larva pelos tecidos, até alcançar os pequenos vasos, de onde migram até os pulmões. Chegando ao pulmão, as larvas atravessam os capilares alveolares e os bronquíolos, e nisso, são conduzidas com as secreções até a traqueia e laringe. Quando atingem o estágio L4 elas são deglutidas, retornando ao trato gastrointestinal onde se alojam nas mucosas intestinais, e tornam-se as fêmeas partenogenéticas, que iniciam a oviposição, dando origem as larvas rhabditoides para continuidade do ciclo (BENINCASA; AZEVEDO; CANABARRO; VALENTIM *et al.*, 2007).

5.2 A doença

A estrogiloidíase, doença parasitaria ocasionada pelo *S. stercoralis* pode apresentar sintomas variáveis, dependendo do grau de infecção causada pelo helminto e pelo estado imunológico do paciente. A estrogiloidíase caracteriza-se por ocasionar infecções crônicas assintomáticas por décadas. Quando sintomática, os sintomas comuns são associados a problemas gastrointestinais, respiratórios e dermatológicos (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016).

Existem algumas classificações para essa doença de acordo com as manifestações clínicas, sendo elas: infecção aguda, crônica, SHS e a forma disseminada. A aguda dificilmente é diagnosticada, porém há relatos de pacientes que demonstram sintomas relacionados ao local de entrada da larva, tosse, diarreia, cólicas, inchaços abdominais, entre outros sintomas comuns da doença. Já a infecção crônica, usualmente é assintomática, porém, manifestações gastrointestinais, como vômitos e diarreias podem existir, assim como sintomas pulmonares. Ainda na manifestação crônica, podem ocorrer sintomas como prurido anal e dermatológicas, como urticária, e também síndrome nefrótica associada (VERONESI; FOCACCIA, 2009).

Na SHS, esta é relacionada a diferentes tipos de imunocomprometimentos, como os iatrogênicos (quando há o uso de corticosteroides sistêmicos para tratamento de doenças autoimunes ou em casos de pacientes com COVID-19 em estado grave), ou devido a outras doenças, como alcoolismo, doenças hematológicas, transplantes, entre outros, e ela apresenta-se com febre, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, isso devido ao grande número de larvas presentes do intestino. Já a forma disseminada, é quando ocorre a migração das larvas para outros órgãos e tecidos, como por exemplo, fígado, coração e sistema nervoso central. Esta por sua vez possui uma alta taxa de mortalidade e é associada com infecções bacterianas secundárias devido as larvas, como pneumonias, meningites, sepses, etc (VERONESI; FOCACCIA, 2009; WGO, 2018).

A infecção pelo *S. stercoralis* pode ocorrer de três formas, sendo a heteroinfecção ou primoinfecção, auto-infecção externa ou auto-infecção interna. A

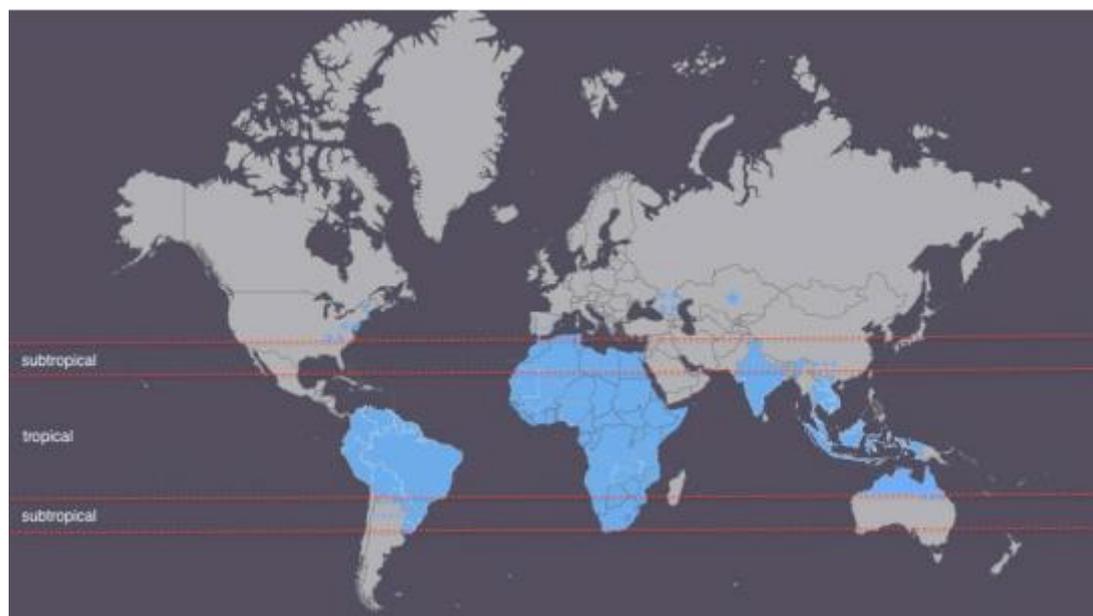
heteroinfecção ocorre através das larvas filarióides penetrando a pele, mucosa oral, esofágica e gástrica. Na auto-infecção externa, as larvas rabditóides existentes na região perianal se tornam larvas filarióides infectantes, que penetram a pele da região; já na auto-infecção interna, as larvas rabdtóides podem, ainda na luz intestinal, evoluir para a forma filarióide infectante, que nesta, pode resultar em um quadro de hiperinfecção e disseminação (DE BONA; BASSO, 2008). O processo de autoinfecção interna é o principal responsável pela cronicidade da estrogiloidíase como também pelos casos de SHS e disseminação.

5.3 Epidemiologia

Atualmente, a estrogiloidíase é considerada uma doença tropical negligenciada, encontrada em áreas tropicais e subtropicais, como Sudeste da Ásia, África, América Central e do Sul (GENTA, 1989; BISSOFI, BUONFRATE, MONTRESOR, *et al.*, 2013). Ela pode ser classificada como esporádica (<1% países de clima frio), endêmica (>1% regiões subtropicais) e hiperendêmica (>5% regiões tropicais) (PIRES; DREYER, 1993).

Em países desenvolvidos, onde existem condições sanitárias e socioeconômicas adequadas, as principais causas de infecção ocorrem através do turismo e a imigração (BEKNAZAROVA; WHILEY; ROSS, 2016). Enquanto nos países em desenvolvimento, a prevalência é atribuída a áreas endêmicas, com maior ocorrência em crianças, devido a maior permanência em contato com solo contaminado, além da falta de higiene e fonte de água contaminadas (PUTHIYAKUNNON; BODDU; LI; ZHOU *et al.*, 2014) (Figura 3).

Figura 3 - Casos de *Strongyloides stercoralis* em um mapa do mundo dividido em zonas tropicais e subtropicais.



