



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DO ARAGUAIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDECURSO DE GRADUAÇÃO EM
BIOMEDICINA

AMANDA ARBUÉS COSTA DE OLIVEIRA

**EFEITO DA DEXAMETASONA NO TRÂNSITO
GASTRINTESTINAL DE CAMUNDONGOS BALB/C
INFECTADOS POR *Strongyloides venezuelensis*.**

Barra do Garças – MT
2021

AMANDA ARBUÉS COSTA DE OLIVEIRA.

**EFEITO DA DEXAMETASONA NO TRÂNSITO
GASTRINTESTINAL DE CAMUNDONGOS BALB/C
INFECTADOS POR *Strongyloides venezuelensis*.**

Monografia apresentada à banca
examinadora do curso de biomedicina do
Campus Universitário do Araguaia – UFMT,
como pré-requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Prof^ª. Dr^ª. Madileine Francely Américo.

Barra do Garças – MT
2021

AGRADECIMENTOS

A **Deus** que olha por nós e por mim.

A **minha mãe Flávia Silveira**, ao **meu pai Carlos Oliveira** e **meu padrasto Amado Oliveira** pela minha criação e a oportunidade de estudar algo que eu realmente amo. Por me darem suporte financeiro e emocional durante a minha jornada acadêmica, me encorajarem durante os baixos da mesma e serem exemplos de pessoas que eu aspiro ser.

Às **amizades** que cultivei durante esses anos e que vou levar comigo sempre.

Ao **laboratório FISIOTOX** que me acolheu durante uma época difícil e me mostrou o mundo da pesquisa científica. Ao **Wellington Alves**, **Nasciane Devotte** e **Loyane Gama** por me acolher, ensinar e me fazer companhia todos os dias. Por despertarem a minha curiosidade e a paixão pela pesquisa. Mas principalmente a minha orientadora e **professora Madilene Américo** por me oferecer sua sabedoria e a oportunidade de aprender, ter o gosto da pesquisa e me fazer acreditar que sou capaz de realizar minhas tarefas com excelência.

Serei eternamente grata pelo tempo oferecido a mim nessa universidade e nesse laboratório. Mas principalmente aos animais utilizados durante esse estudo.

RESUMO

A estrogiloidíase é uma doença causada por um helminto nematoide intestinal que possui prevalência imprecisa e que pode ser fatal em indivíduos imunossuprimidos, incluindo os que fazem uso da dexametasona. Objetivou-se verificar os efeitos da dexametasona sobre o trânsito gastrointestinal (GI) e no número de ovos por grama de fezes em camundongos BALB/c infectados por *Strongyloides venezuelensis*.

Foram utilizados camundongos machos adultos, divididos aleatoriamente em dois grupos: Sv (n=7) e Sv + Dexa (n=7) que receberam carga parasitária de 1500 larvas L3. Diariamente, foi realizada contagem de ovos por grama de fezes (OPG), enquanto o trânsito gastrointestinal médio foi avaliado no 7º. dia pós infecção (dpi) utilizando a técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC). Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) e analisados por Teste t-Student com limite de significância estatística até 5% ($p < 0,05$). O pico da infecção ocorreu no 7 dpi com auto resolução no grupo infectado sem fármaco. A administração diária de 2mg/Kg de dexametasona em camundongos BALB/c infectados por *Strongyloides venezuelensis* aumentou o número de ovos por grama de fezes no pico de infecção ($p < 0,5$), bem como interferiu no processo de auto resolução comum aos roedores. Além disso, o fármaco lentificou o tempo de trânsito médio GI ($p < 0,05$) o que favorece a reprodução dos parasitas por reduzir um dos mecanismos biológicos de expulsão. A lentificação do trânsito GI causada pela administração de DEXA cria condições favoráveis ao desenvolvimento de síndrome de hiper infecção e disseminação larval e precisa ser melhor investigada para que novas abordagens terapêuticas possam ser aplicadas na clínica.

Palavras-chaves: Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC), Estrogiloidíase, Ovos Por Grama de fezes (OPG), Dexametasona.

ABSTRACT

Strongyloidiasis is a disease caused by an intestinal nematode helminth that has an imprecise prevalence and can be fatal in immunosuppressed individuals. This study aimed to verify the effects of dexamethasone on gastrointestinal (GI) transit and on the number of eggs per gram of feces in BALB/c mice infected with *Strongyloides venezuelensis*. Adult male mice were randomly divided into two groups: Sv (n=7) and Sv + Dexa (n=7) that received a parasite load of 1500 L3 larvae. Daily, egg counts per gram of feces (OPG) were performed, while the mean gastrointestinal transit was assessed on the 7th day after infection (dpi) using the Alternating Current Biosusceptometry (BAC) technique. Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) and analyzed by t-Student test with statistical significance limit up to 5% ($p < 0.05$). The peak of infection occurred at 7 dpi with self-resolution in the group infected without the drug. The daily administration of 2mg/kg of dexamethasone in BALB/c mice infected with *Strongyloides venezuelensis* increased the number of eggs per gram of feces at the peak of infection ($p < 0.05$), as well as interfered with the process of self-resolution common to rodents. In addition, the drug slowed the mean GI transit time ($p < 0.05$), once again favoring the parasites by interfering with one of the biological mechanisms of expulsion. The slowing of the GI transit caused by the administration of DEXA creates favorable conditions for the development of hyperinfection syndrome and larval dissemination and needs to be better investigated so that new therapeutic approaches can be applied in the clinic.

Key words: Alternating Current Biosusceptometry (BAC), Strongyloidiasis, Eggs Per Gram of Feces (OPG), Dexamethasone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Ovos Por Gramas de Fezes (OPG) - Sv

Figura 02 – Ovos Por Gramas de Fezes (OPG) – Sv + Dexa

Figura 03 – Taxa de Eliminação de Pellet Fecal (TEPF)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BAC - Biosusceptometria de Corrente Alternada

DEXA - Dexametasona

dpi – Dia Pós Infecção

L3 - Larva Filarioides

L4 – Larva partenogenética

L1 – Larva Rabditoide

OPG - Ovos Por Grama de fezes

TEPF – Taxa de Eliminação de Pellet Fecal

TGI – Trânsito Gastrintestinal

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	10
OBJETIVOS	14
MATERIAIS E MÉTODOS	14
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÃO.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	21

INTRODUÇÃO

A estrogiloidíase é uma doença causada por um helminto nematoide intestinal capaz de infectar humanos por via percutânea. Seu gênero conta com mais de 50 espécies, onde duas delas são conhecidas por infectar humanos, sendo elas *Strongyloides fuelleborni* e *Strongyloides stercoralis* (OLSEN et al., 2009; PAULA; COSTA-CRUZ, 2011). Estudos apontam que esse parasita possui preferência a regiões tropicais e subtropicais. Sua prevalência, apesar de não possuir precisão, é estimada em 30-100 milhões de pessoas infectadas ao redor do mundo (MUKAI et al., 2017; SCHÄR et al., 2013).

