

Elizabete de Jesus Inês

Infecção por *S. stercoralis* e biomarcadores
em pacientes alcoolistas e análise
proteômica de fator excretado/secretado de
Strongyloides



Salvador
2016

ELIZABETE DE JESUS INÊS

**Infecção por *S. stercoralis* e biomarcadores
em pacientes alcoolistas e análise
proteômica de fator excretado/secretado de
*Strongyloides***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dra. Neci Matos Soares

Salvador
2016

*Ao Meu PAI, Sebastião, meu grande e eterno amor
Por todo o esforço na minha criação e educação
Por toda força nos momentos difíceis e amor incondicional, me
apoiando e incentivando a nunca desistir dos meus sonhos.
A você, que sempre confiou na minha capacidade, dedico este
trabalho.*

AGRADECIMENTOS

A Sebastião Santos Inês, paiho (*in memoriam*), e vovô (*in memoriam*) pelos ensinamentos, pelas lembranças, pelos sorrisos cheios de vida, pelo amor e pela força para que eu pudesse concluir esse trabalho.

À Isabel, minha irmã pelo carinho e atenção nos momentos mais difíceis.

Às minhas princesas, Lis e Lara, por encherem de alegria e esperança a minha vida.

Às amigas de todas as horas, amigas irmãs pelo carinho e pela preciosa amizade: Márcia, Cássia, tia Lúcia, tia Linda e Iris.

À Professora Neci Matos Soares pela orientação dedicada neste trabalho, pela paciência, compreensão e por todos os ensinamentos que possibilitaram meu amadurecimento científico, intelectual e pessoal e pela confiança em minha capacidade.

À Professora Neuza Alcântara Neves, agradeço pela orientação, confiança, paciência e auxílio, obrigada pelo apoio e incentivo.

À amiga e professora Márcia Aquino pela disposição e boa vontade em me ajudar, pelas orientações no desenvolvimento deste trabalho.

À Joelma, Mônica e Alex Bruno pela grande amizade e por toda a ajuda na produção deste trabalho. Sem vocês eu não teria conseguido.

Aos amigos do laboratório de Parasitologia da faculdade de Farmácia pelo cuidado e dedicação na triagem dos pacientes com esrongiloidíase e pelos agradáveis momentos de convívio.

Aos amigos do laboratório de Parasitologia da Unicamp e Fiocruz do Rio de Janeiro pela amizade e pela harmoniosa convivência.

Aos amigos da Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, em especial Alana, pela amizade e apoio nos momentos difíceis.

Aos professores do curso de Doutorado Acadêmico em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, pelas aulas e conhecimentos transmitidos ao longo do curso.

À FAPESB, pelo apoio financeiro concedido.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram com este trabalho.

“Quando o homem aprender a respeitar até o menor ser da criação, seja animal ou vegetal, ninguém precisará ensiná-lo a amar seus semelhantes”.

Albert Schweitzer

Inês, Elizabete de Jesus. **Infecção por *S. stercoralis* e biomarcadores em pacientes alcoolistas e análise proteômica de fator excretado/secretado de *Strongyloides***. 146 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2016.

RESUMO

A prevalência da infecção por *Strongyloides stercoralis* é elevada em pacientes alcoolistas. O consumo excessivo de álcool eleva os níveis de corticosteroides endógenos, os quais estimulam a fecundidade da fêmea e a diferenciação das larvas rhabditóides em filarióides infectantes, mimetizando o efeito do hormônio parasitário ecdisona, levando a autoinfecção interna. Além disso, as alterações da barreira intestinal e da resposta imune do hospedeiro, pelo uso crônico do álcool, contribuem para o desenvolvimento da hiperinfecção e estrongiloidíase grave. A atividade da paraoxonase (PON1) tem sido implicada na patogênese de doenças inflamatórias, além de doenças causadas por bactérias, vírus e parasitos. A PON1 é predominantemente sintetizada pelos hepatócitos e liberada na circulação associada com as lipoproteínas de alta densidade (HDL), que é a principal fonte de colesterol, para a síntese de esteroides. Os pacientes infectados com parasitos intestinais têm alterações no seu perfil lipídico e na atividade da PON1. Neste estudo, o diagnóstico da estrongiloidíase através da detecção de IgG anti-*S. stercoralis* demonstrou 88,6% de sensibilidade e 98,4% de especificidade. Através da análise proteômica é possível estabelecer proteínas com maior especificidade a serem utilizadas para em ensaios de diagnóstico e/ ou imunomodulação.