Fonte: Beknazarova et al., 2016.

O Brasil é considerado um país endêmico para a estrogiloidíase, com grande importância na saúde pública, visto que a incidência de contaminação pode variar para cada região (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016), com maior frequência de casos nos estados de Minas Gerais, Amapá, Goiás e Rondônia (Brasil, 2010), onde a bacia do Rio Doce é a região de maior endemidade. Na Bahia, a prevalência estimada é de 8,8%, porém a taxa de infecção no país pode chegar até 41,5% (PAULA; CASTRO; GONÇALVES-PIRES; MARÇAL *et al.*, 2000).

De acordo com a Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO), existe uma estimativa de 300-400 milhões de pessoas infectadas no mundo. Por ser uma doença negligenciada, e por ter métodos de diagnósticos com baixa sensibilidade na rotina laboratorial, não existem dados precisos e confiáveis, mesmo de regiões endêmicas (WGO, 2018).

Devido a problemas como esses, a doença usualmente é subdiagnosticada, principalmente pela maioria dos casos assintomáticos, além da baixa sensibilidade dos métodos utilizados na rotina. Devido a isso, é de suma importância a descoberta de novos métodos para o diagnóstico para a estrogiloidíase, principalmente nos

locais de maior endemicidade, que no geral, são locais com maior falta de acesso a saneamento básico e higiene (WGO, 2018).

Regiões onde o vírus HTLV-1 se apresenta com maior frequência, geralmente pode-se observar maior prevalência da coinfeção por *S. stercoralis*. Outra causa que está associada ao desenvolvimento da doença, é o uso frequente de corticosteroides (NABHA; KRISHNAN S; RAMANATHAN R; MEJIA R; ROBY G *et al.* 2012).

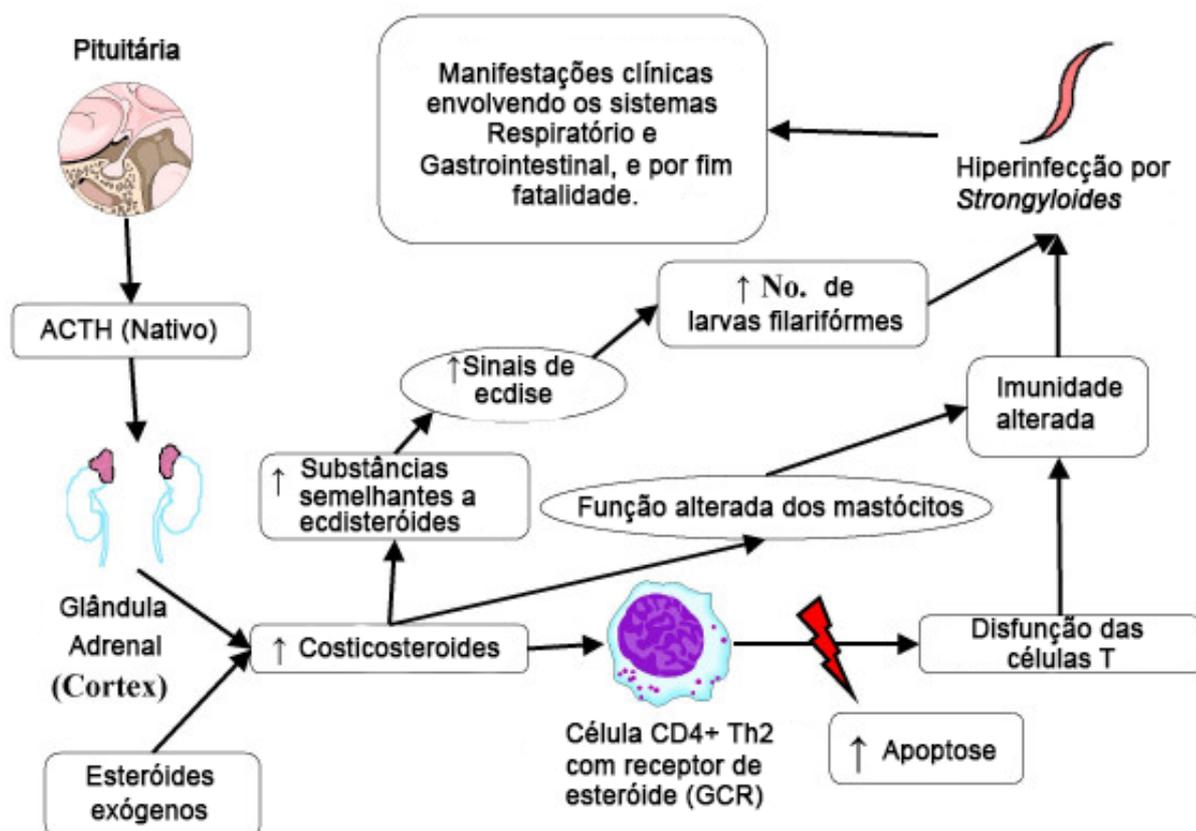
Há relatos de casos que demonstram casos de hiperinfecção fatal ou infecção disseminada em pacientes que tiveram terapia com corticosteroides com estrogiloidíase assintomática (CRUZ T; REBOUCAS G; ROCHA H, 1966).

5.4 Corticosteroides e a estrogiloidíase

Corticosteroides de origem tanto endógena quanto exógena, demonstram afetar a imunidade com o aumento da apoptose das células Th2, ocorrendo uma diminuição dos eosinófilos, o que resulta na inibição da resposta dos mastócitos, levando a uma hiperinfecção ou disseminação da doença (CONCHA; HARRINGTON; ROGERS, 2005).

Os corticosteroides exógenos e endógenos após metabolização, levam ao aumento de substâncias semelhantes à ecdisona (esteróis naturais com efeitos anabólicos não hormonais) no corpo, particularmente na parede intestinal (SIDDIQUI; GENTA; BERK, 2002). Essas substâncias atuam como sinais de muda, ou ecdise, que resulta no aumento da oviposição e da produção de larvas filariformes autoinfecciosas, o que pode resultar em hiperinfecção e infecção disseminada (SIDDIQUI; BERK; GENTA, 2005), como apresentado na Figura 4.

Figura 4 - Via fisiopatológica demonstrando o mecanismo dos corticosteroides levando à SHS e infecção disseminada.



Fonte: Adaptado de Vadlamudi et al., 2006.

5.5 Tratamento da strongiloidíase

O tratamento da doença é difícil, com necessidade de eliminação de toda a carga parasitária, visando inibir o ciclo biológico do parasito em consequência, o processo de autoinfecção. A cura é difícil de ser confirmada, devido à baixa carga parasitária e a eliminação irregular das larvas (WGO, 2018).