Como características clinicamente importantes encontram-se a capacidade de autoinfecção, desíndrome de hiper infecção e disseminação larval. A autoinfecção se caracteriza pela permanência do parasita no organismo do hospedeiro, onde durante a fase parasítica do seu ciclo de vida, ao invés de ser excretado nas fezes, ele permanece evoluindo e iniciando outro ciclo parasítico. A síndrome de hiper infecção ocorre em casos de infecção crônica.

Considerando que maioria dos casos crônicos são assintomáticos, que a condição imunológica do hospedeiro possui alta influência no curso da infecção e que há falta de diagnóstico, o parasita se prolifera, aumentando o número de larvas presente nas fezes ou escarro. Como resultado da síndrome de hiper infecção temos a disseminação larval que é caracterizada pela migração de larvas rumo a outros tecidos e sistemas, como cérebro, fígado e rins. A última característica demonstra a forma mais grave da doença, visto que aumenta a taxa de mortalidade dos hospedeiros (DE SANTANA, 2017; SCHÄR et al., 2013).

O *Strongyloides stercoralis* é uma espécie dimorfofóbica, ou seja, possui um ciclo de vida composto por uma fase de vida livre (sexuada/indireta) e uma fase parasítica (partenogenética/direta). Devido a constituição genética das fêmeas partenogenéticas (L4), há três tipos de larvas capazes de serem formadas durante o ciclo: larvas fêmeas infecciosas (L3), larvas fêmeas de vida livre e larvas rabditoides (L1) (NEVES, 2016).

O ciclo de vida do parasita inicia-se na fase de vida livre com as larvas L1 excretadas nas fezes. Quando no ambiente externo, essas larvas precisam de um ambiente com condições propícias à sua sobrevivência (temperatura entre 20 e 28°C e alto nível de humidade). Se forem encontradas em ambiente adequado podem seguir dois caminhos: direto (partenogenético) ou indireto (sexuado). No final dos dois caminhos há formação de larvas L3 e penetração ativa na pele, mucosa oral, esofágica ou gástrica do hospedeiro (NEVES, 2016; PAGE; JUDD; BRADBURY, 2018; BEKNAZAROVA; WHILEY; ROSS, 2016; SCHÄR et al., 2013; VASQUEZ-RIOS et al., 2019; COSTA-CRUZ, 2005). As larvas L3 secretam melatoproteinases, substâncias que auxiliam na penetração ativa e na migração através dos

tecidos. Dito isso, a fase parasítica do ciclo inicia-se com a penetração das larvas L3, que através da corrente sanguínea chegam ao pulmão, por onde elas navegam livremente pelo sistema respiratório até alcançar a faringe. Na faringe, elas são expelidas pela expectoração ou permanecem, avançando de L3 para L4 antes de serem deglutidas e encaminhadas ao trato gastrointestinal (TGI) (DE SANTANA, 2017; HUNT, et al. 2016; BONNE-ANNÉE; HESS; ABRAHAM, 2011). O ciclo se completa quando essas larvas depositam ovos que eclodirão em larvas L1. As larvas L1 podem, então, seguir caminho no TGI e serem excretadas nas fezes ou evoluírem a larvas L3, repenetrando o hospedeiro (autoinfecção) (VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006; BEKNAZAROVA, WHILEY e ROSS, 2016; CARDIA., et al, 2016; VASQUEZ-RIOS et al., 2019).

As espécies *S. ratti* e *S. venezuelensis* que naturalmente infectam roedores, possuem ciclo biológico semelhante ao *S. stercoralis*, tornando-os um modelo ideal no estudo da biologia e da interação do parasita com o hospedeiro (BEKNAZAROVA; WHILEY; ROSS, 2016; MARTINS et al., 2009; MUKAI, 2017; GONÇALVES et al, 2012). Ainda assim, é válido levar em consideração duas diferenças importantes entre os ciclos de vida dessas espécies. Mesmo que ambas se instalem no intestino delgado, após a penetração, o *S. stercoralis* migra ao pulmão através da circulação, enquanto o *S. venezuelensis* migra pela musculatura e tecidos. Além disso, apenas as larvas do *S. stercoralis* são capazes de realizar autoinfecção (SCHILTER et al., 2010; BRAGA et al., 2011).

As manifestações clínicas da strongiloidíase, quando presentes, irão depender da carga parasitária e do estado imunológico do indivíduo. Durante a infecção aguda, os sintomas não possuem especificidade, pois dependem da etapa que o parasita se encontra em seu ciclo biológico. Porém, variam entre sintomas pulmonares (irritação da traqueia, tosse e bronquite) causados pela movimentação do parasita no sistema respiratório; bem como, gastrintestinais (diarreia e dor abdominal) causados pela irritação da mucosa intestinal. Além disso, é possível observar erupção cutânea no local de infecção. Durante a infecção crônica e em casos de autoinfecção há prevalência de indivíduos assintomáticos sobre os sintomáticos, porém, quando os sintomas estão presentes, os mais observados são náusea, vômito, constipação e dor epigástrica (LEVENHAGEN e COSTA-CRUZ, 2014; PUTHIYAKUNNON et al., 2014; VADLAMUDI et al., 2006; OLSEN et al., 2009; CONCHA, et al., 2005).

O TGI consiste, basicamente, em um longo tubo segmentado com características e funções diferentes. Podemos separá-lo em boca, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e o ânus (MOULY e PAINE, 2003). Sua parede apresenta adaptações morfológicas e várias camadas de células especializadas que garantem o funcionamento de suas funções, que englobam motilidade e secreção, visando a absorção de nutrientes, água,

vitaminas e sais minerais (MABBOTT et al., 2015; HELANDER e FÄNDRIKS, 2014; SANDERS et al., 2006).