Este trabalho teve como objetivo identificar a infecção por *S. stercoralis* e determinar os níveis de cortisol endógeno, o perfil lipídico e a atividade da paraoxonase nos pacientes alcoolistas, internados no Centro de Acolhimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA), pertencente às Obras Sociais Irmã Dulce. Além, de realizar o estudo da proteômica de *S. stercoralis* e de *S. venezuelensis*. A frequência da infecção por *S. stercoralis* foi avaliada em 332 pacientes alcoolistas e 92 pacientes que não fazem uso crônico de álcool. A determinação dos níveis de cortisol foi realizada em 78 pacientes alcoolistas infectados com *S. stercoralis*, 80 pacientes alcoolistas não infectados e 76 pacientes não alcoolistas com resultados de três exames parasitológicos negativos para *S. stercoralis*. A frequência da infecção por *S. stercoralis* foi maior nos pacientes alcoolistas, 23,5% (78/332) do que nos pacientes que não faziam uso crônico de álcool, 5,4% (5/92) ($p < 0,05$). Os níveis de cortisol endógeno foram 3,7 vezes mais elevados nos pacientes alcoolistas comparado com os não alcoolistas ($p < 0,05$). Níveis elevados de cortisol endógeno não foi um fator que predispôs à infecção por *S. stercoralis* nos pacientes alcoolistas, entretanto uma vez infectado, o aumento dos níveis deste hormônio tiveram associados com a elevação da carga parasitária. A determinação da atividade da Paraoxonase (PON1) foi realizada em 202 alcoolistas e em 74 não alcoolistas infectados ou não com *S. stercoralis*. A atividade da PON1 nos indivíduos infectados com *S. stercoralis* foi mais baixa, tanto no grupo dos alcoolistas (1,4 vezes), quanto no grupo dos não alcoolistas (6,4 vezes) ($p < 0,05$). Uma correlação positiva foi observada entre a atividade da paraoxonase e a concentração de cortisol em indivíduos alcoolistas não infectados com *S. stercoralis* ($R = 0,258$; $p < 0,05$), enquanto uma correlação negativa ocorreu com indivíduos não alcoolistas infectados com *S. stercoralis* ($R = -0,60$; $p < 0,05$). Os níveis de triglicérides foram 1,3 vezes menores em indivíduos alcoolistas infectados, assim como o LDL-C e VLDL-C foram respectivamente 1,1 e 6,4 mais baixos nesse mesmo grupo ($p < 0,05$). No entanto, os níveis de HDL foram 1,3 vezes maior nos alcoolistas do que nos não alcoolistas ($p < 0,05$), independentemente da infecção. Indivíduos alcoolistas infectados com *S.*

stercoralis apresentaram um perfil lipídico compatível com um padrão anti-aterogênico. A análise proteômica de antígenos brutos de larvas filarioides de *S. stercoralis*, *S. venezuelensis* e de produtos excretados / secretados de *Strongyloides venezuelensis* foi realizada utilizando a plataforma shotgun (LC-MS/MS) para separação e identificação dos péptidos tripticos. Em seguida os dados foram analisados por meio do COMET. Para a distribuição do gene ontology terms, foi utilizado o programa Blast2go. Um total de 272 proteínas do parasito foram identificados sendo 158, 62 e 52 encontradas em antígeno bruto de *S. stercoralis* (CSS), antígeno bruto de *S. venezuelensis* (CSV) e produtos secretados /excretados de *S. venezuelensis* (ESPSV), respectivamente. Dentre as 108 proteínas encontradas apenas no CSS, oito apresentaram homologia com *Strongyloides sp.* - proteínas foram compartilhadas entre os três antígenos. A ubiquitina foi a proteína mais representativa dos produtos secretados/excretados de *S. venezuelensis*, no entanto não apresentou peptidio de sinal sugerindo que múltiplas vias de secreção pode ser utilizada para proteínas homologas. A análise proteômica pode ser utilizada como uma ferramenta para identificar proteínas para testes de diagnóstico principalmente, para a estrogiloidíase que ainda carece de diagnóstico de elevada sensibilidade e especificidade.

Palavras-chave: Alcoolismo. Cortisol. Paraoxonase. Lipídios séricos. *Strongyloides stercoralis*. Antígeno bruto e fator secretado/excretado

Inês, Elizabete de Jesus. **Infection with *S.stercoralis* and biomarkers in alcoholic patients and proteomic analysis of factors excreted/secreted *Strongyloides***. 146 f. Thesis (Doctoral) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2016.