O tratamento varia de caso para caso, com necessidade de observar o quadro clínico do paciente para o mais adequado. Para o tratamento, podem ser

utilizados medicamentos como os fármacos do grupo dos Benzimidazólicos, entre eles o Albendazol, porém o fármaco de escolha para tratar a estrogiloidíase é a ivermectina (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016).

5.6 Diagnóstico da estrogiloidíase

O diagnóstico da estrogiloidíase geralmente ocorre através da suspeita clínica e epidemiológica, apesar dos sintomas serem inespecíficos, o que pode ser confundido com outras parasitoses. Os sintomas mais comuns são a diarreia, dor abdominal e urticária, além da eosinofilia e achados radiográficos que podem auxiliar também no diagnóstico da doença (NEVES; MELO; LINARDI; VITOR, 2016).

Uma das grandes dificuldades do diagnóstico laboratorial, é que os parasitos adultos habitam o interior do tecido intestinal e não o lúmen, o que os torna não detectáveis nas fezes, apenas em biópsia ou aspirados duodenais. Os parasitos adultos e as larvas filarioides dificilmente são vistas em exames de fezes, com exceção dos casos de síndrome de hiperinfecção (LUNA; GRASSELLI; ANANIAS; PINTO *et al.*, 2007).

Os métodos de diagnóstico desenvolvidos incluem, os diretos, sendo eles, a técnica de rotina Hoffman, Pons e Janer (HPJ), que consiste na sedimentação espontânea. É utilizado também, o método de recuperação de larvas, o Baermann-Moraes, e o método de Rugai, Mattos e Brizola (BUONFRATE; FORMENTI; PERANDIN; BISOFFI, 2015). Ainda existe a Coprocultura, como o método de Harada-Mori. Já dentre os métodos indiretos estão, a reação de cadeia da polimerase (PCR) e Western Blotting. Existem os ensaios sorológicos, no formato de ensaio imunoenzimático indireto (ELISA) e a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) (BUONFRATE; FORMENTI; PERANDIN; BISOFFI, 2015).

5.7 Pandemia de COVID-19

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, vírus pertencente ao grupo dos coronavírus. Os coronavírus (CoVs) são um grupo de vírus envelopados com genoma de RNA de fita positiva, agentes causadores de infecções do sistema respiratório humano (REN; WANG; WU; XIANG *et al.*, 2020). O coronavírus é pertencente da família Coronaviridae, que possui os tipos alfa, beta, delta e gama, sendo o SARS-CoV-2, agente da COVID-19, do subgrupo beta. Seu genoma de RNA é extremamente grande, o que possibilita uma maior chance de mutação e recombinação, levando a uma maior diversidade genética e então, maior chance de transmissibilidade e agravamento (MONCHATRE-LEROY; BOUÉ; BOUCHER; RENAULT *et al.*, 2017).

No passado, já ocorreram surtos de coronavírus, sendo os causadores da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2002 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012, ambos de origem zoonótica, assim como o SARS-CoV-2 (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Em dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos de pacientes internados por COVID-19 em Wuhan, China, onde cinco destes apresentavam sintomas de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e um morreu (REN; WANG; WU; XIANG *et al.*, 2020). Em janeiro, a doença já havia se difundido por diversos outros países, mais tarde, em março, originando a pandemia global do novo coronavírus (BASSETTI; VENA; GIACOBBE, 2020).

Os sintomas da doença surgem após um período de incubação de aproximadamente 5 dias (LI; GUAN; WU; WANG *et al.*, 2020), sendo os mais comuns febre, tosse, dificuldade respiratória e dispneia, podendo evoluir para casos mais graves, como pneumonia e infecções sistêmicas (BASSETTI; VENA; GIACOBBE, 2020).

Ainda não há um tratamento antiviral específico para a COVID-19, as opções disponíveis são para tratamento dos sintomas e situações essenciais de suporte a vida, como oxigenação, pressão arterial e infecções oportunistas secundárias (WU;

CHEN; CHAN, 2020). Antivirais de amplo espectro e anti-inflamatórios, como corticosteroides, tem demonstrado efeito em pacientes COVID-19 entubados graves (STAUFFER; ALPERN; WALKER, 2020).

5.8 Epidemiologia da COVID-19

Em julho de 2022, tinha-se 551.226.298 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.345.595 mortes, haviam sido relatados à OMS (Organização Mundial da Saúde) em todo o mundo. Existem ainda em julho, 231.506.184 de casos confirmados na Europa, 164.535.057 de casos nas Américas, 65.177.647 no Pacífico Ocidental, 58.742.623 no Sudeste Asiático, 22.120.374 no Mediterrâneo Oriental e 9.143.649 na África (OMS, 2022)

O primeiro registro de caso de COVID-19 no Brasil aconteceu em São Paulo, em fevereiro de 2020, de um homem de 61 anos que havia viajado para o exterior. Nesse mesmo ano, o país registrou 7.675.973 casos e 194.949 óbitos (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021).

Nos meses iniciais da pandemia no Brasil, foram notificados casos graves e moderados que necessitaram hospitalização. Geralmente, os pacientes possuíam algum tipo de comorbidade relacionada (GASPAR; FERREIRA; FELICIANO; CAMPOS JÚNIOR *et al.*, 2021). Atualmente, existem 32.830.844 de casos confirmados acumulados no Brasil, com registros de 673.339 óbitos até julho de 2022 (Ministério da Saúde, 2022).

6. COINFECÇÃO DE ESTRONGILOIDÍASE E COVID-19

A estrogiloidíase intestinal, apesar de ser uma infecção geralmente leve, pode apresentar quadros graves e alto índice de mortalidade em pacientes que desenvolvem a SHS e a forma disseminada, que na maioria das vezes são formas

que ocorrem com pacientes que fazem uso da corticoterapia (VERONESI; FOCACCIA, 2009; WGO, 2018).

A pandemia da COVID-19 e o uso de corticosteroides por pacientes com quadro grave, revelaram casos de coinfeção com *S. stercoralis* pela reativação da infecção crônica assintomática e agravamento do quadro pelo processo de autoinfecção interna, desencadeando quadros de SHS (FERIA; TORRADO; ANTON-VAZQUES, 2021). Pacientes residentes em áreas endêmicas para estrogiloidíase, merecem uma maior atenção de suspeita clínica de casos de coinfeção, pois podem apresentar-se parasitados de forma crônica assintomática e revelar quadros graves de SHS pelo uso de corticosteroides durante o manejo clínico da COVID-19, como também a patofisiologia de ambas as infecções, que acometem os pulmões e poderão levar ao agravamento dos casos e mal prognóstico (DE WILTON; NABARRO; GODBOLE; CHIODINI *et al.*, 2021).