O funcionamento do TGI é coordenado por um sistema nervoso próprio nomeado de sistema nervoso entérico (SNE). O SNE é uma rede independente de neurônios e células glia que inicia no esôfago e estende-se até o ânus. O SNE é composto por plexos submucoso e mioentérico que se comunicam com o sistema nervoso central (SNC) e com o sistema nervoso autônomo (SNA) por meio de fibras extrínsecas das vias simpáticas e parassimpáticas (YARANDI e SRINIVASAN, 2014; GUYTON e HALL, 2011; TRACK, 2007; CAMILLERI, 2006; HANSEN, 2003). A parede do TGI é dividida em quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A submucosa abriga estruturas importantes como glândulas e o plexo submucoso enquanto a muscular abriga o plexo mioentérico (COSTANZO, 2007; AZUMA et al., 2016).

A motilidade gastrointestinal é um processo integrado que inclui atividade mioelétrica e contrátil, tônus muscular, complacência e trânsito. Como componentes essenciais de seu funcionamento há o plexo mioentérico do SNE localizado na camada muscular do intestino, as células intersticiais de Cajal e os próprios músculos GI. O plexo mioentérico é responsável pela integração da atividade motora e secretora, as células intersticiais de Cajal pelo controle elétrico da motilidade e os músculos pelos padrões da motilidade (PORCHER et al., 2002; SANDERS et al., 2006; YIN & CHEN, 2008; HANSEN, 2003). Todo esse aparato é responsável por impulsionar o conteúdo intestinal ao longo de todo TGI durante o processo da digestão de nutrientes ingeridos da alimentação, proporcionando ao mesmo tempo, a aproximação deles na superfície do tecido intestinal por um tempo ideal.

A motilidade está presente na resposta à parasitas intestinais, visto que seus movimentos trabalham para a expulsão deles e as paredes que coordenam seu funcionamento possuem importante função nos processos imunológicos contra patógenos (MABBOTT et al., 2015). Danos na fisiologia do TGI alteram a motilidade e consequentemente diminuem a resposta aos parasitas (ANJOS-RAMOS et al., 2016; LORENZO; YOUSSEF, 2010; KHAN e COLLINS, 2005).

Todavia, indivíduos imunocomprometidos possuem alto risco de desenvolver síndrome de hiper infecção e disseminação larval. As condições mais comuns que aumentam o risco são a infecção pelo vírus linfotrópico das células T humanas (HTLV- I), transplante órgãos, alcoolismo, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), mal nutrição e tratamento com fármacos glicocorticoides (DE SANTANA, 2017; OLSEN et al., 2009; BEKNAZAROVA; WHILEY; ROSS, 2016; VASQUEZ-RIOS et al., 2019).

Os glicocorticoides (GCs) são fármacos imunossupressores e anti-inflamatórios, amplamente prescritos e apontados na literatura como uma das principais causas de desenvolvimento de síndrome de hiper infecção e disseminação larval em indivíduos infectados. Isso deve-se a sua habilidade supressora da resposta imune eosinofílica, ativação de linfócitos e seu efeito acelerador sobre ciclo parasítico do parasita (CORTI, 2016; KEISERPB; NUTMAN TB, 2004; VASQUEZ-RIOS et al., 2019).

No intestino, esses fármacos são capazes de alterar várias funções, embora sua ação na motilidade gastrointestinal seja pouco compreendida. Nos casos em que há sua utilização conjugada a uma infecção por *S. stercoralis* podemos observar a diminuição da absorção de nutrientes, atrofia de vilosidades e/ou hiperplasia de criptas, aumento de apoptose e diminuição da proliferação celular. Todo esse comprometimento do tecido intestinal aumenta os casos de proliferação e autoinfecção do parasita (REICHARDT et al., 2014; HASHIMOTO et al., 2009; BOYETT; HSIEH, 2014). Dentre os GCs, a dexametasona (DEXA) possui ampla aplicação e por isso é altamente prescrita no tratamento de inflamações agudas e crônicas, alguns tipos de leucemia e em tratamentos de transplante de órgãos (COUTINO; CHAPMAN, 2011). A utilização de dexametasona encontra-se associada aos vários casos clínicos envolvendo síndrome de hiper infecção da estrongiloidíase (BARROS; MONTES, 2014).

Convém destacar que a ética experimental, bem como a ampla gama de variáveis biológicas, limita o estudo em humanos e modelos murinos são adotados com frequência. Esses animais apresentam baixo custo de manutenção e outras vantagens como porte pequeno, fácil manutenção, alta taxa de fertilidade e amplo conhecimento de seu genoma (GUEDERS et al., 2009; VANDAMME, 2014). Sua utilização para estudos do TGI é interessante tendo em vista que sua fisiologia e padrões de motilidade são semelhantes aos observados no ser humano (PIRET e THAKER, 2011; SOUZA et al., 2009).

Sendo assim, o estudo da motilidade gastrointestinal em modelos experimentais infectados com *S. venezuelensis* associado à utilização da dexametasona pode ajudar esclarecer a interrelação desses três componentes, bem como favorecer o desenvolvimento de tratamentos alternativos ou profilaxia em pacientes imunocomprometidos ou que fazem uso da dexametasona. Tudo isso, tendo em vista que a estrongiloidíase ainda é uma parasitose considerada negligenciada pela OMS, mas de extrema importância considerando sua subestimada taxa de diagnóstico.

OBJETIVOS

Verificar os efeitos da dexametasona sobre o trânsito gastrointestinal e no número de ovos por grama de fezes em camundongos BALB/c infectados por *S. venezuelensis*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Os camundongos permaneceram aclimatados no Laboratório de Fisiologia de Sistema e Toxicologia Reprodutiva – FISIOTOX – CUA/UFMT durante 7 dias. Machos adultos da linhagem BALB/c com 7-8 semanas de idade e peso entre 20-25g permaneceram em gaiolas de polietileno individuais com água filtrada e ração própria para roedor em livre disponibilidade. O ambiente foi mantido em temperatura entre 22-3°C com ciclo claro/escuro de 12/12h e umidade relativa de 60-5%.

