



“A MORTE PEDE CARONA”: *Klebsiella pneumoniae* COMO AGRAVANTE NA INFECÇÃO POR *Strongyloides stercoralis*

“Death asks for a ride”: *Klebsiella pneumoniae* as an aggravating factor in *Strongyloides stercoralis* infection

Brenda de S. Moreno¹
Letícia de A. Nascimento²
Pedro Ricardo G. Azevedo³
Fabiana Brandão⁴

RESUMO

Introdução: Durante o ciclo evolutivo alguns helmintos realizam Ciclo de Loss, fenômeno que pode estar relacionado a um intrigante mecanismo de “carona” translocando bactérias intestinais para o pulmão. Neste contexto, há a associação entre Gram-negativa *Klebsiella pneumoniae* e o parasito nematódeo *Strongyloides stercoralis*, um evento mais comum que o documentado. *K. pneumoniae* está “intimamente” relacionada a elevadas taxas de sepsse neonatal, infecção intestinal. Por outro lado, o geohelminto *S. stercoralis* causa a verminose com maior fator de risco para imunocomprometidos. **Objetivo:** Discutir a interação entre patógenos de domínios distintos, que quando presentes no mesmo hospedeiro agravam o desfecho clínico.

¹Graduanda curso de Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Email: morenobrenda013@gmail.com. ID: <https://orcid.org/0000-0002-0106-2604>.

²Graduanda do curso de Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Email: leticiaalm2000@gmail.com. ID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-979X>.

³Graduando do curso de Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Email: pedrorfarmacia@gmail.com. ID: <https://orcid.org/0000-0003-2930-4879>.

⁴Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília (UnB). Laboratório de Análises Clínicas, Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, 70910-900, Brasil. Email: fabianabrandao@unb.br. ID: <https://orcid.org/0000-0001-8358-8062>.

Recebido em	Aceito em	Publicado em
14-04-2022	10-06-2022	17-06-2022

Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa baseada no modelo PRISMA, evidenciando aspectos como epidemiologia, fatores de virulência e resistência, bem como relatos de casos de co-infecção entre *S. stercoralis* e *K. pneumoniae*. **Resultado:** A análise dos dados sugere que a translocação intestinal bacteriana é agravante em casos de estrogiloidíase, relacionada a quadros graves de coinfeções. Estudos apontam *K. pneumoniae* como uma das principais bactérias intestinais realocada por *S. stercoralis*. **Considerações finais:** São escassas as fontes de inquérito da coinfeção por esses organismos, o que pode prejudicar a interpretação dos desfechos clínicos, do controle e vigilância, além de limitar abordagens terapêuticas mais eficientes.

Palavras-chaves: *Klebsiella pneumoniae*; Enterobacterales; *Strongyloides stercoralis*; Estrogiloidíase; Coinfeção.

ABSTRACT

Introduction: During the evolutionary cycle, some helminth perform the Loss Cycle, a phenomenon that may be related to an intriguing hitchhiking mechanism translocating intestinal bacteria to the lung. There is an association between gram-negative *Klebsiella pneumoniae* and the nematode parasite *Strongyloides stercoralis*, a more common event than reported. *K. pneumoniae* is “closely” related to high rates of neonatal sepsis, and intestinal infection. On the other hand, the geohelminth *S. stercoralis* causes the most significant worm risk factor for immunocompromised patients. **Objective:** To discuss the interaction between pathogens from different domains, which, when present in the same host, worsen the clinical outcome. **Methodology:** This is an integrative review based on the PRISMA model, highlighting aspects such as epidemiology, virulence, and resistance factors, as well as case reports of coinfection between *S. stercoralis* and *K. pneumoniae*. **Result:** Data analysis suggests that bacterial intestinal translocation is an aggravating factor in cases of strongyloidiasis related to severe coinfections. Studies point to *K. pneumoniae* as one of the leading intestinal bacteria relocated by *S. stercoralis*. **Final considerations:** There are few sources of coinfection investigation by these organisms, which can impair the clinical interpretation outcomes, control, and surveillance, in addition to limiting more efficient therapeutic approaches.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Enterobacterales; *Strongyloides stercoralis*; Strongyloidiasis; Coinfection.

INTRODUÇÃO

Papel das relações ecológicas no eixo saúde-doença.

Na natureza existem relações ecológicas entre os seres vivos denominadas harmônicas e desarmônicas. A competição por nutrientes e por território é o “pontapé” que levou a premissa postulada por Herbert Spencer e mais tarde explorada por Charles Darwin: sobrevivência do mais apto, ou conceito relativo à competição pela predominância. Tal “competição” ocorre em todos os nichos ecológicos, seja em um macro-ecossistema (oceanos e florestas) ou micro-ecossistema (microbiota da pele, intestino).¹

Seguindo este racional, pesquisadores em todo mundo vem desvendando eventos relacionados a biologia dos micro-organismos patogênicos e suas interações parasito-hospedeiro, o que desde os primórdios da descoberta da penicilina conduz às novas abordagens terapêuticas. A interação *inter* e *intra* espécies pode revelar formas de lidar com a resistência de micro-organismos, modular efeitos maléficos no hospedeiro diminuindo a colonização por patógenos resistentes.²⁻⁴

Eixo intestino-pulmão

A microbiota intestinal é um campo rico de estudos sobre saúde e doença humana, exercendo um papel descrito até mesmo em doenças do trato respiratório como a asma, dispneia, tosse, sibilos e compressão torácica, decorrentes do estreitamento dos bronquíolos, resultante de um processo inflamatório que ocorre por diferentes agentes etiológicos.⁵⁻⁷

É possível a identificação de um eixo intestino-pulmão que correlaciona as modificações existentes do intestino com processos inflamatórios no pulmão, pois o intestino está em contato direto com o meio ambiente, apresentando micro-organismos em todo o trato.⁸⁻¹⁰ Os determinantes da microbiota pulmonar e intestinal estão “intimamente interligados” a partir da associação de fatores ambientais, resposta imune do hospedeiro, características genéticas e a característica anatômica de ambos os sistemas.¹¹

Outra relação do eixo intestino-pulmão se dá na infecção por alguns geohelmintos como *A. lumbricoides* e *S. stercoralis*, que sabidamente realizam ciclo de Loss, com passagem pelo

pulmão para completar as fases evolutivas das larvas infectantes.¹²⁻¹³ Este fenômeno pode estar relacionado a um intrigante mecanismo de “carona” mediando translocação de bactérias intestinais para o pulmão.

Infecções por *Klebsiella pneumoniae*.

Klebsiella pneumoniae é uma bactéria Gram-negativa, encapsulada, anaeróbia facultativa, com morfologia bastonetes, que taxonomicamente pertencente à ordem Enterobacterales e a família Enterobacteriaceae; nesta mesma ordem inclui outros gêneros relevantes a saúde humana como *Salmonella* e *Escherichia*.¹⁴

É mundialmente reconhecida como um dos principais agentes de infecção hospitalar adquirida do trato urinário, sepse neonatal, e, sem dúvida, constitui como a principal causa de infecção intestinal em muitos países. Isso ocorre devido a sua capacidade em colonizar mucosas, principalmente do trato urinário e respiratório, o que a torna um patógeno oportunista.¹⁵ Dessa forma, *K. pneumoniae* pode ser encontrada vivendo em uma ampla gama de nichos ambientais, seja de vida livre ou associados ao hospedeiro, principalmente de maneira comensal no intestino, além de exibir uma extensa diversidade fenotípica e genética. No entanto, ainda é limitado o conhecimento sobre essa diversidade genética estruturada na população bacteriana e como isso se relaciona com a ecologia do organismo ou sua capacidade de causar diferentes fisiopatologias.¹⁴

Molecularmente, *K. pneumoniae* teve o sequenciamento genético completo (do inglês, *Whole-genome sequencing - WGS*) realizado a partir de ensaios bioquímicos ou proteômicos em laboratórios clínicos e de pesquisa. Esses dados possibilitam inferir que uma parte significativa de isolados identificados como *K. pneumoniae* pertencem, na verdade, a espécies minuciosamente relacionadas, as quais compartilham 95-96% de identidade média de nucleotídeos com *K. pneumoniae* e por não ter designação taxonômica formal, foram agrupados no complexo de espécies *K. pneumoniae* (do inglês, *K. pneumoniae species complex-KpSC*).¹⁴