Os primeiros relatos de coinfeção de SHS e COVID-19 foram realizados em 2020, onde todos foram oriundos de países endêmicos ou de regiões endêmicas de países não endêmicos. O primeiro caso relatado, foi originário da Itália, publicado em março de 2020 por Marchese e colaboradores

Neste trabalho, são apresentados os relatos de casos de coinfeção de SHS e COVID-19 graves tratados com corticosteroides, encontrados no período de março de 2020 a junho de 2022. Foram encontrados 6 artigos que retrataram o total de 7 casos na literatura. Onde os principais dados extraídos estarão resumidos no quadro 1.

QUADRO 1- RESUMO DOS RELATOS DE CASOS DE SHS E COINFECÇÃO COM COVID-19 NO MUNDO

Artigos	Ano	Nº de casos	Local	Sexo	Idade	Comorbidade/ Condição	Manifestação Clínica	Corticoide utilizado	Diagnóstico/ Método	Anti-helmíntico utilizado	Desfecho
Feria et al.	2021	2	Espanha (Natural da Bolívia (M))	1 (M) / 1 (F)	44 (M) / 74 (F)	Tabagismo, obesidade e hipertensão arterial (M). Hipertensão arterial, dislipidemia e doença renal crônica. Tuberculose disseminada tratada (F).	Prurido generalizado e lesão urticariforme no abdômen. (M) Prurido intenso de predomínio nas extremidades superiores e lesões lineares serpiginosas e eritematosa na parte abdominal direita. (F)	Dexametasona 6 mg/dia durante 7 dias (M) / Dexametasona 6 mg/dia durante 10 dias (F)	Sorologia de S. <i>stercoralis</i> (ELISA)	Ivermectina	Cura do quadro.
Marchese et al.	2020	1	Itália	1 (F)	59	Doença de Still do adulto.	Dor e coceira abdominal.	Uso prévio de Prednisona e uso de dexametasona enquanto internada.	Exame de fezes e sorologia.	Ivermectina	Cura do quadro.
Patel et al.	2021	1	Nicarágua	1 (M)	72	-	Eosinofilia.	Dexametasona.	Exame de fezes e lavado broncoalveol ar.	Ivermectina.	Cura do quadro.

Pintos-Pascual <i>et al.</i>	2020	1	Espanha (Natural do Equador)	1 (M)	70	Hipertensão.	Dor abdominal, náusea, vômitos, prurido cutâneo e febre.	250 mg metilprednisolona / 5 dias	Exame de fezes e sorologia.	Albendazol + Ivermectina.	Cura do quadro.
Gautam <i>et al.</i>	2021	1	Índia	1 (M)	53	-	Hérnia de hiato, úlcera duodenal.	60 mg metilprednisolona / 5 dias	Exame de fezes.	Albendazol + Ivermectina	Cura do quadro.
Lier <i>et al.</i>	2020	1	EUA (Natural de Equador)	1 (M)	68	Hipertensão e diabetes mellitus.	Febre e hipotensão	Metilprednisolona	Exame de fezes e sorologia.	Albendazol + Ivermectina	Cura do quadro.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Relato de caso 1 e 2

Feria e colaboradores (2021), relataram dois casos na Espanha, onde um paciente do sexo masculino de 44 anos e uma paciente do sexo feminino de 74 anos, confirmados para COVID-19 com pneumonia bilateral grave, ambos necessitaram de oxigenoterapia de alto fluxo e também foram administrados 6 mg/dia de dexametasona. Ao sétimo dia de tratamento com dexametasona, o paciente masculino, natural da Bolívia e residente na Espanha desde os 17 anos, começou a apresentar prurido generalizado intenso e surgiu lesões urticariformes no abdômen. Foi solicitado sorologia de *S. stercoralis* IgG (ELISA) que resultou positiva, suspendendo tratamento com dexametasona e oxigenoterapia, e iniciado tratamento com ivermectina 200 mcg/kg/dia durante dois dias, que resultou na recuperação total do paciente masculino.

Já a paciente feminina, de 74 anos, natural de Honduras e residente da Espanha desde os 7 anos, relatou antecedentes de alergia a pirazolonas, hipertensão arterial, dislipidemia, doença renal crônica e tuberculose disseminada bem tratada a quatro anos. Ingressou ao hospital com pneumonia bilateral devido a COVID-19, necessitando tratamento com dexametasona. Ao décimo dia de tratamento com dexametasona, apresentou prurido intenso nas extremidades superiores. Foi constatado lesão linear elevada, serpigínea e eritematosa na área abdominal. Solicitado exame sorológico (ELISA) para *S. stercoralis*, resultando positivo, assim, iniciando tratamento com ivermectina 200 mcg/kg/dia durante dois dias, onde resultou cura completa da paciente.

Relato de caso 3

Marchese e colaboradores (2020), relataram um caso na Itália de coinfeção de SHS e COVID-19, onde a paciente de 59 anos do sexo feminino nascida no sul da Itália, deu entrada no hospital com pneumonia bilateral confirmada através de raio-x, causada pela covid-19, onde foi necessário administrar oxigenoterapia de alto fluxo. A paciente relata que faz uso crônico com corticosteroide Prednisona em

baixas doses para tratar Doença de Still do Adulto. Devido a condição da paciente foi necessário administrar hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e dexametasona junto com enoxaparina. Ao dia quinto de internação, foi necessário realizar uma manobra respiratória de ventilação mecânica não invasiva devido a hipóxia que apresentava, melhorando após onze dias de internação. O tratamento com dexametasona iniciou com 20 mg/dia por cinco dias e após foi reduzida para 10 mg/dia durante seis dias. Ainda durante a hospitalização da paciente, ela teve uma piora significativa, com episódios de fibrilação atrial que foi controlada com amiodarona, e também apresentou hiperglicemia, que foi controlada com insulina e com hipoglicemiantes orais mais tarde. A paciente teve uma melhora pelo dia 27 de internação. No dia 25 de hospitalização, a mesma teve uma eosinofilia e relatou dores abdominais. O exame de fezes da paciente indicou a presença de larvas rabditóides de *S. stercoralis* e sorologia positiva com títulos de 1:640, logo iniciado tratamento oral com ivermectina 200 mcg/kg/dia durante quatro dias, levando a diminuição da eosinofilia e uma melhora da paciente, resultando em alta hospitalar.

Relato de caso 4

Patel e colaboradores (2021) relataram um caso na Nicarágua, onde um paciente de 72 anos de idade do sexo masculino, deu entrada no hospital com dispneia, onde foi confirmado para covid-19 através de um exame RT-PCR. Paciente foi para unidade de terapia intensiva (UTI) e necessitou de intubação devido ao quadro de hipóxia, sendo administrado dexametasona e anticoagulantes. O quadro piorou devido a síndrome respiratória aguda, necessitando de traqueostomia e antibióticos para pneumonia por *Escherichia coli* multirresistente. Foi observado um aumento na contagem de eosinófilos, e com isso, devido a sua origem de país endêmico, foi realizado um exame de fezes, onde foi possível encontrar larvas rabditóides de *S. stercoralis*, além de serem vistas também, através de lavado broncoalveolar. Após o diagnóstico, foi iniciado tratamento com ivermectina e teve melhora do quadro febril e cura do paciente.