Larvas

Para obtenção das larvas filarioides infectantes (L3) da cepa de *S. venezuelensis*, foi realizado o procedimento de cropocultura das fezes obtidas de Gerbis (*Meriones unguiculatus*) infectados e mantidos no FISIOTOX – CUA/UFMT como reservatório da cepa. Nesse procedimento, as fezes foram misturadas com vermiculita, umedecidas com água e incubadas a 27°C por 72h. Ao final, as larvas foram isoladas, lavadas em solução salina tamponada (PBS), concentradas por centrifugação e quantificadas para infecção pela técnica de Baermann-Morais.

A inoculação dos camundongos foi feita de forma individual com carga de 1500 larvas (L3) por via subcutânea na região dorsal (ANJOS-RAMOS et al., 2016).

Grupos experimentais

Os grupos experimentais foram compostos, ao total, por quatorze camundongos machos divididos aleatoriamente em 2 grupos:

1. Sv (N=7) – Camundongos infectados com carga de 1500 L3 de *S. venezuelensis* e acompanhados diariamente por 29 dias após infecção (dpi);
2. Sv + Dexa (N=7) – Camundongos tratados com 2mg/kg de Dexametasona, por via subcutânea, 1 hora antes da infecção com carga de 1500 L3 e tratados diariamente por 29 dias após infecção (dpi).

Os protocolos de tratamento com Dexametasona foram baseados em estudos anteriores

(MACHADO et al, 2011).

A contagem de ovos por grama de fezes (OPG) foi realizada diariamente nos animais infectados, sendo suas fezes recolhidas sobre papel absorvente limpo e úmido e OPG determinado em câmara McMaster (GORDON e WHITLOCK, 1939). A avaliação do trânsito gastrointestinal por meio da taxa de eliminação fecal (TEPF), expresso em minutos, ocorreu no dia 7 após infecção dos dois grupos.

Avaliação do Trânsito Gastrointestinal

A avaliação de tempo de trânsito intestinal total foi realizada por meio da Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC). O sistema de aquisição utilizado inclui um sensor magnético (Br4 - Science®, Brazil), amplificador *Lock-in* e amplificador de potência. A detecção de um sinal magnético depende da distância entre o sensor e o material magnético (CORÁ et al., 2005) e o protocolo para registros de trânsito gastrointestinal em camundongos foi descrito por Gama et. al. (2020). Primeiramente, os animais foram colocados em jejum durante 12h. A intensidade magnética e o peso inicial de cada ração foi avaliado, utilizado o sensor BAC e a balança de precisão. Cada camundongo ingeriu média de 250 mg de ração marcada magneticamente (200 mg de ração padrão misturada a 50 mg de traçador magnético – $MnFe_2O_4$). Após a ingestão, foi determinado o tempo 0 (t_0) e as avaliações seguiram durante 10h.

Os camundongos foram colocados individualmente em caixas anticoprofágicas contendo bandejas com papel absorvente. A cada 20 minutos, os peletes fecais foram recolhidos para determinar as intensidades magnéticas e colocados em um tubo de volume controlado na superfície do sensor BAC. Este procedimento foi realizado em triplicata com ospeletes fecais de cada intervalo monitorado ao longo do tempo de medida e realizado para cada um dos camundongos.

A partir dos dados coletados, foi determinado o seguinte parâmetro: Taxa de eliminação fecal (TEPF), expresso em minutos, calculado por momento estatístico (PODCZECK; NEWTON; YUEN, 1995) e definido como o tempo t (min) em que uma quantidade média de material magnético foi excretada nas fezes durante 10h de monitoramento e modulada pela área sob a curva do tempo total monitorado (GAMA et al., 2020).

Análise Estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) e analisados por Teste t-Student com limite de significância estatística até 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Na figura 01, observa-se a quantificação do número de ovos por gramas de fezes (OPG) do grupo de animais infectados com *S. Venezuelensis* (Sv). O pico deste grupo ocorreu no 7dpi ($101206,2 \pm 78740,3$) chegando ao 28dpi com auto resolução da infecção.

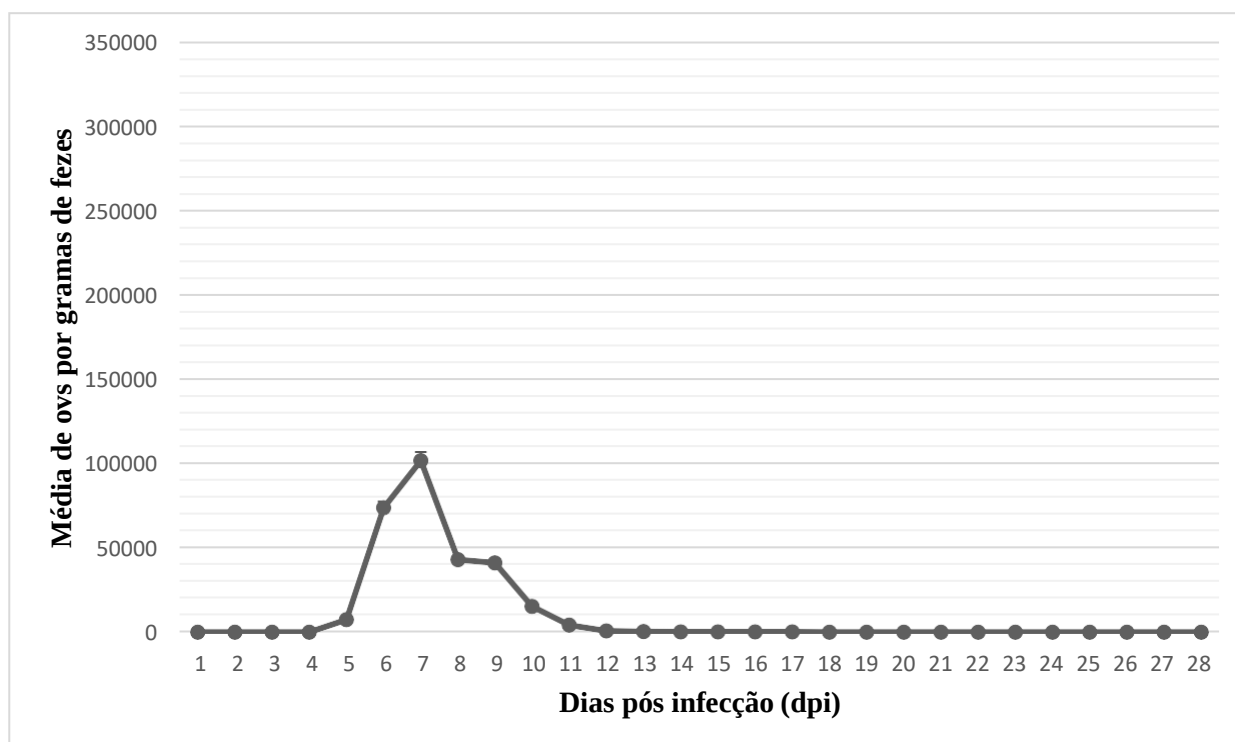


Figura 1 - Ovos Por Gramas de Fezes (OPG) De Animais Infectados Por *S. venezuelensis*. Dados expressos em média $\pm$ DP.