ABSTRACT

Strongyloides stercoralis infection prevalence is high in alcoholic patients. Excessive consumption of alcohol raises the levels of endogenous corticosteroids, which stimulate the fertility of parthenogenetic female and the differentiation of rhabditoid into filarial infective larvae, mimicking the effect of a parasitic hormone, ecdysone, leading to internal autoinfection. Furthermore, alcohol chronic use contributes to the development of severe hyperinfection and strongyloidiasis through changes in the intestinal barrier and in the host immune response. The paraoxonase (PON1) activity has been implicated in the pathogenesis of inflammatory diseases as well as in diseases caused by bacteria, viruses and parasites. The PON1 is predominantly synthesized by the hepatocytes and it is released into the circulation associated with high density lipoproteins (HDL), which is the major source of cholesterol for steroid synthesis. Patients infected with intestinal parasites have changes in their lipid profiles and PON1 activity. In this study, strongyloidiasis diagnosis through the detection of IgG anti-*S. stercoralis* showed 88.6% sensitivity and 98.4% specificity. Through proteomic analysis it is possible to establish proteins with greater specificity to be used for diagnostic assays and / or immunomodulation studies.

This study aimed to identify *S. stercoralis* infection and to determine the intrinsic cortisol levels, lipid profile and paraoxonase activity in alcoholic patients, admitted in the Centro de Acolhimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA), belonging to the Obras Sociais Irmã Dulce. In addition, to carry out the proteomic study of *S. stercoralis* and *S. venezuelensis*. The frequency of *S. stercoralis* infection was evaluated in 332 alcoholic patients and 92 patients without alcohol chronic use. The determination of cortisol levels was performed in 158 alcoholic patients, 78 were infected with *S. Stercoralis* and 80 were negative for this parasite, and in 76 nonalcoholic patients with results of three negative parasitological tests for *S. stercoralis*. The frequency of *S. stercoralis* infection was higher in alcoholic patients (23.5%) than in nonalcoholic patients (5.4%) ($p < 0.05$). The endogenous cortisol levels were 3.7-fold higher in alcoholics compared to nonalcoholics ($p < 0.05$). High levels of endogenous cortisol was not a factor that predisposed to *S. stercoralis* infection in alcoholic patients, but once infected, increased levels of this hormone were associated with an elevation in the parasite burden. The determination of paraoxonase (PON1) activity was performed in 202 alcoholics and 74 nonalcoholic patients with or without *S. stercoralis* infection. The PON1 activity in infected individuals was lower in both alcoholic (1.4 fold) and nonalcoholics groups (6.4-fold) ($p < 0.05$). A positive correlation was observed between the paraoxonase activity and cortisol levels in alcoholic subjects without *S. stercoralis* infection ($R = 0.258$; $p < 0.05$), whereas a negative correlation occurred with nonalcoholic infected individuals ($R = -0.60$; $p < 0.05$). Triglyceride levels were 1.3-fold lower in alcoholics infected individuals as well as LDL-C and VLDL-C, 1.1 and 6.4, respectively ($p < 0.05$). However, HDL levels were 1.3 times higher in alcoholics than in nonalcoholics ($p < 0.05$), irrespective of the infection. Alcoholic individuals infected with *S. stercoralis* showed a lipid profile compatible with an anti-atherogenic pattern. The proteomic analysis was conducted in the crude antigens of *S. stercoralis* and *S. venezuelensis* infective larvae, and in the *Strongyloides venezuelensis* excreted / secreted products using a shotgun platform (LC-MS / MS) for separation and

identification of tryptic peptides. The data were analyzed using the COMET search engine. For ontology terms gene distribution, the program Blast2go was used. A total of 272 parasite proteins were identified with 158, 62 and 52 found in the *S. stercoralis* crude antigen (CSS), *S. venezuelensis* crude antigen (CSV) and *S. venezuelensis* secreted / excreted products (ESPSV), respectively. Among the 108 proteins found only in CSS, eight had homology with *Strongyloides* sp. Proteins were shared between the three antigens. The ubiquitin protein was the most representative of the *S. venezuelensis* secreted / excreted product, however it showed no signal peptide secretion, suggesting that multiple pathways can be used for homologous proteins. The proteomic analysis can be used as a tool to identify proteins for diagnostic tests primarily to strongyloidiasis, that still lacks diagnostic tests with high sensitivity and specificity.