Relato de caso 5

Pintos-Pascual e colaboradores (2021) relataram um caso na Espanha, de paciente de origem Equatoriana de 70 anos do sexo masculino, que se dirigiu ao hospital apresentando tosse seca, dispneia, febre e dor torácica, testando positivo para covid-19 através de exame RT-PCR e pneumonia. Devido a piora do quadro respiratório durante os três primeiros dias de internação, foi iniciado tratamento com 250 mg de metilprednisolona durante 5 dias, e Tocilizumab do sexto ao décimo terceiro dia de internação, e também, Anakinra (Kineret) do décimo ao décimo terceiro dia, e mais tarde do décimo nono ao vigésimo quarto dia de internação. Com a melhora do paciente, os corticosteroides foram suspensos após um mês de tratamento. Durante a internação no hospital, o paciente teve contagens de eosinófilos normais. Foi solicitado sorologia para *S. stercoralis*, porém não estava disponível no hospital no momento. Após um mês de internação, o paciente demonstrou melhora e teve alta hospitalar.

Após um mês de alta, o paciente começou a apresentar dor abdominal com náuseas, vômitos, diarreia, febre e prurido cutâneo. Foi realizado exames respiratórios e raio-x torácico, realizado também exames sorológicos e de fezes frescas, onde teve confirmação para *Strongyloides* spp. (Figura 5). Foi iniciado tratamento com albendazol 400 mg/12 h durante três dias, onde demonstrou melhora dos sintomas abdominais, recebendo alta novamente. Semanas após o quadro, o paciente realizou novos exames, onde foi possível encontrar larvas de *Strongyloides* spp., e que devido a falha do tratamento, foi iniciado um novo tratamento com ivermectina, onde teve a cura definitiva do paciente.

Figura 5 - Larva filarioide de *Strongyloides* spp. em fezes frescas.



Fonte: Laboratório de identificação de parasitas de preocupação de saúde pública (CDC).

Relato de caso 6

Gautam e colaboradores (2021), relatam um caso de um paciente da Índia do sexo masculino, de 53 anos, procurou atendimento hospitalar apresentando febre, desconforto abdominal depois das refeições e diarreia por 4 dias. Dois meses antes, o paciente havia sido internado no hospital devido a covid-19, onde foi necessário tratamento com metilprednisolona 60 mg duas vezes ao dia por cinco dias, e após duas semanas teve alta hospitalar.

No retorno, o paciente relatou queixas de dores abdominais e febre, foi realizado uma endoscopia que foi possível verificar uma hérnia de hiato e uma úlcera duodenal. O paciente estava anêmico. Realizados exames de fezes, o teste para sangue oculto foi positivo, como também durante análise microscópica foi possível encontrar larvas rabditóides de *S. stercoralis*. No teste de ágar Koga pode-se observar a motilidade da larva filariforme e uma fêmea adulta de *S. stercoralis* (Figura 6). Assim, o paciente foi diagnosticado com SHS, dando início ao tratamento injetável com amoxicilina, claritromicina, pantoprazol, e o tratamento oral com

albendazol e ivermectina. Após duas semanas, não havia mais sinal do parasito nos exames do paciente.

Figura 6 - Fêmea partenogenética de *Strongyloides stercoralis* em fezes frescas.



Fonte: Gautam *et al.*, 2021.

Relato de caso 7

Lier *et al.* (2020), relatam o caso de um paciente de 68 anos, natural do Equador, que trabalhava em indústria madeireira e também trabalhava cultivando o solo. Ele imigrou para os Estados Unidos da América (EUA), necessitou ir ao hospital após apresentar sintomas de calafrios, mialgia, dor de cabeça, tosse, entre outros, e obteve confirmação pelos testes diagnósticos para SARS-CoV-2. Foi administrado hidroxicloroquina 400 mg/12 horas durante cinco dias de internação, onde não obteve melhora, e apresentou quadro de hipoxemia e necessária intubação. Administrado tocilizumab 8mc/kg, uma única vez, e também metilprednisolona 40 mg/8 horas nos dias 4-6, 8-10 e 12-13 para evitar possíveis

efeitos da tempestade de citonas. No decorrer dos dias, o paciente teve uma piora significativa com hipotensão, febre e infecções bacterianas (hemocultura de *Streptococcus constellatus* e *Citrobacter freundii*, e na cultura de escarro foi encontrado *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*), sendo necessário intervenção com norepinefrina e antibióticos (ciprofloxacino, cefazolina e metronidazol), enquanto a metilprednisolona foi descontinuada. No décimo sexto dia não houve mais crescimento de bactérias. Ao décimo oitavo dia de internação, o paciente voltou a ter febre e sua contagem de eosinófilos absoluta era de 200/ml³. No dia seguinte, a cultura de escarro em ágar chocolate apresentou um rastro serpiginoso, foram realizadas colorações de Gram e Iodo, onde foi possível encontrar larvas medindo 280-300 µm, com um canal bucal curto e um primórdio genital proeminente, característico da espécie de *Strongyloides* (Figura 7). Assim, foi descontinuada a antibioticoterapia e iniciado tratamento com ivermectina 200 mcg/kg por dia. Dois dias após, o paciente apresentou uma contagem absoluta de eosinófilos de 100 m/L³. Foi adicionado na terapia 400 mg a cada 12 horas de Albendazol, e também, piperacilina-tazobactam, devido a continuidade da pneumonia. Realizado um novo exame microscópico de fezes, resultou negativo para vermes e ovos de parasitos. No vigésimo quinto dia, o paciente apresentou febre alta e confusão, hipotensão e necessidade de intubação. Houve troca de antibióticos para vancomicina, ceftadizima e metronidazol, devido à suspeita de meningite bacteriana associada a disseminação de estrogiloidíase. No trigésimo dia de internação, novos exames de sangue, escarro e fezes foram realizados e resultaram em negativo para bactérias, ovos e parasitos. O tratamento com ivermectina e albendazol durou 2 semanas enquanto a antibioticoterapia durou 3 devido à suspeita de meningite. No trigésimo oitavo dia de internação foi realizado sorologia para *Strongyloides stercoralis*, que resultou positiva.

Figura 7 - Larva rabiditóide de *Strongyloides stercoralis* em sedimento fecal.
Primórdio genital (seta vermelha).



Fonte: Laboratório de identificação de parasitas de preocupação de saúde pública (CDC).