Um agravante das infecções por *K. pneumoniae* se dá principalmente pelo fato de linhagens produtoras da enzima carbamapenase (KPC), a qual confere resistência aos carbapenêmicos (como meropenem e imipenem).¹⁶ Tal evento evolutivo torna as KPCs

“intratável” pelos antibióticos existentes, sendo uma bactéria, em simultâneo, virulenta e resistente. Nesse sentido, esforços foram conduzidos por toda a comunidade científica e pelos órgãos responsáveis pela investigação e controle de bactérias multirresistentes - como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - para criar e atualizar protocolos de prevenção de bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose, o qual sugere fatores de risco para infecção e colonização desses patógenos utilizados nas instituições de saúde durante a triagem.¹⁷

Nessa perspectiva, no Brasil, a testagem de pacientes considerados de alto risco para a presença de *Klebsiella* spp. produtora de carbapenemase,¹⁷ é por meio do método de rastreio por disco-difusão, apesar do padrão-ouro considerado ser teste molecular - constituído por um ensaio de espectrofotometria (para detectar hidrólise de um carbapenem) seguido de PCR (reação em cadeia da polimerase). Contudo, devido a suas limitações no país, como a necessidade de equipamentos de alto custo para o laboratório de microbiologia e o extenso processo de diagnóstico, tais testes são designados a laboratórios centrais (LECEN) ou pesquisa.¹⁸

Os dados epidemiológicos mais recentes de amostras que isolaram *K. pneumoniae* são alarmantes. Segundo dados da ANVISA (2019), em 2019 *K. pneumoniae* se destaca como a segunda com maior percentual de resistência microbiana, 48,66% do total de casos, e o micro-organismo com a maior quantidade de isolados do Brasil com 3125, e do Distrito Federal com 87 casos. Conforme as investigações, foram evidenciados 68,11% de resistência antimicrobiana a cefalosporina de terceira e quarta geração, e 51,78% a carbapenêmicos (ANVISA, 2019).¹⁹

Infecções por *Strongyloides stercoralis*.

O parasito *S. stercoralis* taxonomicamente é classificado como pertencente ao filo Nematoda, ordem Rhabditida e família Strongyloididae.²⁰ Há pelo menos 52 espécies descritas no nematódeo do gênero *Strongyloides*, contudo, apenas duas delas são consideradas infectantes para o homem: *Strongyloides fuelleborni* e *S. stercoralis*.²¹

S. stercoralis é um parasita intestinal oportunista, que pode infectar o homem, gatos e cães, além de poder ser transmitido do homem para cão/gato ou vice-versa.²² Ao realizar a

reação em cadeia de polimerase (PCR) foi possível demonstrar que *S. stercoralis* isolados de pacientes de diversas partes do mundo apresentam padrões idênticos e podem ser diferenciados geneticamente dos isolados em cães.²¹

A estrogiloidíase é responsável por cerca de 60-85% da taxa de mortalidade em pessoas imunocomprometidas, onde afeta aproximadamente 100 milhões de pessoas mundialmente. É de extrema relevância no tocante a causas de morbidade e mortalidade em áreas tropicais e subtropicais.²² Da mesma forma, apresenta a singularidade de desenvolver um ciclo de autoinfecção interna, o que contribui para a severidade desta helmintíase.²¹

Morfologicamente pode ser distinguido conforme suas seis formas evolutivas: fêmea partenogenética parasito, fêmea de vida livre, macho de vida livre, ovos, larvas rabditoides e larvas filarioides. E ainda, as fêmeas partenogenéticas (únicas capazes de desencadear a infecção) localizam-se na parede do intestino, sobre as criptas da mucosa duodenal, em destaque nas glândulas de Lieberkühn e na porção superior do jejuno, onde efetuam as posturas, quando estão em seu habitat normal. Nas formas graves, podem ser encontradas na porção pilórica do estômago até o intestino grosso.²¹

O ciclo biológico de *Strongyloides* é bastante complexo comparado ao ciclo de outros nematóides, o qual alterna entre um ciclo direto ou partenogenético e um ciclo indireto ou de vida livre, sendo que ambos são monoxênicos, ou seja, precisa de apenas um hospedeiro para completar seu ciclo biológico. As fêmeas partenogenéticas são capazes de produzir, simultaneamente, três tipos de ovos e, conseqüentemente, dão origem a três tipos de larvas rabditoides, sendo essas: Larvas rabditoides, que são capazes de se diferenciar em larvas filarióides infectantes e assim completam o ciclo direto; Larvas rabditoides que são capazes de originar as fêmeas de vida livre; e larvas rabditoides que são capazes de evoluírem para macho de vida livre, sendo que os dois últimos tipos de larvas completam um ciclo indireto.^{21,22}

Ambos os ciclos se completam quando há a penetração ativa das larvas L3 na pele ou em mucosas oral, esofágica ou gástrica do hospedeiro, as quais secretam metaloproteinases (enzimas capazes de digerir proteínas da matriz extracelular), que contribuem tanto na penetração quanto na migração das larvas através dos tecidos. É notório que algumas larvas morrem no local, mas as que conseguem alcançar a circulação venosa e linfática dão

continuidade ao ciclo, já que seguem para o coração e os pulmões, chegando aos capilares pulmonares e transformando-se em larvas L4 para então atravessar a membrana alveolar, migrar pela árvore brônquica e chegar à faringe. Logo, podem ser expelidas pela expectoração ou deglutidas, assim alcançando o intestino delgado, onde evoluem em fêmeas partenogênicas, as quais depositam entre 30 e 40 ovos por dia na mucosa intestinal.²¹

Nesse sentido, é necessária a passagem pelo pulmão e intestino para que as larvas consigam maturar, e, então, são eliminadas com as fezes do paciente. *S. stercoralis* é o único parasita helmíntico humano em que se encontram larvas ao invés de ovos nas fezes, as quais podem ser visualizadas por microscopia óptica, seguindo métodos de diagnóstico parasitológico com termo hidrotropismo.²² O período desde a penetração da larva filarioide na pele até o momento em que ela se torna adulta, começando a eliminar ovos larvados e estes começam a liberar as larvas no intestino, é de aproximadamente 15 a 25 dias.²¹

Quanto à infecção pode-se dividir em 3 modos: 1. primoinfecção, onde as larvas filarioides (L3) conseguem penetrar através da pele ou pelas mucosas, principalmente, da boca e do esôfago. Ainda, caso a pessoa tenha o costume de “andar descalço”, também tem a chance de ocorrer a penetração das larvas pela pele dos pés, especialmente nos espaços interdigitais e lateralmente. 2. autoinfecção externa, onde as larvas rabditoides que estão na região perianal de indivíduos infectados transformam-se em larvas filarioides infectantes e então penetram, completando o ciclo direto. Essa forma de infecção pode dar-se em idosos, crianças, pacientes que defecam na fralda ou na roupa e naquelas pessoas que não possuem higiene adequada. 3. autoinfecção interna, onde larvas rabditoides, quando ainda estão presentes na luz intestinal dos indivíduos, transformam-se em larvas filarioides, as quais penetram a mucosa. Este mecanismo pode fazer com que a doença permaneça por vários meses ou anos, configurando o estado crônico da infecção. A autoinfecção interna pode ocorrer em indivíduos com estrongiloidíase, constipação intestinal, bem como naqueles pacientes com baixa imunidade (uso de substâncias imunossupressoras, transplantes, radioterapia, síndrome da imunodeficiência adquirida e dentre outros) podendo se manifestar com a presença de L1, L2 e L3 em diferentes órgãos levando ao aumento do número de parasitos no intestino e nos pulmões, condição conhecida como hiperinfecção, ou também pode disseminar por vários órgãos, fenômeno conhecido como forma disseminada. É importante ressaltar que ambas são consideradas graves e potencialmente fatais

em pessoas imunodeprimidas.²¹

Portanto, destacamos a importância do conhecimento da estrutura genômica, morfológica e estrutural das populações emergentes de *K. pneumoniae* e *S. stercoralis*, não apenas como infecções isoladas, como também na coinfeção por tais agentes etiológicos e como essas podem ser usadas para informar e interpretar a vigilância e os estudos experimentais, necessários para avançar acerca da compreensão e manejo desses patógenos.