Na figura 02 observa-se a quantificação do número de ovos por gramas de fezes (OPG) do grupo de animais infectados com *S. Venezuelensis* e tratados com dexametasona (Sv+Dexa). O pico deste grupo também ocorreu no 7dpi ($303457,1 \pm 83618,1$), sendo maior que no grupo sem o fármaco ($p < 0,05$). Além disso, a infecção persistiu, mesmo que em níveis baixos até o 28dpi.

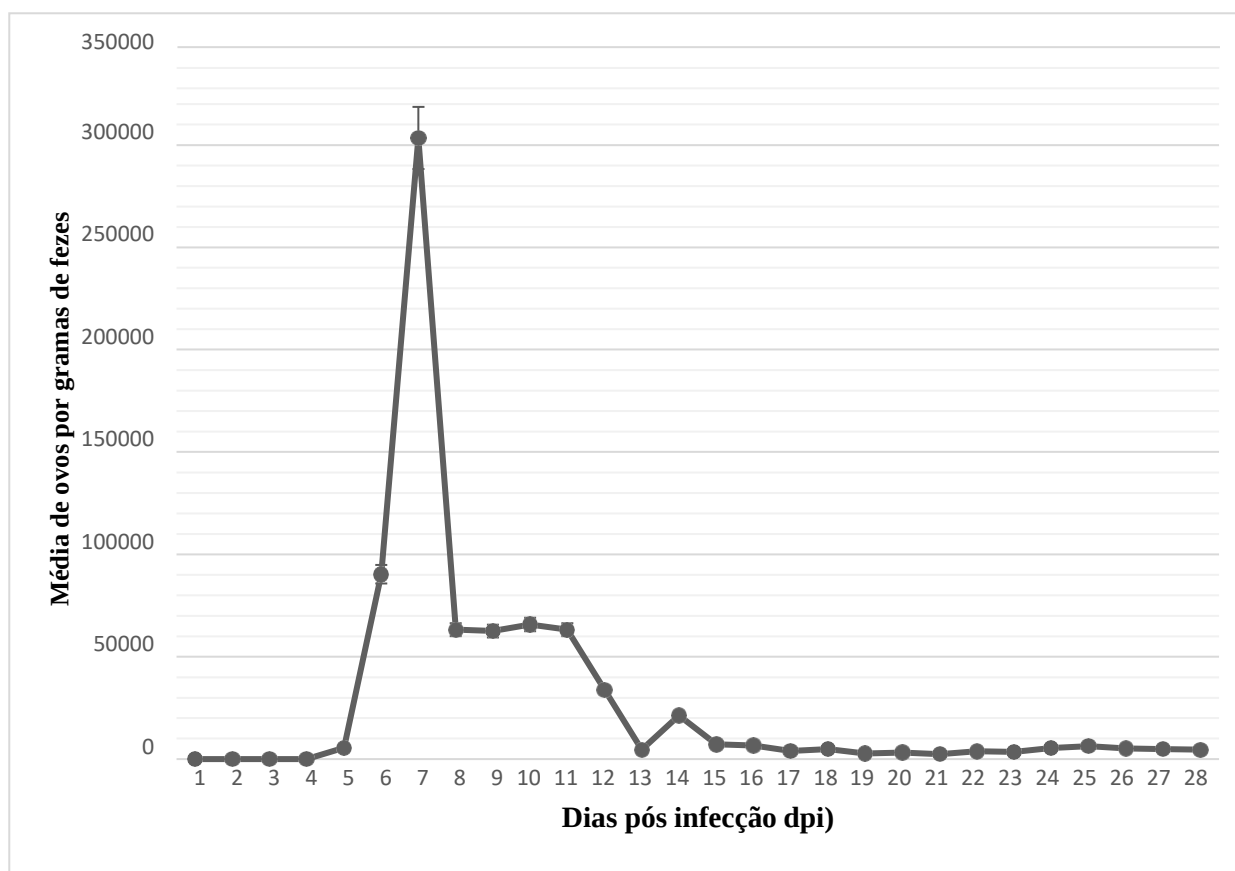


Figura 2 - Ovos Por Gramas de Fezes (OPG) De Animais Infectados Por *S. venezuelensis* e Tratados ComDexametasona. Dados expressos em média $\pm$ DP.

Na figura 03 observa-se a comparação da taxa de eliminação fecal (TEPF) entre os grupos Sv e Sv+Dexa. Observou-se que no pico da infecção (7dpi) o grupo Sv+Dexa apresentouTEPF mais lentificado em comparação ao grupo Sv.