Keywords: Alcoholism. Cortisol. Paraoxonase. Serum lipids. *Strongyloides stercoralis*. Crude and secretory / excretory antigen

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2- *Strongyloides stercoralis*: Infection changes serum paraoxonase-1 activity and lipid profile in chronic alcoholic patients

Figure 1. Correlations between serum cortisol levels and paraoxonase activity: (A) alcoholic patients *S. stercoralis* uninfected ($r = 0.248, p < 0.05$) and (B) infected ($r = 0.111, p > 0.05$); (C) nonalcoholic *S. stercoralis*-infected patients ($r = - 0.602, p < 0.05$) and (D) uninfected ($r = - 0.010, p > 0.05$).....69

CAPÍTULO 3-Proteomic analysis of excretory/secretory and crude antigens from filariform larvae L3 of *S. venezuelensis* and *S. stercoralis*

Figure 1. Distribution of peptides among crude antigen *S. stercoralis* (CSS), crude antigen *S. venezuelensis* (CSV) and antigen secreted *S. venezuelensis* (ESPSV). The Venn diagram shows the numbers of proteins shared between the three antigens.....87

Figure 2. Level 2 Gene Ontology (GO) classification of CSS proteins. The identified proteins were classified on the basis of the molecular function, biological processes and cellular component terms.....89

Figure 3. Level 2 Gene Ontology (GO) classification of CSV proteins. The identified proteins were classified on the basis of the molecular function, biological processes and cellular component terms.....89

Figure 4. Level 2 Gene Ontology (GO) classification of ESPSV proteins. The identified proteins were classified on the basis of the molecular function, biological processes and cellular component terms.....90

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1-Association between *Strongyloides stercoralis* infection and cortisol secretion in alcoholic patients

Table 1. *Strongyloides stercoralis* and other intestinal parasite infections in alcoholic (n = 332) and nonalcoholic (n = 92) patients diagnosed by three different methods (APC, spontaneous sedimentation and modified Baermann-Moraes).....57

Table 2. *Strongyloides stercoralis* infection diagnosed by parasitological methods and specific IgG detected by ELISA in alcoholic and nonalcoholic patients.....57

Table 3. Cortisol levels in alcoholic and nonalcoholic *S. stercoralis*-infected and uninfected patients.....57

Table 4. Cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) and parasite load (larvae per gram of feces) in *S. stercoralis*-infected alcoholic patients (n = 78).....58

CAPÍTULO 2-*Strongyloides stercoralis*: Infection changes serum paraoxonase-1 activity and lipid profile in chronic alcoholic patients

Table 1. Activity of paraoxonase (PON1), cortisol levels and lipid profile in serum of alcoholic and nonalcoholic *S. stercoralis*-infected and uninfected individuals.....68

CAPÍTULO 3-Proteomic analysis of excretory/secretory and crude antigens from filariform larvae L3 of *S. venezuelensis* and *S. stercoralis*

Table S1. The 108 specific proteins CSS analyzed by blast2go and SignalP 4.1(Annex 1)..133

Table S2. The 10 specific proteins CSV analyzed by blast2go and SignalP 4.1(Annex2)....137

Table S3. The 5 specific proteins ESPSV analyzed by blast2go and SignalP 4.1(Annex3)138

Table S4. The 13 proteins shared between CSV and CSS analyzed by blast2go and SignalP 4.1 (Annex4).....139

Table S5. The 8 shared between CSS and ESPSV analyzed by blast2go and SignalP 4.1(Annex5).....140

Table S6. The 29 proteins were common among the three antigens analyzed by blast2go and SignalP 4.1 (Annex 6).....141

LISTA DE ABREVIATURAS

Apo A	Apolipoproteína A
CATA	Centro de Acolhimento e Tratamento de Alcoolistas
CETP	Proteína de transferência de ésteres de colesterol
CPA	Cultura em placa de agar
CSS	Antígeno bruto de <i>S.stercoralis</i>
CSV	Antígeno bruto de <i>S.venezuelensis</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetracético
ELISA	Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima
ESPSV	Produtos secretados/excretados de <i>S.venezuelensis</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária adrenal
HTLV	Vírus linfotrópico T humano
IFN- γ	Interferon-gamma
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
LCAT	Lecitina-colesterol-aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-ox	LDL-oxidada
LH	Lipase hepática
LIPS	Luciferase Immuno Precipitation System assay
LPL	Lipoproteína lípase
LVA	Leishmaniose Visceral Americana
MCP	Proteína quimioatrativa de monócitos
p/v	Peso por volume
PBS	Tampão fosfato salina
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PMSF	Fenil-metilsulfonil-fluoreto
PON	Paraoxonase