Aspectos Epidemiológicos

K. pneumoniae é um dos principais agentes de infecção hospitalar principalmente como patógenos oportunistas implicados em infecções do trato urinário (do inglês, *catheter-associated urinary-tract infections* - CAUTIs) e infecções do trato urinário associadas a cateter em pacientes hospitalizados e indivíduos comprometidos, como pacientes HIV positivos.²³

A Organização Mundial da Saúde reconhece *K. pneumoniae* produtora de β -lactâmicos de espectro estendido (ESBL) e resistente a carbapenêmicos como uma ameaça crítica à saúde pública, principalmente por ser patógeno associado às infecções relacionadas com a assistência à saúde (IRAS).^{22,24} Só na Europa, essas cepas são responsáveis por mais de 90.000 infecções e mais de 7.000 mortes anuais, o que corresponde a 25% do total de anos de vida ajustados por incapacidade perdidos por infecções bacterianas multirresistentes.¹⁴

No Brasil, a maior preocupação inclui as altas taxas de resistência a *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, embora as ESBL estejam amplamente disseminadas entre os membros da família Enterobacteriaceae. Além do mais, hoje estima-se que aproximadamente 50% dos isolados de *Klebsiella* spp. sejam produtores de ESBL, resultando em falha terapêutica e surtos por cepas resistentes no ambiente hospitalar. Por esse motivo, diferentes clones de *Klebsiella* spp. produtores de CTX-M, por exemplo, têm sido relatados na literatura, especialmente em unidades de tratamento intensivo, assim como cepas de *Escherichia coli* extraintestinal. Entretanto, é difícil avaliar a proporção de produtores de ESBL no Brasil, devido a inexistência de programas de vigilância, com abrangência nacional, relacionados à mecanismos de resistência bacteriana.²⁴ Do mesmo modo, temos como populações de maior risco, os recém-nascidos (RN), pacientes cirúrgicos, portadores de neoplasias e diabetes, além

de pacientes com algumas patologias, como etilismo, que apresentam taxas de 35% e 36% de colonização de *K. pneumoniae* na orofaringe, respectivamente, fato que favorece o desenvolvimento de pneumonia por este micro-organismo. Vale ressaltar que as taxas de infecção por *K. pneumoniae* aumentam proporcionalmente ao tempo de internação do paciente, outro ponto a ser considerado é o uso dos antimicrobianos, que podem estar associados à maiores taxas de infecção por *Klebsiella* quando comparado aos procedimentos hospitalares.¹⁵

Assim como a *Klebsiella pneumoniae*, o *Strongyloides stercoralis* pode afetar os indivíduos que são imunocomprometidos. Quando se trata de distribuição global nota-se que é um quadro diverso e heterogêneo, entretanto, as infecções por *S. stercoralis* afetam entre 10% e 40% da população em muitos países tropicais e subtropicais. Agora, países com poucos recursos e problemas socioeconômicos são muito mais propícios à disseminação do parasito, onde as taxas de infecção podem atingir até 60%. Em um estudo feito no norte de Gana foi observado que a taxa de infecção foi maior em homens (12,7%) do que em mulheres (10,6%).

25

No que se trata de prevalência, pode-se dividir em três categorias: esporádica (<1%), endêmica (1-5%) e hiperendêmica (>5%), sendo que todas as áreas hiperendêmicas estão localizadas nos trópicos. Entretanto, as áreas endêmicas são subtropicais, as quais são inclusos os EUA, a Ásia e a Europa. No que diz respeito aos países desenvolvidos, a infecção é prevalente em agricultores, trabalhadores rurais, hortigranjeiros, viajantes (que vão para áreas endêmicas) e imigrantes. Então, dessa maneira, pela baixa sensibilidade dos métodos parasitológicos de diagnósticos existentes na rotina laboratorial e nos inquéritos epidemiológicos que não envolvem os métodos específicos para pesquisa de larvas, a prevalência de *S. stercoralis* é subestimada e negligenciada.²¹

Quanto ao Brasil, um estudo foi realizado por 20 anos, de 1990 a 2009, o qual utilizou métodos parasitológicos e conseguiu relatar 5,5% de prevalência de *Strongyloides*, certificando que o Brasil é um país hiperendêmico. Além do mais, pôde-se observar que ao passar da idade a ocorrência também aumenta, atingindo a taxa de 12,1% para aquelas pessoas acima de 60 anos. Além do mais, resultados positivos para *Strongyloides stercoralis* em indivíduos imunossuprimidos atingiu 11,8% por métodos parasitológicos e 19.5% por métodos

imunológicos.²¹

Ademais, pacientes com câncer gastrointestinal possuem 6,7 mais chances de serem positivos para o helminto, enquanto os pacientes com HIV/AIDS apresentam duas vezes maior risco quando comparados às pessoas que não possuem o vírus. É importante ressaltar que cães, gatos e macacos que estão infectados podem exercer o papel de reservatório da parasitose.²¹

Mas também, pode-se observar que a prevalência de estrogiloidíase em pacientes alcoólatras é de cinco vezes maior que na população em geral. Acredita-se que isso ocorre devido a um mecanismo que inclui alteração na função do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal, o que leva ao aumento dos níveis de corticosteróides endógenos e seus metabólitos, os quais se assemelham a um hormônio ecdisteróide, sendo que este regula a fertilidade de fêmeas partenogênicas de *Strongyloides*, induz a transformação de larvas rhabditóides em larvas filarióides infectantes e aumenta a taxa de autoinfecção. Outro fator que também deve ser levado em conta, é que o consumo crônico de álcool possui efeito tóxico nas proteínas contráteis do músculo do intestino delgado e na função vagal, fazendo com que haja redução do trânsito gastrointestinal, o que favorece a permanência da larva rhabditóide no lúmen do intestino do hospedeiro.²⁶

Fatores de virulência

As infecções no trato urinário e respiratório advindas de *Klebsiella pneumoniae* são particularmente difíceis de tratar e apresentam um problema desafiador para o clínico em termos de manejo e tratamento de indivíduos, uma vez que a maioria dos isolados clínicos exibe resistência a vários antibióticos, levando à falha do tratamento e à possibilidade de disseminação sistêmica, bem como evidencia a necessidade da criação de novas estratégias para prevenir e inibir o crescimento bacteriano.²⁴ Por exemplo, os dados atuais sugerem que os genes associados à resistência antimicrobiana (AMR) e à virulência estão cada um concentrado em subpopulações distintas de *K. pneumoniae*. No entanto, há sinais de que essa estrutura pode estar se rompendo, resultando em cepas potencialmente perigosas que são altamente patogênicas e resistentes a todos ou à maioria dos antibióticos disponíveis.¹⁴

Foi demonstrado que vários fatores de virulência mediam a infecciosidade de *K.*

pneumoniae e incluem, mas provavelmente não estão limitados a fatores de aderência, produção de cápsulas, presença de lipopolissacarídeo e atividade sideróforo. Destacando também, que atualmente já é conhecido, que a maioria das infecções urinárias associadas a cateter por *Klebsiella* acontecem pela criação e formação de biofilmes na superfícies cutânea do acesso aos pacientes, o qual pode, no seu estágio de liberação de bactérias planctônicas de vida livre, deslocar-se dependendo das condições do meio e propagar infecções em outras regiões do corpo, o que justifica mais uma vez, os casos graves de sepse e a grande preocupação mundial com esse patógeno.²³