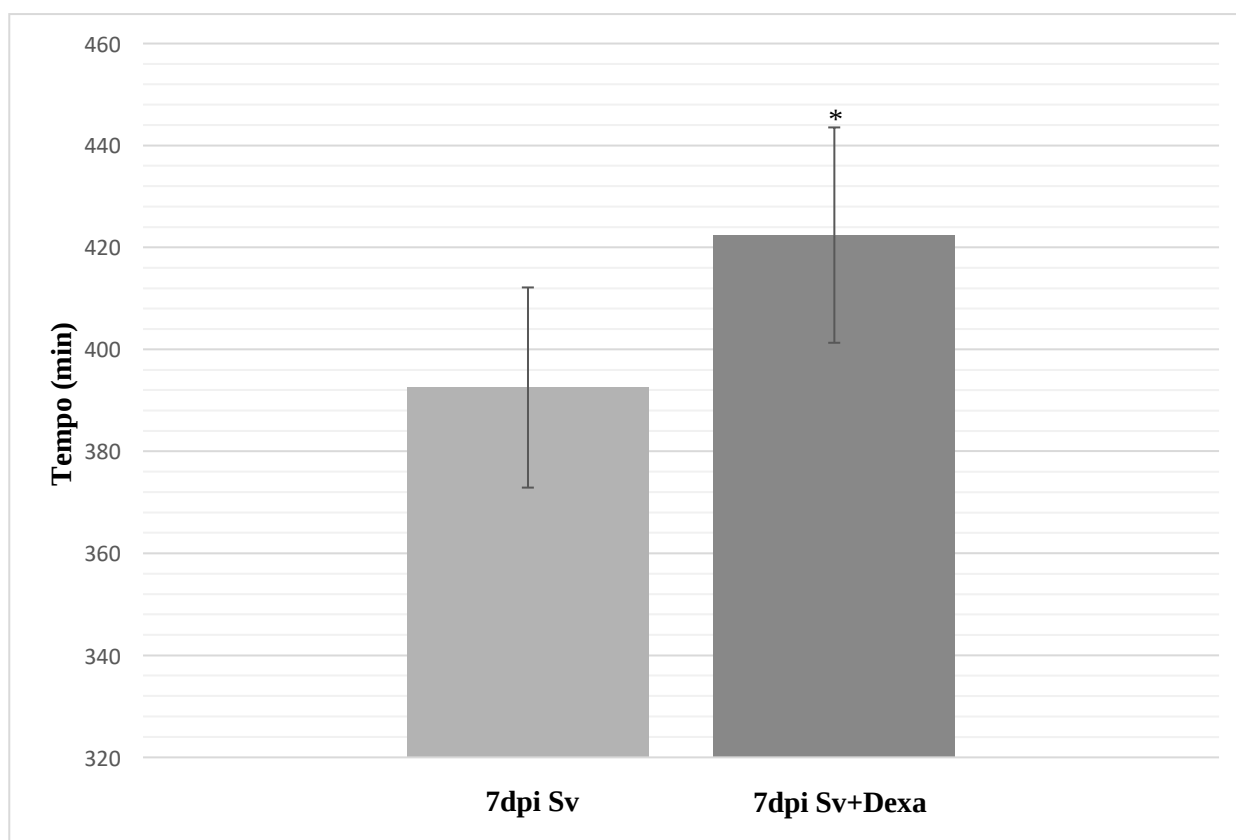


Figura 3 - Taxa de Eliminação Fecal (TEPF) de animais infectados por *S. venezuelensis* vs. animais infectados por *S. venezuelensis* e tratados com Dexametasona. Dados expressos em média $\pm$ DP, sendo * $p < 0,05$ Teste t-Student.

DISCUSSÃO

A avaliação do esvaziamento gástrico, motilidade e tempo de trânsito intestinal são parâmetros essenciais em estudos de efeitos de fármacos sobre o TGI. Esses parâmetros podem ser medidos tanto por métodos invasivos quanto não invasivos. Porém, métodos invasivos como demandam maior quantia de animais e desconforto para os mesmos, além de nem sempre avaliar as condições complexas e interligadas do ambiente gastrointestinal (FROEHLICH, J. M. et al., 2005).

O sistema BAC é um método que trás mínimo desconforto e baixo custo, além de grande versatilidade. Ele permite que haja avaliação do TGI *in vivo*, *em tempo real* e sem que haja interferências fisiológicas ou necessidade de sacrificar grande quantidade de animais (Dall'Agnol et al., 2014). Apesar desse sistema não conseguir determinar o trânsito em segmentos, devido ao porte do animal, ele permite o acompanhar do curso da infecção e os efeitos farmacológicos no TGI, registrando o tempo médio de excreção de peletes fecais (TEPF), que é um parâmetro suficiente na avaliação de anormalidades causadas por parasitoses no TGI (GAMA, 2019; GAMBOA et al., 2016).

O TGI possui papel importante na resposta contra parasitas intestinais, sendo o principal dele, a motilidade que impulsiona os parasitas para fora do sistema. Vários estudos *in vitro* mostram uma hipercontratibilidade vinculada à citocinas em resposta a presença do parasita e visando elimina-lo. No entanto, não há comprovação de que esses efeitos sejam relevantes para todos os parasitas *in vivo*. Durante infecção por *S. venezuelensis*, as atividades gastrintestinais já sofrem danos quando o pico da infecção é atingido e mesmo depois da resolução, algumas alterações continuam sendo observadas na motilidade. Isso acontece devido ao desencadeamento de uma resposta inflamatória capaz de acarretar síndrome de má absorção e diarreia (ANJOS-RAMOS et al., 2016; LEVENHAGEN e COSTA-CRUZ, 2014; MABOTT et al., 2015).

O fármaco de escolha no tratamento da estrogiloidíase é a ivermectina (IVM). Em condições imunológicas normais, esse fármaco é capaz de controlar a carga parasitária e diminuir a certo ponto, os danos causados ao TGI (CAMACHO et al., 2016). A via oral, embora envolva diversos processos complexos de absorção, é a via de escolha usada durante o tratamento (CANGA et al., 2009). Contudo, quando há comprometimento das funções gastrintestinais, a biodisponibilidade do fármaco pode ser comprometida e seu efeito prejudicado (MENDONÇA et al., 2019), além de efeitos tóxicos.

Fármacos glicocorticoides possuem ação antiinflamatória e imunossupressiva, embora sejam vastamente prescritos e utilizados de maneira eficaz no tratamento de várias doenças. Porém, quando associado a estrogiloidíase, são capazes de diminuir a resposta imunológica do hospedeiro contra o parasita, podendo causar até a morte do mesmo. Esses fármacos, de

formageral, agem reduzindo o recrutamento de neutrófilos e eosinófilos, diminuem a ação de uma gama de interleucinas e de células T (MACHADO et al., 2011). A infecção pelo parasita *S. stercoralis* pode permanecer assintomática e não detectada durante anos. Porém, diferentes cargas parasitárias causam diferentes efeitos no TGI, e a condição imunológica do hospedeiro adiciona uma grande variável à resposta parasitária. A relação entre hospedeiro e parasita pode ser interrompida em casos de imunossupressão, causada pelo uso de medicamentos como o glicocorticoide dexametasona (DEXA) (CONCHA, 2005).