ROC	Receiver operating characteristic
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SUS	Sistema Único de Saúde
TFR	Taxa fracional de remoção de colesterol
TG	Triglicerídeos
Th	T auxiliador
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TPCK/TLCK	Tosil-L-fenilalanina-clorometilcetona
Treg	Células do tipo T regulatórias
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	O PARASITO	17
2.2	EPIDEMIOLOGIA	18
2.3	PATOGENIA	20
2.4	ALCOOLISMO E ESTRONGILOIDÍASE	22
2.5	PERFIL LIPÍDICO NAS INFECÇÕES PARASITÁRIAS	25
2.6	PARAOXONASE	27
2.7	DIAGNÓSTICO	29
2.8	ABORDAGEM PROTEÔMICA DE <i>Strongyloides</i>	32
	REFERÊNCIAS	34
3	OBJETIVOS	53
3.1	OBJETIVO GERAL	53
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
4	CAPÍTULO 1: Association between <i>Strongyloides stercoralis</i> infection and cortisol secretion in alcoholic patients – Artigo Publicado	54
5	CAPÍTULO 2: <i>Strongyloides stercoralis</i>: Infection changes serum paraoxonase-1 activity and lipid profile in chronic alcoholic patients	61
5.1	INTRODUÇÃO	63
5.2	MATERIAIS E MÉTODOS	64
5.3	RESULTADOS	67
5.4	DISCUSSÃO	70
5.5	REFERÊNCIAS	74
6.	CAPÍTULO 3: Proteomic analysis of excretory/secretory and crude antigens of <i>S. venezuelensis</i> and <i>S. stercoralis</i> filariform larvae L3	79
6.1	INTRODUÇÃO	81
6.2	MATERIAIS E MÉTODOS	83

6.3	RESULTADOS	86
6.4	DISCUSSÃO	90
6.5	REFERÊNCIAS	94
7.	CONCLUSÃO GERAL	102
	REFERÊNCIAS	104
	ANEXOS	
	ANEXO 1- Table S1-The 108 specific proteins CSS analyzed byblast2go and SignalP 4.1	133
	ANEXO 2- Table S2- The 10 specific proteins CSV analyzed byblast2go and SignalP 4.1	137
	ANEXO 3- Table S3-The 5 specific proteins ESPSV analyzed byblast2go and SignalP 4.1	138
	ANEXO 4- Table S4- The 13 proteins shared betweenCSV and CSS analyzed byblast2go and SignalP 4.1	139
	ANEXO 5- Table S5-The8shared between CSS and ESPSV analyzed byblast2go and SignalP 4.1	140
	ANEXO 6- Table S6-The 29 proteins were common among the three antigens analyzed byblast2go and SignalP 4.1	141
	ANEXO 7- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	142
	ANEXO 8- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	144

1. INTRODUÇÃO

O *Strongyloides stercoralis* é um nematódeo classificado na ordem *Rhabditida*, família *Strongyloididae* e gênero *Strongyloides*. Neste gênero estão incluídas 52 espécies que são parasitos intestinais obrigatórios de animais vertebrados, incluindo mamíferos, aves, répteis e anfíbios (CAMPOS, 1985). Estima-se que em torno de 100 milhões de pessoas estão infectadas em todo mundo, com prevalências mais elevadas nas regiões tropicais e subtropicais (KOTHARY; MUSKIE; MATHUR, 1999; DE BONA; BASSO, 2008; OLSEN et al., 2009). A infecção pelo *S. stercoralis* geralmente cursa sem sintomas em indivíduos imunocompetentes. No entanto, em indivíduos com o sistema imune comprometido, como alcoolista, portadores do vírus linfotrópico humano (HTLV-1), pacientes transplantados e em uso frequente de glicocorticoides a infecção pode ser fatal, devido à hiperinfecção e disseminação da doença (KEISER; NUTMAN, 2004). O uso crônico de álcool tem sido associado com elevada carga parasitária na infecção por *S. stercoralis* (SILVA, 2014) e maior predisposição às formas mais graves da doença (LASHOF et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2010). Como também está associado às alterações do perfil lipídico (SOZIO; CRABB, 2008). O consumo regular de álcool de maneira moderada eleva as concentrações da paraoxonase (PON1) e sua atividade (HENDRIKS et al., 1998; VAN DER GAAG et al., 1999; SIERKSMA et al., 2004) além de também elevar significativamente as concentrações de colesterol HDL (HDL-C), Apo AI e AII (SILVA et al., 2000). No entanto, em alcoolistas crônicos com cirrose hepática, a atividade de PON1 e HDL-C é reduzida (SABESIN et al., 1977; RAO et al., 2003; MARSILLACH et al., 2007; KEDAGE et al., 2010).