7. DISCUSSÃO

O presente trabalho teve objetivo de contextualizar os reflexos da pandemia e doenças parasitárias, com ênfase na estrogiloidíase, que acometem a população, principalmente em países em desenvolvimento. Porém a maior parte dos relatos publicados são de países não endêmicos, porém, com pacientes de regiões endêmicas.

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, dificilmente a estrogiloidíase é diagnosticada, com uma estimativa de 5% à 20%, que ocorre através do exame microscópico de fezes (WGO, 2018). Visto que, se fosse empregados outros métodos de diagnóstico, como os ensaios moleculares e sorológicos, a identificação de casos de estrogiloidíase seriam maiores e poderiam minimizar a ocorrência de

casos graves por coinfeção de SHS e COVID-19 (PEREIRA; MASTANDREA; MEDEIROS; GRYSCHKEK *et al.*, 2021).

Nos relatos encontrados, sete no total, teve prevalência de coinfeção em pacientes do sexo masculino, com uma média de idade de 61,4 anos, sendo um total de cinco pacientes, enquanto as pacientes do sexo feminino tiveram uma média de idade de 66,5 anos, com apenas dois relatos.

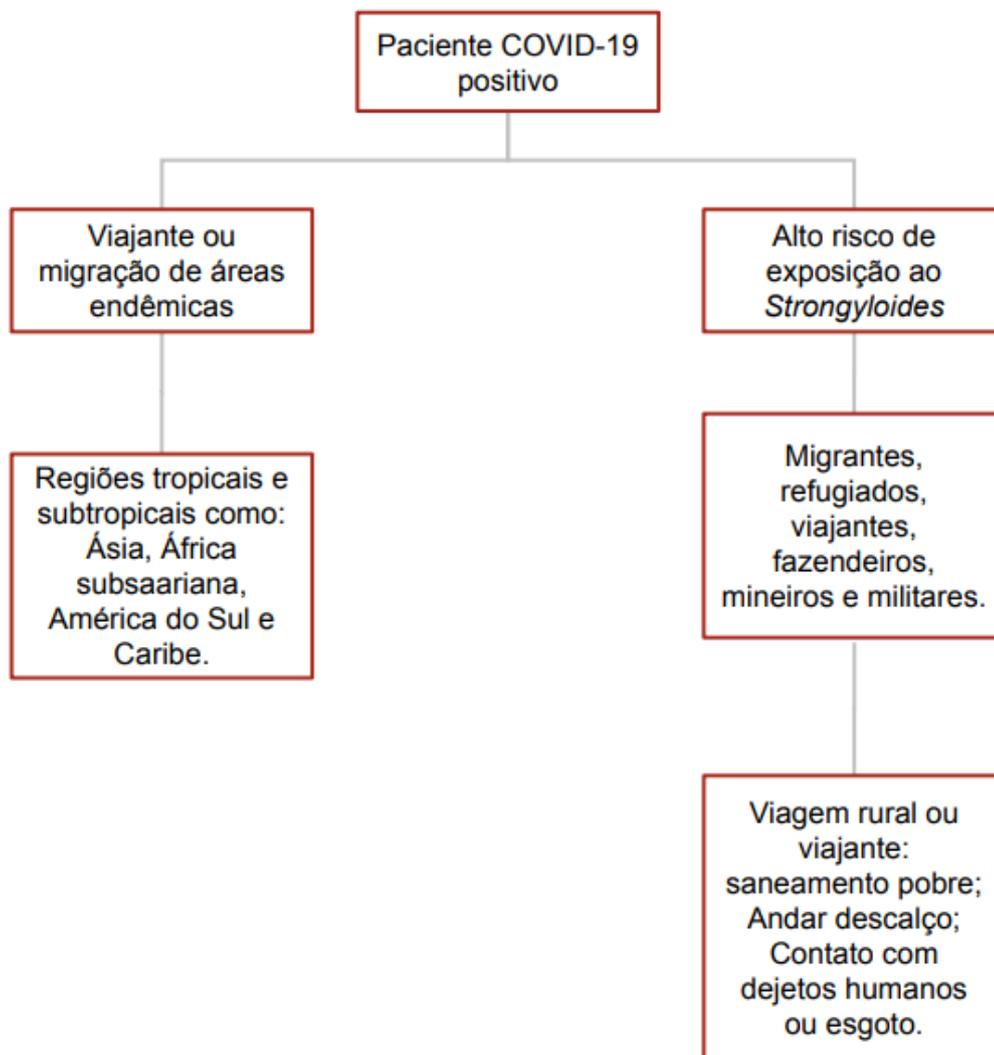
Os pacientes foram admitidos no hospital para tratar COVID-19, alguns demonstraram sintomas secundários ainda internados, enquanto outros após alguns dias de alta hospitalar. Entretanto, os sintomas foram comuns entre eles, sendo alguns sintomas cutâneos, como dermatite, prurido, irritação no corpo, seguindo de manifestações respiratórias e intestinais.

Diferentes métodos e direções terapêuticas foram utilizados no tratamento da infecção por COVID-19, sendo utilizados corticosteroides como dexametasona e metilprednisolona. Para a estrogiloidíase, foram utilizados a ivermectina e albendazol, e em alguns casos, a combinação de ambos. De todos os casos abordados neste trabalho, todos os pacientes sobreviveram e tiveram resolução do quadro.

Oliveira (2021) ressalta a importância da identificação da infecção por *S. stercoralis* através de métodos diagnósticos, que sejam mais sensíveis e específicos, que possam ser utilizados em pacientes, sejam imunodeprimidos ou imunocompetentes, por meio de cultura ou triagens sorológicas, visto que uma vez identificado, é importante começar o tratamento com anti-helmíntico, principalmente antes de fazer uso de uma corticoterapia (DE WILTON; NABARRO; GODBOLE; CHIODINI *et al.*, 2021).