De mesmo modo, *Klebsiella pneumoniae* é carregada por indivíduos assintomáticos no intestino, pele, nariz e garganta, característica que aumenta a sua capacidade de disseminação. Isso é possível, devido a sua capacidade de possuir fatores de aderência, como muitos membros da família Enterobacteriaceae, os quais indicam a presença de múltiplos agrupamentos de genes que potencialmente codificam antígenos de aderência fimbrial e não fimbrial, principalmente fímbrias do tipo 1 e 3, os quais mediam a ligação e a infecção de células-alvo, bem como estão envolvidos na evasão do sistema imunológico do hospedeiro ou na formação de biofilme, como falado anteriormente.^{17,27}

Ademais, *K. pneumoniae* frequentemente produzem uma cápsula, composta de polissacarídeos complexos que consistem em subunidades repetidas associadas a lipopolissacarídeos, onde a complexidade bioquímica dessas estruturas dá origem à produção de tipos antigênicos específicos de cepas de material capsular. Atualmente, existem mais de 77 tipos distintos de cápsulas antigênicas produzidas por cepas de *Klebsiella* e esses antígenos têm sido usados para discriminá-las durante infecções clínicas, como, por exemplo os sorotipos K1 e K2 mais comumente para infecções disseminadas graves e ITUs, respectivamente. Há mais de duas décadas é estudada o potencial de inibição, ou diminuição, da capacidade fagocítica pelas células hospedeiras promovida pela formação de cápsulas específicas de *K. pneumoniae* e, posteriormente, evidenciou-se que essa pode não apenas influenciar a susceptibilidade à fagocitose por ligação direta a essas células, mas também foi demonstrado que a composição da cápsula influencia a opsonofagocitose, ou seja, evitam a estimulação de leucócitos polimorfonucleares (PMNs), como macrófagos, neutrófilos e até interações com células dendríticas pela ativação do sistema complemento.²³

Outro fator de virulência em *Klebsiellas* que merece destaque é a produção de sideróforo devido ao ferro ser um cofator imprescindível para o metabolismo bacteriano, gerando uma competição com as células hospedeiras. De acordo com evidências da literatura identificamos dois tipos principais de sideróforos: a enterocelina uma molécula do tipo catecol composta por três anéis fenólicos que estão envolvidos na captação de íons férricos, no qual o complexo ferro-enterocelina está ligado a um receptor de membrana externa, encontrado na maioria das cepas de *K. pneumoniae* e *E. coli*. E temos a aerobactina um composto de hidroxamato formado por uma molécula de citrato com *N* 6-hidroxiacetil e derivado da oxidação do aminoácido lisina.²³

Agora, as infecções por *Strongyloides stercoralis* podem ocorrer principalmente pela ação de enzimas da via glicolítica, onde pôde-se observar que estas podem ter relação com motilidade, adesão, invasão, diferenciação e desenvolvimento de parasitos. De forma igualmente relevante, a liberação de metaloproteases contribuem para a invasão das larvas L3 no hospedeiro e para a migração tecidual, logo, atuam como um importante fator de virulência, constituindo uma proporção significativa de genes como regulação positiva no estágio de fêmeas partenogênicas.²⁸

De mesmo modo, pode-se observar que tanto as proteínas de ligação a ácidos graxos (FAB) quanto as proteínas de ligação a ácidos graxos e retinol (FAR), as quais são expressas na superfície de nematóides, são essenciais para que estes sobrevivam, visto que, os ácidos graxos desempenham importantes funções na formação da cutícula, na biossíntese de lipídios e nos processos neurológicos dos parasitas. Além do mais, pode-se dizer também que o FAB é essencial para a embriogênese da larva, já que é fundamental para que haja a manutenção da casca do ovo e para a obtenção de nutrientes. No que diz respeito às proteínas de ligação a ácidos graxos e retinol, elas são de extrema importância para manter as necessidades biológicas dos parasitos, já que ajuda na sinalização lipídica intracelular e intercelular, bem como auxilia na patogênese dos nematóides.^{28,29}

E ainda, outro fator de virulência, é o fato do *Strongyloides* ter uma cobertura externa, a cutícula, a qual é fundamental para o seu crescimento, movimento e sobrevivência. A actina tem tamanha importância na manutenção da integridade física dos nematóides que é considerada uma das suas proteínas estruturais, resultando em funções vitais para o organismo.

Logo, muitas famílias de genes exercem papéis importantes para que possa haver a patogênese deste helminto.²⁸

Mecanismos de resistência

A resistência bacteriana é um problema mundial, que atinge principalmente países subdesenvolvidos, estima-se que no futuro esse problema levará à óbito mais pacientes que o câncer e custará 100 trilhões de dólares até 2050. Evidências literárias afirmam que as bactérias podem ser naturalmente resistentes a antibióticos ou podem adquirir através de mutações gênicas no próprio organismo ou obtidas por transferência horizontal de genes, o que se relaciona com os fatores clássicos de resistência serem respectivos as próprias características do patógeno, como o seu reservatório humano ou ambiental, seus mecanismos de uso de antibióticos ou até tecnologias que interferem na propagação dos microrganismos.¹⁷

Como sabemos, na maioria dos casos, *K. pneumoniae* é resistente à ampicilina pela presença do SHV-1 β -lactamase, codificado no cromossomo bacteriano, bem como a mutação do SHV-1, formando uma nova enzima (SHV-2), proporciona resistência de *Klebsiella* às cefalosporinas de amplo espectro e, portanto, forma as produtoras de β -lactâmicos de espectro estendido (ESBL). Sugere-se, então, que isso foi possível devido à além das enzimas SHV pertencerem ao mesmo grupo das CTX-M, pela transmissão interespecífica dos genes que codificam essas β -lactamases, uma vez que são transportados por plasmídeos, sua difusão geográfica foi extremamente rápida.^{24,30}

Atualmente já foi encontrado também *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC), imunes aos carbapenêmicos e, conseqüentemente, quase impossíveis de se tratar. Esse mecanismo de resistência pode ocorrer de três maneiras: primeiro, a partir da hiperprodução de AmpC em associação com a perda de porinas da membrana externa. O segundo mecanismo corresponde a mudanças na afinidade da "Enzimas alvo" para carbapenêmicos. E por fim, por meio da produção de uma β lactamase que é capaz de hidrolisar os carbapenêmicos.³⁰

No que diz respeito sobre os mecanismos de resistência do *Strongyloides stercoralis*, indivíduos alcoólatras têm maior chance de desenvolver a doença. Isto é, pelo fato do uso abusivo de álcool alterar vários mecanismos de defesa do sistema imune: 1. o etanol desregula

a resposta imunitária, principalmente, dos neutrófilos, os quais são importantes células de defesa contra as larvas, logo, tal mecanismo contribui para a instalação de grandes quantidades de fêmeas no duodeno; 2. o etanol contribui para a diminuição da motilidade intestinal e, conseqüentemente, possibilita que as larvas rabditoides permaneçam por mais tempo na luz intestinal para que haja maturação destas para larvas filarioides infectantes e a autoinfecção; 3. o etanol leva ao aumento da liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) o que leva ao aumento da produção de corticoides e, conseqüentemente, leva a alteração do metabolismo destes esteróides, gerando metabólitos com função ecdisona símile, os quais são hormônios que controlam o desenvolvimento das larvas no parasito e favorece a fecundidade das fêmeas. Portanto, pôde-se perceber que o uso abusivo do etanol pode alterar a resposta imunitária e assim criar um ambiente que altere e propicie a diferenciação das larvas filarioides. E ainda, haveria uma alteração nas respostas aos antígenos do parasito, o que facilita a sobrevivência deste.³¹

Ademais, pode-se dizer que as lesões que sua patologia provoca podem ser consideradas mecanismos de resistência, já que é uma forma de permanecer por mais tempo no hospedeiro fazendo com que ele fique ainda mais imunocomprometido e, assim, dificultando o tratamento da infecção. No percurso da doença, as larvas do parasito causam lesões pulmonares levando a hemorragias petequiais ou profusas quando passam dos capilares para os alvéolos. Logo, as lesões inflamatórias desencadeiam pneumonite difusa e podem levar à síndrome de Loeffler, isto é, podem ocasionar pneumonia eosinofílica. Entretanto, nos casos mais graves, formam-se focos múltiplos de consolidação pneumônica, onde no escarro e nos derrames pleurais pode-se encontrar as larvas. Nos casos fatais, a necropsia revela que há disseminação dos parasitos adultos e das larvas, não se limitando apenas ao pulmão e intestino, mas sim, comprometendo outros órgãos, tais como: fígado, estômago, rins e entre outros. Sendo assim, a morte pode se dar pela obstrução intestinal alta, de íleo paralítico ou de caquexia (síndrome que envolve perda de peso marcante e perda de massa muscular).³²