Em doenças infecciosas e parasitárias tem sido demonstradas alterações do perfil lipídico (FERNÁNDEZ-MIRANDA et al., 1998; FESSEL; FOLLANSBEE; REGO, 2002), como também a redução da atividade da PON1 (FARID et al., 2009).

Infecção experimental de ratos com o nematódeo *Nippostrongylus brasiliensis* demonstrou elevação dos triglicérides, do colesterol e da relação LDL/VLDL e baixas concentrações de HDL circulantes, coincidindo com a máxima redução da atividade da PON1 (FARID et al., 2009). Estas alterações metabólicas induzidas por ingestão de álcool ou por infecção por *S. stercoralis* podem ser modificadas quando coexiste a associação entre infecção parasitária e alcoolismo. A maioria dos pacientes alcoolistas, que não estão com imunossupressão, apresenta uma produção elevada de citocinas pró-inflamatórias (VICENTE-GUTIÉRREZ et al., 1991; DE WIT et al., 2010) e frente à infecção por *S.*

stercoralis, que tem como principal mecanismo de defesa as células Th2, provavelmente ocorre uma resposta imunorregulatória que leva ao agravamento ou resolução da infecção e também a possível modulação da atividade da paraoxonase e modificação do perfil lipídico, entretanto, este tema ainda carece de investigação.

Um diagnóstico confiável da estrogiloidíase é particularmente importante para os pacientes de áreas endêmicas, principalmente nos grupos de maior risco de desenvolver a estrogiloidíase grave. A pesquisa das larvas nas fezes, utilizando o método de Baermann-Moraes ainda, é o método mais utilizado para o diagnóstico da infecção. No entanto, a liberação das larvas de maneira intermitente torna este método pouco sensível (DE KAMINSKY, 1993). Alguns estudos têm demonstrado que o cultivo em placas de agar é o método parasitológico mais eficaz para detecção das larvas do *S. stercoralis* em amostras fecais (ARAKAKI et al., 1990; KOGA et al., 1991; KOGA; KASUYA; OHTOMO, 1992; INÊS et al., 2011). Porém, este também depende da liberação das larvas, o que nem sempre coincide com a realização dos exames (JONGWUTIWES et al., 1999). A utilização de testes sorológicos pode ser uma alternativa, principalmente para o diagnóstico preventivo da estrogiloidíase disseminada. No entanto, os métodos imunológicos têm sido pouco utilizados devido às dificuldades na produção e padronização de um antígeno capaz de fornecer boa reprodutibilidade dos ensaios, além da presença de reações falso-positivas (VAN DOORN et al., 2007).

Para elevar a eficácia do diagnóstico imunológico das parasitoses, têm-se utilizado antígenos solúveis excretados/ secretados dos parasitos (ALCÂNTARA-NEVES et al., 2008; DEMERDASH et al., 2011; SYKES; MCCARTHY, 2011; VARATHARAJALU et al., 2011). Varatharajalu e colaboradores (2011) demonstraram elevação da sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos quando estes antígenos foram utilizados. Estas macromoléculas parecem ter propriedades únicas, apresentando epitopos específicos diferentes daqueles encontrados nos extratos totais, podendo conferir alta especificidade para o diagnóstico da estrogiloidíase. Uma vantagem de uso destas macromoléculas liberadas espontaneamente no meio de cultura decorre do fato de serem obtidas facilmente, sem necessidade de técnicas automatizadas. Considerando a relativa escassez de estudos envolvendo proteínas provenientes de antígenos secretadas /excretadas e de antígenos brutos de *Strongyloides*, o presente trabalho visa contribuir com a caracterização proteoma e secretoma de *Strongyloides stercoralis* e *Strongyloides venezuelensis* para posteriores testes de diagnóstico e/ou estudo de imunomodulação.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O PARASITO