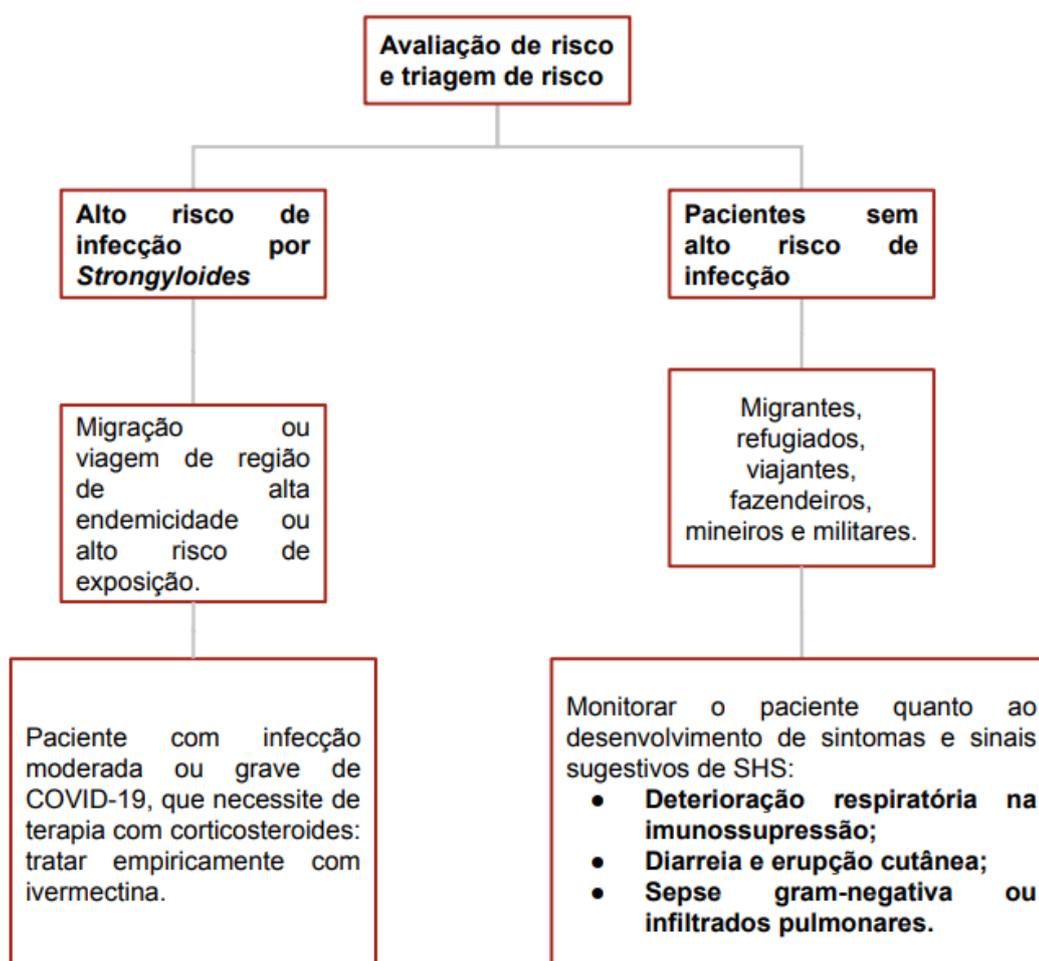
Angus de Wilton e colaboradores, em 2021, com a preocupação do risco de desenvolvimento de síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* no meio da pandemia da COVID-19 devido ao maior uso de corticosteroides utilizados para o manejo da mesma, desenvolveu uma diretriz clínica para avaliação e manejo do risco de SHS em pacientes COVID-19 graves hospitalizados. O fluxograma é apresentado nas figuras 8 e 9.

Figura 8 - Fluxograma da diretriz clínica para avaliação e manejo de pacientes com risco de síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*.



Fonte: Adaptado de Angus de Wilton et al., 2021.

Figura 9 - Fluxograma com o algoritmo e estratificação de risco e tratamento, e avaliação de risco e triagem de risco.



Fonte: Adaptado de Angus de Wilton et al., 2021.

Como a maioria dos casos de SHS e estrogiloidíase disseminada ocorre em indivíduos imunocomprometidos, principalmente aqueles que fazem uso de corticosteroides sistêmicos, os profissionais de saúde em áreas endêmicas devem

estar atentos à apresentação da doença, pois as manifestações clínicas podem ser semelhantes a outras doenças, levando a diagnósticos errôneos e erros médicos, que pode resultar em morte do paciente. Assim, evidenciando a importância de realizar os exames parasitológicos de fezes, entre outros métodos como sorológicos, para garantir uma detecção precoce da infecção, e por consequência, garantir um tratamento adequado, evitando a forma grave da doença.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os primeiros casos de coinfeção de estrogiloidíase e COVID-19 relatados, foram de países não endêmicos, o que indica certa negligência dos países que são endêmicos da doença, resultando em uma possível subnotificação dos casos relatados no mundo. Desta forma, é de suma importância em países endêmicos, a busca da melhoria no diagnóstico da estrogiloidíase durante a triagem do paciente que irá realizar o uso de corticosteróide, como também o manejo de pacientes coinfectados por *Strongyloides stercoralis* e COVID-19, com a necessidade de agilidade na obtenção de resultados, assegurando o tratamento com o fármaco específico e a padronização de protocolos, principalmente para áreas endêmicas de *S. stercoralis*.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASSETTI, M.; VENA, A.; GIACOBBE, D. R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. **European journal of clinical investigation**, 50, n. 3, p. e13209-e13209, 2020.

BEKNAZAROVA, M.; WHILEY, H.; ROSS, K. Strongyloidiasis: A Disease of Socioeconomic Disadvantage. **International journal of environmental research and public health**, 13, n. 5, p. 517, 2016.

BENINCASA, C. C.; AZEVEDO, F. O.; CANABARRO, M. S.; VALENTIM, H. M. *et al.* Hiper-infecção por Strongyloides Stercoralis: relato de caso. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 19, n. 1, p. 128-131, 2007-03 2007.

BISOFFI Z, BUONFRATE D, MONTRESOR A, REQUENA-MÉNDEZ A, MUÑOZ J, KROLEWIECKI AJ, et al. (2013) **Strongyloides stercoralis: A Plea for Action**. PLoS Negl Trop Dis 7(5): e2214.

Brasil. Ministério de Saúde. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso**. 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BUONFRATE, D.; FORMENTI, F.; PERANDIN, F.; BISOFFI, Z. **Novel approaches to the diagnosis of Strongyloides stercoralis infection**. n. 1469-0691 (Electronic).

CONCHA, R.; HARRINGTON, W., JR.; ROGERS, A. I. Intestinal Strongyloidiasis: Recognition, Management, and Determinants of Outcome. **Journal of Clinical Gastroenterology**, 39, n. 3, 2005.

CRUZ T FAU - REBOUCAS, G.; REBOUCAS G FAU - ROCHA, H.; ROCHA, H. **Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids.** n. 0028-4793 (Print).

DE BONA, S.; BASSO, R. M. C. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* associada ao uso crônico de corticosteroides. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 4, p. 247-250, 2008.

DE WILTON, A.; NABARRO, L. E.; GODBOLE, G. S.; CHIODINI, P. L. *et al.* Risk of Strongyloides Hyperinfection Syndrome when prescribing dexamethasone in severe COVID-19. **Travel Med Infect Dis**, 40, p. 101981, 2021 Mar-Apr 2021.

FERIA, L.; TORRADO, M.; ANTON-VAZQUEZ, V. Reactivation of Strongyloides stercoralis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia receiving dexamethasone. **Med Clin (Barc)**, May 2021.