Nessa perspectiva, pode ser também que venha a aparecer resistência à ivermectina, como foi demonstrado, em um estudo realizado na Etiópia entre novembro de 2015 e abril de 2016, que equinos infectados com *Strongyloides* sp. apresentam alta resistência a este fármaco. Acredita-se que a resistência é dada pela sobrevivência de larvas rabditoides no intestino grosso

após o tratamento. E ainda, a liberação da ivermectina nas fezes dos animais tratados mantém o contato prolongado com geo-helmintos liberados no solo, fazendo com que desenvolvam mecanismos de resistência à ação farmacológica e, conseqüentemente, desenvolvam cepas resistentes.³³

Por esse motivo, estudos acerca dos mecanismos de resistências das *Klebsiellas* e *Strongyloides stercoralis* são considerados alvos atraentes da indústria farmacêutica, havendo grande interesse em compreender suas estruturas e o mecanismo de montagem, a fim de auxiliar no processo de descoberta de novos fármacos e em novas estratégias terapêuticas.

METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão de literatura baseada no modelo PRISMA, empregando critérios de identificação (rastreamento por título da obra), seleção (análise do tipo de estudo e relação com o tema proposto) e inclusão (trabalhos aprovados na etapa seleção).

Foram pesquisados artigos em língua inglesa, português e espanhol provenientes de busca ativa em três bancos de dados, sendo estes: 1. *Web of Science*, utilizando-se os descritores "*Klebsiella pneumoniae*" and "*Strongyloides stercoralis*"; 2. BVS, utilizando-se os mesmos descritores; 3. Google acadêmico, utilizando-se os descritores ("*klebsiella pneumoniae*" e "*Strongyloides stercoralis*"), "*klebsiella pneumoniae*", ("*klebsiella pneumoniae*" and "epidemiology"), ("*klebsiella pneumoniae*" and "epidemiologia" and "brasil"), "*Strongyloides stercoralis*", ("*Strongyloides stercoralis*" and "epidemiology") e ("*Strongyloides stercoralis*" and "virulence factors"). Além do mais, foram utilizados livros com as temáticas de microbiologia e parasitologia presentes na Biblioteca Virtual da Universidade de Brasília.

Como critérios de exclusão foram retiradas publicações com datas fora do intervalo de tempo estipulado, 2000-2021, que não abrangiam o tema de coinfeção entre as espécies foco desta pesquisa, cartas ao editor e trabalhos duplicados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme a revisão da literatura e para uma melhor compreensão e discussão dos dados

apresentados nesse estudo, foram inicialmente selecionados 44 artigos, nos quais foram avaliados os títulos que relacionam com o tema, período de publicação, localidade e data dos estudos, como mostrado na **figura 1 (Identificação)**. Após a leitura de cada artigo, foram selecionadas 32 publicações (**Fig. 1 Seleção e Inclusão**) que atendiam aos critérios de inclusão - artigos que apresentavam correlação entre as infecções causadas pela *Klebsiella pneumoniae* e *Strongyloides stercoralis* por meio de relatos de casos.



Figura 1: Fluxograma da pesquisa baseado no método PRISMA.

Para os artigos supracitados, foi empregado o recorte cronológico de publicações realizadas no período entre 2000-2021. Também foram incluídos artigos que abordam os temas: características gerais, epidemiologia, fatores de virulência e mecanismos de resistência dos agentes etiológicos para realizar o embasamento teórico do estudo.

Como critérios de exclusão, não foram selecionados aqueles estudos que traziam informações “fora” do contexto do tema proposto. A fim de evitar duplicidade, foram excluídos trabalhos disponibilizados em mais de uma base pesquisada, logo, 15 artigos no total. Além disso, foram selecionados 4 livros da biblioteca digital da Universidade de Brasília e ainda foram incluídos dados epidemiológicos provenientes da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Após a etapa de curadoria apresentada no Fluxograma PRISMA da **figura 1**, as trinta e duas publicações incluídas foram exploradas e os dados dos estudos foram organizados na **tabela 1**.

Tabela 1: Categorização dos artigos provenientes da etapa Inclusão

Título do artigo	Categoria de artigo	Autores	País	Data de publicação	Referência
Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health	Revisão	Mariya I. Petrova, Elke Lievens, Shweta Malik, Nicole Imholz, Sarah Lebeer	Bélgica	Março - 2015	2
Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to Candida albicans	Revisão	R Doug Wagner, Shemedia J Johnson	Estados Unidos	Junho - 2012	3
Inibitory effects of Lactobacillus casei Shirota against both Candida auris and	Revisão	Aline Lorenzoni Paniágua, Amabel	Brasil	Setembro - 2021	4

Candida spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals		Correia, Lívia Custódio Pereira, Bruna Maciel de Alencar, Fabiana Brandão Alves Silva, Rosane Mansan Almeida, Yanna Karla de Medeiros Nóbrega			
Probiotics – a sword or a shield in COVID-19 outcome?	Revisão	Joel Antonio Cordeiro de Abreu, Natália Lopes de Freitas, Pedro Ricardo G. Azevedo, Fabiana Brandão	Brasil	Março - 2022	5
Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders	Revisão	Roghayeh Shabazi, Hamed Yasavoli- Sharahi, Nawal Alsadi, Nafissa Ismail, Chantal Matar	Canadá	Outubro - 2020	6
A double-edged sword : bacterias &	Revisão	Joel Antonio Cordeiro de Abreu, Fabiana	Brasil	Maio - 2021	7

Covid-19		Brandão Alves Silva			
ABCs of the lung microbiome	Revisão	James M. Beck	Estados Unidos	Janeiro - 2014	8
Host–microorganism interactions in lung diseases	Revisão	Benjamin J. Marsland, Eva S. Gollwitzer	Suíça	Novembro - 2014	9
Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice	Revisão	Geraint B. Rogers, Dominick Shaw, Robyn L. Marsh, Mary P. Carroll, David J. Serisier, Kenneth D. Bruce	Inglaterra	Julho - 2014	10
The pulmonary microbiome: challenges of a new paradigm	Revisão	André Nathan Costa, Felipe Marques da Costa, Silvia Vidal Campos, Roberta Karla Salles, Rodrigo Abensur Athanzio	Brasil	Setembro - 2018	11

Strongyloides stercoralis: ciclo vital, cuadros clínicos, epidemiología , patología y terapéutica	Monografia	Teodoro Carrada-Bravo	México	Março - 2008	12
Infestação Maciça por Ascaris lumbricoides: Relato de caso	Relato de caso	Gustavo Barbosa Fernandes de Souza, Talita Nicácia Teles Martins, Thiago Afonso Carvalho Celestino Teixeira, Thiago Leal Lima	Brasil	Outubro - 2014	13
Population genomics of <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	Revisão	Kelly L. Wyres, Margaret M. C. Lam, Kathryn E. Holt	Austrália	Fevereiro - 2020	14
Carbapenem Resistance-Encoding and Virulence- Encoding Conjugative Plasmids in <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	Revisão	Xuemei Yang, Ning Dong, Edward Wai- Chi Chan, Rong Zhang, Sheng Chen	China	Maio - 2020	16

Custo-efetividade de teste rápido de detecção de <i>Klebsiella</i> spp. Para rastreio hospitalar	Estudo custo-efetividade	Hermano Alexandre Lima Rocha, Sabrina Gabriele Maia Oliveira Rocha, Antônia Celia de Castro Alcantara, Mônica Cardoso Façanha	Brasil	Dezembro - 2019	17
Detection and treatment options for <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases (KPCs): An emerging cause of multidrug-resistant infection	Revisão	Elizabeth B. Hirsch, Vincent H. Tam	Estados Unidos	Abril - 2010	18
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Dissertação	Margareta Mühlhauser, Lina María Rivas	Chile	Outubro - 2013	20