Apesar dos mecanismos imunológicos contra nematoides intestinais ainda não serem totalmente entendidos, sabe-se que eles estão ligados tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa. A resposta imune inata age através da ação de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e citocina IL-5, enquanto a adaptativa age através de células T, em específico, através da ativação das células Th2, junto aos mastócitos, eosinófilos, imunoglobulinas e várias outras citocinas (BONNE-ANNÉE et al., 2011; SCHILTER et al., 2010; CONCHA, et al., 2005; IRIEMENAM et al., 2010).

A ação imunossupressora da DEXA bloqueia etapas da resposta imunológica. Estudos apontam que ela aumenta a fertilidade das larvas fêmeas adultas, crescendo a produção de ovos e liberação de larvas infectantes, facilitando a hiper infecção e disseminação larval (MACHADO et al., 2011). Ela compromete propriedades funcionais do tecido do TGI, facilitando a auto infecção (REICHARDT et al., 2014; BOYETT; HSIEH, 2014). Além disso, parece comprometer a motilidade provocando lentificação do TGI por meio da mastocitose intestinal, causada pelo comprometimento da mucosa intestinal (CANGA et al., 2009; COOPER, 2009).

A lentificação do TGI causada pela administração de DEXA, cria condições favoráveis ao desenvolvimento de síndrome de hiper infecção e disseminação larval (PAULA e COSTA-CRUZ, 2011; ANJOS-RAMOS et al., 2016). Os resultados de comparação entre os grupos Sv e Sv+DEXA comprovam os efeitos do fármaco (Fig. 03). Já os dados de ovos por gramas de fezes ilustram que, mesmo que ambos os grupos tenham apresentado pico ao 7dpi, o que foi tratado com DEXA apresentou maior contagem de ovos e não foi capaz de auto resolver a infecção.

Uma vez que a interrelação entre essas variáveis esteja completamente estabelecida em modelos animais, aumentam as chances de formulação de melhores planos de prevenção, diagnóstico e tratamento da estrogiloidíase no homem, especialmente em pacientes de alto risco, como os imunossuprimidos.

CONCLUSÃO

A administração diária de 2mg/kg de dexametasona em camundongos BALB/c infectados por *Strongyloides venezuelensis* aumentou o número de ovos por grama de fezes no pico de infecção, bem como inviabilizou no processo de auto resolução comum aos roedores. Além disso, o fármaco lentificou o tempo de trânsito médio gastrintestinal o que favorece a reprodução dos parasitas por reduzir um dos mecanismos biológicos de expulsão do hospedeiro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANJOS-RAMOS, L. et al. Evaluation of gastrointestinal transit after infection with different loads of *Strongyloides venezuelensis* in rats. **Acta tropica**, v. 156, p. 43-47, 2016.

AZUMA, Y.T. et al. Differences in time to peak carbachol-induced contractions between circular and longitudinal smooth muscles of mouse ileum. **Naunyn Schmiedeberg's ArchPharmacol**, v.389, n.1, p.63–72, 2016.

BARROS, N.; MONTES, M. Infection and Hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*: Clinical Presentation, Etiology of Disease, and Treatment Options. **Curr Trop Med Rep**, v.1, p. 223–228, 2014.

BEKNAZAROVA, Meruyert; WHILEY, Harriet; ROSS, Kirstin. Advocating for both environmental and clinical approaches to control human strongyloidiasis. **Pathogens**, v. 5, n. 4, p. 59, 2016.

BONNE-ANNÉE, Sandra; HESS, Jessica A.; ABRAHAM, David. Innate and adaptive immunity to the nematode *Strongyloides stercoralis* in a mouse model. **Immunologic research**, v. 51, n. 2-3, p. 205-214, 2011.

BOYETT, D.; HSIEH, M. H. Wormholes in Host Defense: How Helminths Manipulate Host Tissues to Survive and Reproduce. **PLoS Pathog**, v. 10, p. e1004014, 2014.

BRAGA, F. R., et al. Destruction of *Strongyloides venezuelensis* infective larvae by fungi *Duddingtonia flagrans*, *Arthrobotrys robusta* and *Monacrosporium sinense*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2011.

CAMACHO, H.C., et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection (Review). **The Cochrane Library**, v.1 2016.

CAMILLERI, M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. **Gastroenterology**, v. 131, n. 2, p. 640–58, 2006.

CANGA, A. G. et al. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. **The Veterinary Journal**. v.179, p.25–37, 2009.

CARDIA, D. F. F. et al. First report of *Strongyloides* sp. (Nematoda, Strongyloididae) in *Lutreolina crassicaudata* (Didelphimorphia: Didelphidae). **Braz. J. Biol.**, São Carlos, v. 76, n. 4, p. 884-887, dec. 2016.

CONCHA, R., et al. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. **J. Clin. Gastroenterol**, v. 39, p. 203—211, 2005.

COOPER, P.J. Mucosal immunology of geohelminth infections in humans. **Mucosal Immunology**, v.2, n.4, 2009.

CORÁ, L. A. et al. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. **Adv DrugDelivery Rev**, v. 57, p. 1223-1241, 2005.

CORTI M. *Strongyloides stercoralis* in Immunosuppressed Patients. **Arch Clin Infect Dis**, 2016.

COSTA-CRUZ, J.M. *Strongyloides stercoralis*. In: NEVES, D.P. *Parasitologia Humana*. 11ª edição. São Paulo: **Editora Atheneu**. Cap. 32, p.275-284, 2005

COSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2007

COUTINHO, A. E.; CHAPMAN, Karen E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 335, n. 1, p. 2-13, 2011.

DALL'AGNOL, D.J.R. et al. Effects of immunosuppressive drugs on gastrointestinal transit of rats: effects of Tacrolimus, Cyclosporine and Prednisone. **Transplant Proc**, v.46, p.1872-1874, 2014.

DE SANTANA, A. T. T. Síndrome de hiperinfecção e/ou disseminação por *Strongyloides stercoralis* em pacientes imunodeprimidos. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v. 49, n. 4, p. 351-8, 2017.

FROEHLICH, J. M., et al. Small bowel motility assessment with magnetic resonance imaging.

Journal of Magnetic Resonance Imaging, 21(4), 370–375, 2005.

GAMA, L. A., et al. In: **gastrointestinal motility and morphology in mice: Strain- dependent differences. Caracterização da motilidade e morfologia gastrintestinal em camundongos balb/ce c57bl/6j**. Botucatu-SP, 2019.