GAUTAM D, GUPTA A, MEHER A, SIDDIQUI F, SINGHAI A. Corticosteroids in Covid-19 pandemic have the potential to unearth hidden burden of strongyloidiasis. **IDCases**. 2021;25:e01192.

GASPAR, G. G.; FERREIRA, L. R.; FELICIANO, C. S.; CAMPOS JÚNIOR, C. P. *et al.* Pre-and post-covid-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 54, 2021.

GENTA, R. M. **Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease.** n. 0162-0886 (Print).

KEISER, P. B.; NUTMAN, T. B. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. **Clinical microbiology reviews**, 17, n. 1, p. 208-217, 2004.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **The New England journal of medicine**, 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

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.

LUNA, O. B.; GRASSELLI, R.; ANANIAS, M.; PINTO, T. S. *et al.* Estrongiloidíase disseminada: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 19, n. 4, p. 463-468, 2007-12 2007.

LY, M. N.; BETHEL, S. L.; USMANI, A. S.; LAMBERT, D. R. Cutaneous *Strongyloides stercoralis* infection: an unusual presentation^{1,2}. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 49, n. 2, p. 157-160, 2003/08/01 2003.

MARCHESE V, CROSATO V, GULLETTA M, CASTELNUOVO F, CRISTINI G, MATTEELLI A, CASTELLI F. *Strongyloides* infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. **Infection.** 2021 Jun;49(3):539-542.

MARCOS, L. A.; TERASHIMA, A.; CANALES, M.; GOTUZZO, E. Update on Strongyloidiasis in the Immunocompromised Host. **Current Infectious Disease Reports**, 13, n. 1, p. 35-46, 2011/02/01 2011.

MARCOS, L. A.; TERASHIMA, A.; DUPONT, H. L.; GOTUZZO, E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 102, n. 4, p. 314-318, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavírus Brasil**. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. 2022

MONCHATRE-LEROY, E.; BOUÉ, F.; BOUCHER, J.-M.; RENAULT, C. *et al.* Identification of Alpha and Beta Coronavirus in Wildlife Species in France: Bats, Rodents, Rabbits, and Hedgehogs. **Viruses**, 9, n. 12, 2017.

NABHA, L.; KRISHNAN S FAU - RAMANATHAN, R.; RAMANATHAN R FAU - MEJIA, R.; MEJIA R FAU - ROBY, G. *et al.* **Prevalence of Strongyloides stercoralis in an urban US AIDS cohort**. n. 2047-7732 (Electronic).

NEVES, DAVID PEREIRA. **Parasitologia humana**. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

OLIVERA, M. J. Dexamethasone and COVID-19: Strategies in Low- and Middle-Income Countries to Tackle Steroid-Related Strongyloides Hyperinfection. **Am J Trop Med Hyg**, Mar 2021.

PATEL A, BENDER W, GONZALEZ E, WILLIAMSON M. A case of disseminated strongyloidiasis during treatment for COVID-19. **Chest**. 2021 Oct;160(4):A278.

PAULA, F. M. D.; CASTRO, E. D.; GONÇALVES-PIRES, M. D. R. D. F.; MARÇAL, M. D. G. *et al.* Parasitological and immunological diagnoses of strongyloidiasis in immunocompromised and non-immunocompromised children at Uberlândia, state of Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 42, p. 51-55, 2000.

PEREIRA, C. V. M.; MASTANDREA, G. R. A.; MEDEIROS, A. C. C. D. S.; GRYSCHER, R. C. B. *et al.* COVID-19 and strongyloidiasis: what to expect from this coinfection? **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, 76, p. e3528-e3528, 2021.

PINTOS-PASCUAL, I.; LÓPEZ-DOSIL, M.; CASTILLO-NÚÑEZ, C.; MÚÑEZ-RUBIO, E. Eosinophilia and abdominal pain after severe pneumonia due to COVID 19. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)**, 39, n. 9, p. 478-480, 2021.

PIRES ML, DREYER G. **Reverendo a importância do Strongyloides stercoralis.** Rev Hosp Clin (Fac Med S Paulo).1993;48(4):175-82.

PUTHIYAKUNNON, S.; BODDU, S.; LI, Y.; ZHOU, X. *et al.* Strongyloidiasis--an insight into its global prevalence and management. **PLoS neglected tropical diseases**, 8, n. 8, p. e3018-e3018, 2014.

REN, L.-L.; WANG, Y.-M.; WU, Z.-Q.; XIANG, Z.-C. *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. **Chinese Medical Journal**, 133, n. 9, p. 1015-1024, 2020.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, 109, p. 102433-102433, 2020.

SIDDIQUI AA, BERK SL, GENTA RM. **Strongyladiasis In Tropical Infections Diseases.** In: Guerrant RL, Walker DH, Weller RF, editor. *Philadelphia: Elsevier.* 2005. pp. 1274–1285.

SIDDIQUI AA, GENTA RM, BERK SL. *Strongyloides stercoralis*. In: Blaser , Smith , Ravdin , Greenberg and Guerrant , editor. ***Infections of Gastrointestinal Tract***. 2nd. Vol. 70. Philadelphia, Lipponcott, Williams & Wilkins; 2002. pp. 1113–1126.

SIEGEL, M. O.; SIMON, G. L. Is human immunodeficiency virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination. **PLoS neglected tropical diseases**, 6, n. 7, p. e1581-e1581, 2012.

SILVA, A. R. O.; SALGADO, D. R.; LOPES, L. P. N.; CASTANHEIRA, D. *et al.* Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. **Frontiers in Pharmacology**, 12, 2021-December-10 2021. Original Research.

STAUFFER, W. M.; ALPERN, J. D.; WALKER, P. F. COVID-19 and Dexamethasone: A Potential Strategy to Avoid Steroid-Related *Strongyloides* Hyperinfection. **JAMA**, 324, n. 7, p. 623-624, Aug 2020.

TEIJARO, J. R.; WALSH, K. B.; RICE, S.; ROSEN, H. *et al.* Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 111, n. 10, p. 3799-3804, 2014.

VADLAMUDI, R. S.; CHI, D. S.; KRISHNASWAMY, G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. **Clinical and molecular allergy : CMA**, 4, p. 8-8, 2006.

VALERIO, L.; ROURE, S.; FERNÁNDEZ-RIVAS, G.; BASILE, L. *et al.* *Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003–2012. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 107, n. 8, p. 465-470, 2013.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2009. 1351 p.

VINEY, M. E.; LOK, J. B. **The biology of Strongyloides spp.** 2018 2018. Text.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. WGO. **Manejo da estromboloidíase**. 2018

World Health Organization (WHO). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2022.

WU, Y.-C.; CHEN, C.-S.; CHAN, Y.-J. The outbreak of COVID-19: An overview. **Journal of the Chinese Medical Association : JCMA**, 83, n. 3, p. 217-220, 2020.