Strongyloides stercoralis and the immune response	Revisão	Nnaemeka C Iriemenam, Adekunle O Sanyaolu, Wellington A Oyibo, Adetayo F Fagbenro-Beyioku	Nigéria	Março - 2010	22
Epidemiology and virulence of <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	Revisão	Steven Clegg, Caitlin N Murphy	Estados Unidos	Fevereiro - 2016	23
Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio	Revisão	Ketrin Cristina da Silva, Nilton Lincopan	Brasil	Abril - 2012	24

<p>Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors</p>	<p>Revisão</p>	<p>Fabian Schar, Ulf Trostendorf, Federica Giardina, Virak Khieu, Sinuon Muth, Hanspeter Marti, Penelope Vounatsou, Peter Odermatt</p>	<p>Suíça</p>	<p>Julho - 2013</p>	<p>25</p>
<p>Strongyloides stercoralis in alcoholic patients: Implications of alcohol intake in the frequency if infection and parasite load</p>	<p>Revisão</p>	<p>Joelma N. de Souza, Cíntia de L. Oliveira Wéslei A. C. Araújo, Alex B. S. Souza, Mônica L. S. Silva, Irlanda D. R. da Cruz, Larissa M. Sampaio, Juliane S. B. dos Santos, Márcia C. A. Teixeira e Neci M. Soares</p>	<p>Brasil</p>	<p>Mai - 2020</p>	<p>26</p>

Pilus biogenesis at the outer membrane of Gram-negative bacterial pathogens	Revisão	William J. Allen, Gilles Phan, Gabriel Waksman	Reino Unido	Agosto - 2012	27
Análise proteômica dos estágios evolutivos de larva filarioide fêmea parasita de <i>Strongyloides venezuelensis</i>	Tese	Priscilla Duarte Marques Fonseca	Brasil	Dezembro - 2019	28
Fatty acid and retinol-binding protein: A novel antigen for immunodiagnosis of human strongyloidiasis	Artigo de pesquisa	Leila Masoori, Ahmad Reza Meamar, Mojgan Bandehpour, Andrew Hemphill, Elham RazmjouI, Kobra Mokhtaria, Mona Roozbehani, Alireza Badirzade, Nahid Jalallou, Lame Akhlaghi, Reza Falak	Taiwan	Julho - 2019	29

¿The new “superbacteria”? Patogenicity, epidemiology and resistance mechanisms	Revisão	Jaime Alberto López Vargas, Lina Maria Echeverri	Colômbia	Junho - 2010	30
ALCOOLISMO E Strongyloides stercoralis: INVESTIGAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES ASSOCIADOS À MAIOR PREVALÊNCIA	Tese	Steeven Rios Ribeiro	Brasil	Fevereiro - 2017	31
Avaliação in vitro da atividade antihelmíntica da toxina BnSP-6 contra Strongyloides venezuelensis e seu rastreamento utilizando CdSe/CdS Magic Sized Quantum Dots	Dissertação	Jessica Peixoto Rodrigues	Brasil	Julho - 2017	33

<p>Septic Meningitis and Liver Abscess due to Hypermucoviscous <i>Klebsiella pneumoniae</i> Complicated with Chronic <i>Strongyloides</i> in a Human T-lymphotropic Virus 1 Carrier</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Tomohiro Hosoda, Mitsuo Sakamoto, Hideki Orikasa, Akiko Kubomura, Takako Misaki, Nobuhiko Okabe</p>	<p>Japão</p>	<p>Janeiro - 2020</p>	<p>34</p>
<p>Co-infection with <i>Strongyloides stercoralis</i> hyperinfection syndrome and <i>Klebsiella</i> in a nephrotic syndrome patient: A case report</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Wei-Li Wang, Qi-Wu Zhang, Sha Tang, Feng Chen, Jing-Bo Zhang</p>	<p>China</p>	<p>Dezembro 2019</p>	<p>35</p>

<p>Tripla infecção com HTLV-1, leishmaniose visceral e estrogiloidíase complicada por pancreatite aguda</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Laura Vilar Guedes, Arthur Ivan Nobre Oliveira, Ana Luiza Vilar Guedes, Sandra Regina Castro Soares, Aytan Miranda Sipahi</p>	<p>Brasil</p>	<p>Outubro - 2015</p>	<p>36</p>
<p>Disminución del nivel de conciencia, fiebre y disnea en una paciente infectada con el virus de la inmunodeficiencia humana</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>María del Carmen Muñoz-Egeaa, Alfonso Cabello-Úbedab, Ricardo Fernández-Roblasa Ignacio Gadeaa</p>	<p>Espanha</p>	<p>Setembro - 2014</p>	<p>37</p>

Klebsiella pneumoniae x Strongyloides stercoralis

São substanciais as evidências que relacionam estrogiloidíase crônica e infecção grave por enterobactérias, como por exemplo, *K. pneumoniae* e variantes desta espécie bacteriana como *K. pneumoniae* hipermucoide (hmKP), na qual é possível identificar um fenótipo característico de superexpressão capsular. As linhagens mais virulentas estão relacionadas ao

ambiente que promove a expressão dos genes de virulência, incluindo a quantidade de cápsula produzida por isolados clínicos.

Indivíduos portadores do vírus T-linfotrófico humano 1 (HTLV-1) ou do vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como em pacientes que fazem o uso de corticosteroides sistêmicos são potenciais populações de risco, por serem imunocomprometidos e, conseqüentemente, mais suscetíveis à infecções oportunistas parasitárias e bacterianas.³⁴

A infecção por *S. stercoralis* é frequentemente iniciada por meio do contato com solo contaminado com larvas infecciosas, que penetram na pele e migram através do sistema circulatório para o pulmão, onde realizam o ciclo de Loss, posteriormente, viajam através da traqueia até chegar no trato gastrointestinal. Após a migração, as larvas amadurecem em vermes adultos e liberam ovos no intestino. Essa migração geralmente é clinicamente assintomática e, portanto, muitas vezes passa despercebida pelo hospedeiro. Porém, em ciclos sucessivos de autoinfecção interna, as larvas filarioides podem ser carreadoras de enterobactérias para os vasos sanguíneos, como a *K. pneumoniae*, agravando assim, o quadro clínico do paciente.³⁵ (Figura 2).

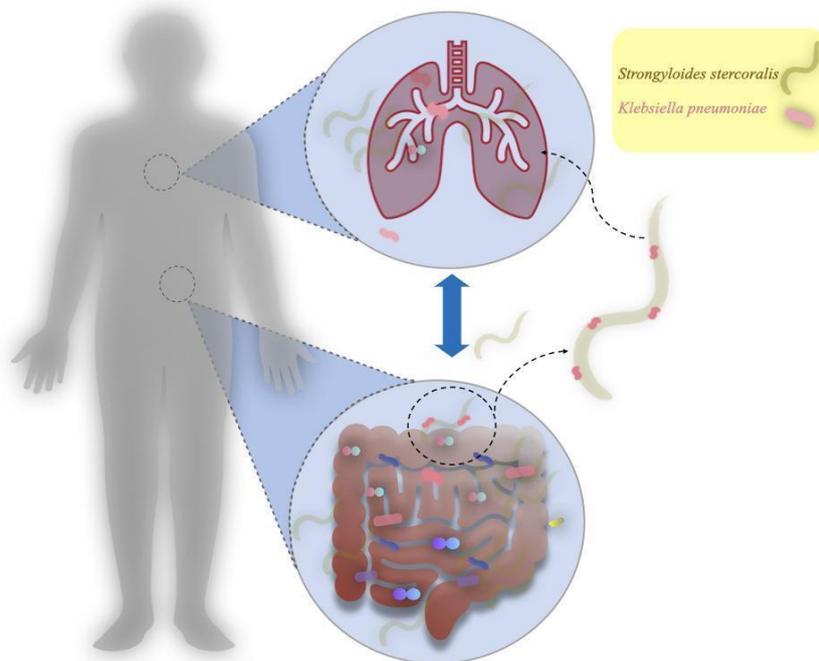


Figura 2: Modelo postulado sobre translocação de bactérias intestinais por helmintos.