O Strongyloides stercoralis é o principal agente etiológico da estrogiloidíase humana. O ciclo vital inicia-se quando as larvas filarióides (L3), em contato com a pele ou mucosa, após deglutição de alimentos contaminados, secretam metaloproteases que auxiliam na penetração e na migração das larvas pelos tecidos, atingindo os pequenos vasos, sendo levadas pela circulação venosa até o pulmão. Ao ganhar a circulação sistêmica, as larvas chegam até os capilares alveolares, adentram os alvéolos, glote, bronquíolos, onde os movimentos do epitélio ciliado promovem seu transporte passivo junto com as secreções brônquicas, até a traqueia e a laringe (NEVES et al., 2011). Durante essa migração, ocorre uma muda para o estágio L4. Posteriormente, são deglutidas e atingem o trato gastrointestinal alojando-se na mucosa intestinal, particularmente no duodeno, mergulhadas nas glândulas de Lieberkuhn e na porção superior do jejuno, onde se transformam em fêmeas partenogênicas e iniciam a oviposição dando origem às larvas rabditóides (CONCHA; HARRINGTON; ROGERS, 2005; BENINCASA et al., 2007). Vale ressaltar, que três a quatro semanas após a penetração das formas infectantes, o hospedeiro começa a eliminar as larvas (CARVALHO FILHO, 1978; SUDRÉ et al., 2006). A maioria das larvas rabditóides nos estágios, L1 e L2, são eliminadas nas fezes e algumas delas sofrem uma segunda ecdise antes de serem expelidas, ou seja, tornam-se filarióides infectantes, ainda no intestino grosso do hospedeiro penetram na mucosa do cólon e reiniciam o ciclo. As larvas rabditóides eliminadas nas fezes podem evoluir para larvas infectantes (filarióides) no solo ou transformar-se em vermes machos ou fêmeas de vida livre (REY, 2001; BENINCASA et al., 2007). A ocorrência dos dois ciclos evolutivos pode ser explicada devido à constituição genética das fêmeas partenogênicas, que são triplóides (3n) e produzem simultaneamente três tipos de ovos, que dão origem a três tipos de larvas rabditóides, que de acordo com sua constituição cromossômica podem originar machos (1 n) ou fêmeas (2n) de vida livre, ou larvas filarióides infectantes (3n) (SHIWAKU et al., 1988; NEVES et al., 2011).

Vários são os mecanismos de transmissão da estrogiloidíase, sendo que o mais comum é a heteroinfecção, em que ocorre penetração das larvas filarióides pela pele dos pés, mãos, região interdigital e nádegas, atingindo a derme, circulação linfática e sanguínea. Pode ocorrer também a infecção através da ingestão de água e alimentos contaminados com as

larvas filarióides. A autoinfecção é outra forma de transmissão, podendo ser externa (decorrente da transformação de larvas rabditóides em filarióides infectantes, na região anal e perianal seguido de penetração na mucosa retal, com invasão da rede venosa e ciclo pulmonar) ou interna, quando as condições locais do intestino propiciam a evolução do parasito na luz do intestino com invasão direta das larvas pela mucosa (BRASITUS et al., 1980; CHACÍN BONILLA, 1991). A autoinfecção é a principal responsável pela manutenção da doença, levando ao desenvolvimento das formas graves, como os casos de hiperinfecção e da estrogiloidíase disseminada (GENTA, 1992; LEMOS et al., 2003). As características morfológicas e morfométricas das formas parasitárias do *S. stercoralis*, são padrões importantes para definição do diagnóstico. Os ovos apresentam uma casca fina, medem de 50-58 µm de comprimento por 30-34 µm de largura e em seu interior são encontradas as larvas de primeiro estágio (larvas rabditóides). Como as larvas eclodem muito rapidamente, é muito difícil encontrar ovos nas fezes de um indivíduo parasitado (MORAES, 1948; GROVE, 1995). As larvas rabditóides, medem aproximadamente de $385,01 \pm 50,32$ µm de comprimento por $21,12 \pm 4,31$ µm de largura. O esôfago rabditóide, estrutura que dá nome a larva, é dividido em três partes: corpo, istmo e bulbo e ocupa 25 % do comprimento total do corpo. Apresenta vestíbulo bucal curto e o primórdio genital evidente e extremidade posterior (cauda) que termina abruptamente (TEIXEIRA; SAMPAIO, 1997; CIMERMAN; CIMERMAN, 2005). As larvas filarióides (L3) são originadas da diferenciação das larvas do segundo estágio. Têm em média $505,53 \pm 35,82$ µm de comprimento por $15,52 \pm 2,78$ µm de largura. São larvas mais finas e compridas do que as larvas rabditóides (L1). O esôfago é retilíneo e ocupa cerca de 40 a 45% do tamanho da larva. A cauda apresenta a terminação bífida, conhecida como cauda entalhada (CIMERMAN; CIMERMAN, 2005; DOS SANTOS et al., 2010; TEIXEIRA et al., 2010).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