GAMA, L. A., et al. Gastrointestinal motility and morphology in mice: Strain- dependent differences. **Neurogastroenterology & Motility**, 32.6: e13824, 2020.

GAMBOA, G.V.U. et al. Ivermectin-loaded lipid nanocapsules: toward the development of a new antiparasitic delivery system for veterinary applications. **Parasitol Res**. v.115, p.1945–1953, 2016.

GONÇALVES, A. L. R., et al. A novel approach based on antigen, antibody and immune complex detection in bronchoalveolar lavage fluid samples from rats experimentally infected with *Strongyloides venezuelensis*. **Acta tropica**, 2012.

GORDON, H.M., WHITLOCK, H.V. A., New technique for counting nematode eggs in sheep feces. **J Comm. Sci Ind Organiz**, v. 12, p. 17-18, 1939.

GUEDERS, M. et al. Mouse models of asthma: a comparison between C57BL/6 and BALB/c strains regarding bronchial responsiveness, inflammation, and cytokine production.

Inflammation research, v. 58, n. 12, p. 845, 2009.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2011.

HANSEN, M. B. Neurohumoral Control of Gastrointestinal Motility. **Physiol. Res**, v.52, p. 1-30, 2003.

HASHIMOTO, K. et al. Depleted intestinal goblet cells and severe pathological changes in SCID mice infected with *Heligmosomoides polygyrus*. **Parasite Immunol**, v. 31, p. 457-465, 2009.

HELANDER, H.F.; FÄNDRIKS, L. Surface area of the digestive tract – revisited. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. v.49, p.681-689, 2014.

HUNT, Vicky L. et al. The genomic basis of parasitism in the Strongyloides clade of nematodes. **Nature genetics**, v. 48, n. 3, p. 299, 2016.

IRIEMENAM, Nnaemeka C. et al. Strongyloides stercoralis and the immune response. **Parasitology international**, v. 59, n. 1, p. 9-14, 2010.

KEISER, P. B.; NUTMAN, T. B. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. **Clinical Microbiology Reviews**, 17(1), 208–217, 2004.

KHAN, W. I.; COLLINS, S. M. Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation. **Clin Exp Immunol**, v.143, p. 389–397, 2005.

LEVENHAGEN, M. A.; COSTA-CRUZ, J. M. Update on immunologic and molecular diagnosis of human strongyloidiasis. **Acta Tropica**, v. 135, p. 33-43, 2014.

LORENZO, C. D. e YOUSSEF, N. Y. Diagnosis and management of intestinal motility disorders. **Seminars in Pediatric Surgery**, v.19, p.19, 50-58, 2010.

MABBOTT, N.A, et al. Aging and the mucosal immune system in the intestine. **Biogerontology**, v.16, p.133–145, 2015.

MARTINS, W. A., et al. Strongyloides venezuelensis: efeito de antimicrobiano e imunossupressor no curso da infecção em camundongos da linhagem AKR/J. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, 2009.

MENDONÇA, J. C., et al. Gastrointestinal effects of ivermectin treatment in rats infected with Strongyloides venezuelensis. **Acta tropica**, 194: 69-77, 2019.

MOULY, S.; PAINE, M. F. P-Glycoprotein Increases from Proximal to Distal Regions of Human Small Intestine. **Pharm Res**, v. 20, n. 10, p. 1595-1599, 2003.

MUKAI, K. et al. Differences in the importance of mast cells, basophils, IgE, and IgG versus that of CD4⁺ T cells and ILC2 cells in primary and secondary immunity to Strongyloides venezuelensis. **Infection and immunity**, v. 85, n. 5, p. e00053-17, 2017.

NEVES, D. P. Parasitologia humana. 13^a. ed. **Atheneu**, 2016.

OLSEN, A. et al. Strongyloidiasis – the most neglected of the neglected tropical diseases? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, p. 967–972, 2009.

PAGE, W.; JUDD, J. A.; BRADBURY, R. S. The unique life cycle of Strongyloides stercoralis and implications for public health action. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 3, n. 2, p. 53, 2018.

PAULA, F. M.; COSTA-CRUZ, J. M. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. **Parasitology**, v. 138, n. 11, p. 1331, 2011.

PIRET, S. E.; THAKKER, R. V. Mouse models for inherited endocrine and metabolic disorders. **J Endocrinol**, v. 211, p. 211-230, 2011.

PODCZECK, F. et al. The Description of the Gastrointestinal Transit of Pellets Assessed by Gamma Scintigraphy Using Statistical Moments. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3,

p.376–379, 1995.

PORCHER, C., et al. Deficiency of Interstitial Cells of Cajal in the Small Intestine of Patients With Crohn's Disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v.97, n.1, 2002.

PUTHIYAKUNNON, S. et al. Strongyloidiasis—an insight into its global prevalence and management. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 8, p. e3018, 2014.

REICHARDT, S. D. et al. Glucocorticoids Induce Gastroparesis in Mice Through Depletion of L-Arginine. **Endocrinology**, v. 155, p. 3899–3908, 2014.

SANDERS, K.M., et al. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. **Annu Rev Physiology**, v.68, p.307–43, 2006.

SCHÄR, F. et al. Strongyloides stercoralis: global distribution and risk factors. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 7, p. e2288, 2013.

SCHILTER, H. C. et al. Regulation of immune responses to Strongyloides venezuelensis challenge after primary infection with different larvae doses. **Parasite Immunol**, v.32, p.184–192, 2010.

SOUZA, M. A. N. et al. Evaluation of gastrointestinal motility in awake rats: a learning exercise for undergraduate biomedical students. **Adv Physiol Educ**, v. 33, p. 343–348, 2009.

TACK J. Gastric motor disorders. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 21, p. 633-644, 2007.

VADLAMUDI, R. S.; CHI, David S.; KRISHNASWAMY, Guha. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. **Clinical and Molecular Allergy**, v. 4, n. 1, p. 8, 2006.

VANDAMME, T. Use of rodents as models of human diseases. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 6, n. 1, p. 2, 2014.

VASQUEZ-RIOS, George et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome: a deeper understanding of a neglected disease. **Journal of Parasitic Diseases**, p. 1-9, 2019.

YIN, J. & CHEN, J.D.Z. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. **J. Cell. Mol. Med.** v.12, n.4, 2008.