Larvas de *S. stercoralis* podem translocar enterobactérias como *K. pneumonie* em sua superfície, ao migrarem do intestino para o tecido pulmonar. A presença desta bactéria oportunista no pulmão poderá resultar em desfecho clínico desfavorável para indivíduo coinfectado por ambos.

A fundamentação para a hipótese dessa translocação bacteriana é observada nos Relatos de Caso, como de autoria de Hosoda et. al (2019): paciente do sexo masculino de 71 anos, japonês, sofria abuso crônico de álcool e era portador de HTLV-1, foi infectado por hmKP, que ocasionou meningite séptica e que foi agravada pelo *Strongyloides*. Sendo importante destacar que no quarto dia de internação, as culturas de sangue e líquido cefalorraquidiano positivaram para *K. pneumoniae* e a microscopia direta das fezes identificou larvas rabditoides de *S. stercoralis* com movimento peristáltico, onde a excreção das larvas nas fezes não parou mesmo com a administração diária de ivermectina por sonda nasogástrica. Por fim, o paciente morreu no sétimo dia devido à parada cardiorrespiratória.³⁴

Outro relato de caso que podemos discutir é o caso de descrito por Wang et. al (2019): paciente do sexo masculino de 70 anos, natural do sudoeste da China, que sofreu edema generalizado progressivo após consumir caranguejos rançosos, com leve desconforto abdominal, sem queixas graves e sem a presença de doenças pré-existentes. Logo, o indivíduo foi diagnosticado com síndrome nefrótica e foi acometido à terapia com glicocorticoide. Entretanto, após três semanas, o paciente sofreu celulite de membros inferiores e, depois de dez dias, o paciente piorou e retornou ao hospital com queixas de febre persistente, tosse e dor abdominal intermitente. Os exames de imagem apontaram pneumonia intersticial, e por essa razão, foi diagnosticada uma infecção bacteriana pulmonar. Do mesmo modo, foram administrados um inibidor da bomba de prótons, cefoperazona sódica e sulbactam sódico, mas o paciente desenvolveu hemoptise, hiperpirexia e evacuou fezes com sangue. Então, *Klebsiella pneumoniae* foi sensibilizada em antibiótico e larvas de *Strongyloides stercoralis* foram encontradas tanto em amostras repetidas de expectoração quanto em amostras de fezes. Logo, o paciente não resistiu pela coinfeção com hiperinfecção de *Strongyloides* e *Klebsiella* encontrada após uma semana.³⁵

Em suma, consoante o primeiro caso clínico relatado, pode-se inferir que provavelmente

as larvas de *Strongyloides* ocasionaram intensa inflamação do ceco, permitindo que a hmKP invadisse o intestino, bem como acredita-se que por conta da hipervirulência da cepa hmKP somada com o histórico de abuso crônico de álcool apresentado pelo paciente, é possível que ele tenha desenvolvido abscesso hepático fatal e meningoencefalite. Ademais ressaltamos que a translocação bacteriana intestinal é uma complicação de suma importância, por gerar aumento na mortalidade nos quadros graves de infecções por *Strongyloides*.³⁴⁻³⁶ Agora, pode-se desprender sobre o segundo caso clínico que a estrongiloidíase é tão negligenciada, que acaba por atrasar o rastreamento e o tratamento desta infecção. Neste caso, mesmo o paciente sendo imunossuprimido e acometido pela síndrome nefrótica o diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo não ocorreram desencadeando a rápida piora do paciente levando ao seu óbito.³⁵

Para ficar mais evidente sobre como a translocação bacteriana pode agravar o quadro de pacientes com estrongiloidíase, pode-se citar o relato de caso de uma paciente do sexo feminino de 39 anos da República Dominicana acometida com o vírus da imunodeficiência humana, detectada desde 2006. Em 2012, apresentou hemiparesia esquerda e então foi diagnosticada com toxoplasmose cerebral, com edema cerebral associado, logo, após três semanas de tratamento, expressou piora em seu quadro, apresentando diminuição do nível de consciência, cefaléia, dispnéia, febre de 40° C, sinais de irritação meníngea, insuficiência respiratória grave, lesões úlcero-vesiculares em região perianal e entre outras queixas. Sendo assim, na hemocultura, no líquido cefalorraquidiano e na urina pôde-se isolar *Klebsiella pneumoniae* resistente à ampicilina e cotrimoxazol. Bem como, no exame microscópico direto do lavado brônquico e broncoalveolar pode-se observar larvas filarioides L3 de *Strongyloides stercoralis*, o que levou ao diagnóstico de estrongiloidíase.³⁷

Entretanto, mesmo submetida ao tratamento, a paciente não resistiu após o 5° dia. Por fim, a paciente apresentava falência múltipla de órgãos associada à hiperinfecção por *S. stercoralis* com desconforto respiratório. Além disso, é importante ressaltar que neste caso a paciente já apresentava uma condição pré-existente, logo, já era imunodeprimida o que facilitou o desenvolvimento da hiperinfecção com disseminação das larvas para múltiplos órgãos desencadeando vários sintomas, mas pode-se enfatizar a bacteremia persistente por bacilos Gram negativos. Logo, como as larvas podem ser portadoras dessas bactérias, a sepse

sustentada é consequência desta particularidade, como foi o caso da paciente em questão.³⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise deste estudo indica que a interação entre helmintos e bactérias, que resulta no mecanismo de “carona” até o pulmão, é factível e pode ocorrer em uma frequência muito maior que relatada, contudo, a escassez de estudos impossibilitam uma estimativa mais correta.

Em um primeiro momento essas duas infecções se mostram distintas, entretanto, um "olhar" mais atento nas relações ecológicas desses micro-organismos revela uma interação que promove agravamento do desfecho clínico, por permitir que bactérias do trato intestinal possam migrar para trato respiratório via locomoção de verme,s que realizam ciclo de Loss.

Inquéritos epidemiológicos, de modo a gerar dados acerca da frequência da ocorrência desta coinfeção podem nortear um diagnóstico mais assertivo, além de aprimorar dados de vigilância e controle desses patógenos, principalmente aos que apresentam resistência microbiana.

Destarte, sugere-se que a correlação entre *S. stercoralis* e *K. pneumoniae* é um fator de risco para infecções agravadas, particularmente no tocante aos pacientes imunocomprometidos em países em desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade de Brasília, ao Departamento de Farmácia e especialmente à coordenadora Profa. Dra. Fabiana Brandão, por todo o apoio, confiança e assistência para a realização deste estudo. Agradecemos a farmacêutica Natália Lopes pelo auxílio na revisão final.

REFERÊNCIAS

- 1.DARWIN, Charles. A Origem das Espécies. Vol. XI. Os Clássicos de Harvard. Nova Iorque: Editora PF Collier & Son, 2001.
- 2.PETROVA, Mariya I. et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote

various aspects of vaginal health. *Frontiers in physiology*, Bélgica, v. 6, n. 81, p. 1-18, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859220/>. Acesso em: 17 mar. 2022.

3.WAGNER, R. Doug.; JOHNSON, Shemedia J. Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to *Candida albicans*. *Journal of Biomedical Science*, Taiwan, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2012. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-19-58>. Acesso em: 17 mar. 2022.

4.PANIÁGUA, Aline Lorenzoni et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus casei* Shirota against both *Candida auris* and *Candida* spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals. *BMC complementary medicine and therapies*, Brasília, v. 21, n. 1, p. 237-244, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556109/>. Acesso em: 17 mar. 2022.

5.DE ABREU, Joel Antônio Cordeiro et al. Probiotics – a sword or a shield in COVID-19 outcome?. *Research, Society and Development*, Brasília, v. 11, n. 4, p. e11011427165, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27165>. Acesso em: 2 abr. 2022.

6.SHAHBAZI, Roghayeh et al. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules* 2020, Ottawa, v. 25, n. 21, p. 4891, 2020b. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/21/4891/htm>. Acesso em: 17 mar. 2022.

7.DE ABREU, Joel Antônio Cordeiro.; SILVA, Fabiana Brandão Alves. A double-edged sword : bacterias & Covid-19. *Brazilian Journal of Development*, Brasília, v. 7, n. 5, p. 53750–53769, 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/30577%0Ahttps://doi.org/10.34117/bjdv7n5-670>. Acesso em: 2 abr. 2022

8.BECK, James. M. ABCs of the lung microbiome. *Annals of the American Thoracic Society*, Colorado, v. 11, n. suppl. 1, p. 3–6, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972977/>. Acesso em: 17 mar. 2022.

9. MARS LAND, Benjamin. J.; GOLLWITZER, Eva S. Host–microorganism interactions in lung diseases. *Nature Reviews Immunology* 2014, Suíça, v. 14, n. 12, p. 827–835, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri3769>. Acesso em: 4 abr. 2022.
10. ROGERS, Geraint B. et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax*, Reino Unido, v. 70, n. 1, p. 74–81, 2015. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/70/1/74>. Acesso em: 4 abr. 2022.
11. COSTA, André Nathan et al. The pulmonary microbiome: challenges of a new paradigm. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 44, n. 5, p. 424–432, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/dqtvgmc6v8SbDRWxMP3xRYR/?lang=en>. Acesso em: 2 abr. 2022.
12. CARRADA-BRAVO, Teodoro. Strongyloides stercoralis: Ciclo vital, cuadros clínicos, epidemiología, patología y terapéutica. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, México, v. 55, n. 2, p. 88-110, 2008. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2008/pt082f.pdf>. Acesso em 2 abr. 2022.
13. DE SOUZA, Gustavo Barbosa Fernandes et al. Infestação Maciça por Ascaris lumbricoides: Relato de caso. Biota Amazônia. *Biota Amazônia*, Amapá, v. 4, n. 4, p. 102-107, 2014. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/biota/article/download/1201/v4n4p102-107.pdf>. Acesso em 2 abr. 2022.
14. WYRES, Kelly L. et al. Population genomics of Klebsiella pneumoniae. *Nature Reviews Microbiology*, Austrália, v. 18, n. 6, p. 344–359, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-019-0315-1>. Acesso em: 10 out. 2021.
15. TRABULSI, Rachid Luiz et al. *Microbiologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
16. YANG, Xuemei et al. Carbapenem Resistance-Encoding and Virulence-Encoding Conjugative Plasmids in Klebsiella pneumoniae. *Trends in microbiology*, Hong Kong, v. 29, n. 1, p. 65–83, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448764/>. Acesso em: 17 mar. 2022.

- 17.ROCHA, Hermano Alexandre Lima et al. Custo-efetividade de teste rápido de detecção de Klebsiella spp. para rastreo hospitalar. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, Fortaleza, v. 11, n. 3, p. 213–220, 2019. Disponível em: <http://www.jbes.com.br/images/v11n3/213.pdf>. Acesso em: 10 out. 2021.
- 18.HIRSCH, Elizabeth B.; TAM, Vincent H. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, Houston, v. 65, n. 6, p. 1119–1125, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378670/>. Acesso em: 20 out. 2021.
- 19.BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal. *Relatório de Gerência de Risco em Serviços da Saúde nº04/2020*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020.
- 20.MÜHLHAUSER, Margareta.; RIVAS, Lina María. Strongyloides stercoralis. *Revista chilena de infectología*, Chile, v. 30, n. 5, p. 513–514, 2013. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000500008&lng=es&nrm=iso&tlng=es. Acesso em: 22 out. 2021.
- 21.NEVES, David Pereira et al. *Parasitologia Humana*. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.
- 22.IRIEMENAM, Nnaemeka C. et al. Strongyloides stercoralis and the immune response. *Parasitology International*, Nigéria, v. 59, n. 1, p. 9–14, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2009.10.009>. Acesso em: 22 out. 2021.
- 23.CLEGG, Steven.; MURPHY Caitlin N. Epidemiology and virulence of Klebsiella pneumoniae. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*, Iowa, v. 4, n. 1, p. 435–457, 2016. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.UTI-0005-2012?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 04 out. 2021.
- 24.DA SILVA, Ketrin Cristina.; LINCOPAN, Nilton. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. *Bras Patol Med Lab*, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 91–99, 2012. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpm/la/3VZVbXgHCCnPY5KTPvjHvJc/?lang=pt>. Acesso em: 15 out. 2021.

25.SCHÄR, Fabian et al. Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, Suíça, v. 7, n. 7, p. 1–17, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708837/>. Acesso em: 22 out. 2021.

26.DE SOUZA, Joelma N. et al. Strongyloides stercoralis in alcoholic patients: Implications of alcohol intake in the frequency of infection and parasite load. *Pathogens*, Salvador, v. 9, n. 6, p. 422-431, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32481753/>. Acesso em: 23 out. 2021.

27.ALLEN, William J.; PHAN, Gilles.; WAKSMAN, Gabriel. Pilus biogenesis at the outer membrane of Gram-negative bacterial pathogens. *Current Opinion in Structural Biology*, Londres, v. 22, n. 4, p. 500–506, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402496/>. Acesso em: 18 out. 2021.

28.FONSECA, Priscilla Duarte Marques. Análise proteômica dos estágios evolutivos de larva filarioide e fêmea parasita de Strongyloides venezuelensis. 2019. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

29.MASOORI, Leila et al. Fatty acid and retinol-binding protein: A novel antigen for immunodiagnosis of human strongyloidiasis. *Plos One*, Taiwan, v. 14, n. 7, p. e0218895, 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218895>. Acesso em: 21 jan. 2022.

30.VARGAS, Jaime Alberto López.; TORO, Lina María Echeverri. K. pneumoniae: ¿The new “superbacteria”? Pathogenicity, epidemiology and resistance mechanisms. *Iatreia*, Colômbia, v. 23, n. 2, p. 157–165, 2010. Disponível em: <http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/1337/1018>. Acesso em: 17 out. 2021.

31.RIBEIRO, Steveen Rios. ALCOOLISMO E Strongyloides stercoralis : INVESTIGAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES ASSOCIADOS À MAIOR PREVALÊNCIA DO NEMATÓIDE

EM ALCOOLISTAS CRÔNICOS. 2017. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, 2017.

32.LUÍS, Rey. *Bases da Parasitologia Médica*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2009. *E-book*. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2026-7/pageid/0>. Acesso em: 22 out. 2021.

33.RODRIGUES, Jessica Peixoto. Avaliação in vitro da atividade antihelmíntica da toxina BnSP-6 contra *Strongyloides venezuelensis* e seu rastreamento utilizando CdSe / CdS Magic Sized Quantum Dots. 2017. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) - Instituto De Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2017.

34.HOSODA, Tomohiro et al. Septic meningitis and liver abscess due to hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* Complicated with chronic strongyloidiasis in a human T-lymphotropic virus 1 carrier. *Internal Medicine*, Japão, v. 59, n. 1, p. 129–133, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995716/>. Acesso em: 22 out. 2021.

35.WANG, Wei-Li et al. Co-infection with *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome and *Klebsiella* in a nephrotic syndrome patient: A case report. *Medicine*, China, v. 98, n. 49, p e18247, 2019. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6919406/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6919406/). Acesso em: 20 out. 2021.

36.GUEDES, Laura Vilar et al. Tripla infecção com HTLV-1, leishmaniose visceral e estrongiloidíase complicada por pancreatite aguda. *GED gastroenterol. endosc. dig*, Curitiba, v. 35, n. 3, p. 96–100, 2016. Disponível em: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/nnaya>. Acesso em: 20 out. 2021.

37.MUÑOZ-EGEA, María del Carmen et al. Disminución del nivel de conciencia, fiebre y disnea en una paciente infectada con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista Argentina de Microbiología*, Espanha, v. 46, n. 3, p. 271–272, 2014. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412014000400015. Acesso em: 22 out. 2021.