As parasitoses são causas relevantes de agravo à saúde em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, principalmente onde as condições sócio-econômicas e culturais permitem a manutenção e disseminação dos parasitos (LUDWIG et al., 1999; DE CARLI, 2001). A estrogiloidíase é uma doença parasitária, causada pelo nematoide intestinal *Strongyloides stercoralis*, com distribuição mundial heterogênea, sendo a prevalência relativamente comum em regiões tropicais e subtropicais (KOBAYASHI et al., 1995; SATO et al., 1995). Nos trópicos, a doença acomete principalmente as crianças, pelo frequente contato

com solos contaminados (GROVE, 1995), enquanto que em países de clima temperado a infecção prevalece em trabalhadores do campo (RONAN et al., 1989). Em um estudo realizado na Espanha com 250 trabalhadores rurais, a prevalência encontrada foi de 12,4 % (ABRESCIA et al., 2009); No Brasil, existem vários estudos avaliando a prevalência da estrogiloidíase, que podem sofrer variações de acordo com as diferentes regiões, populações e métodos utilizados no diagnóstico parasitológico (DE PAULA et al., 2000; MINÉ, 2009). Em Concórdia, Santa Catarina, no período de 2000 a 2002, a análise de 9024 amostras de fezes demonstrou uma frequência variando de 17,6% a 28,3% (MARQUES et al., 2005). No Amazonas, alguns estudos mostram uma prevalência de 6,25% em crianças com idade de 6 a 10 anos e de 9% em uma população ribeirinha de idosos (TAVARES, 2000; HURTADO-GUERRERO; ALENCAR; HURTADO-GUERRERO, 2005). Em Uberlândia, MG, um estudo com crianças menores de sete anos demonstrou 13% de infecção, sendo que a maioria dos casos (71,8%) foi confirmada somente após análise da segunda e terceira amostra (MACHADO; COSTA-CRUZ, 1998). Em São José da Bela Vista, SP, houve ocorrência de 8,3% em trabalhadores rurais (TAVARES DIAS; GRANDINI, 1999). Na Bahia, a prevalência do *S. stercoralis* em pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde foi de 4,6%, sendo 7,7 vezes maior do que a dos pacientes atendidos pelo sistema privado, que foi de 0,6% (SANTOS; SANTOS; SOARES, 2008). Nos últimos anos a associação entre o *S. stercoralis*, doenças virais ou outras morbidades que deprimem o sistema imune tem se tornado bastante frequente. Pacientes portadores de HIV apresentam uma variação da prevalência de 2,5 a 21,9% (CIMERMAN et al., 2002, 2006; DA SILVA et al., 2005). Em São Paulo, a frequência de *Strongyloides stercoralis* em pacientes portadores de HTLV-1 foi de 12%. Na Bahia, um estudo realizado com pacientes portadores HTLV-1, atendidos no ambulatório do Hospital Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, demonstrou uma prevalência de 15,7% (CHIEFFI et al., 2000; CARVALHO; PORTO, 2004). Em pacientes em uso de corticóides e com doenças neoplásicas a prevalência atinge de 0,84% a 9,1%, dependendo do grau de exposição e outros fatores que favorecem a infecção (GRAEFF-TEIXEIRA et al., 1997; BITTENCOURT et al., 2001; CHEBLI et al., 2006; MACHADO et al., 2008). Em pacientes alcoolistas principalmente cirróticos, a infecção pelo *S. stercoralis* é bastante elevada, podendo sofrer variações de 40 a 44% (GABURRI et al., 1996; OLIVEIRA et al., 2002). Em Salvador, BA, a frequência de *Strongyloides stercoralis* foi de 23% em pacientes alcoolistas internados no Centro de Acolhimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA), Salvador, Bahia (SILVA, 2014).

2.3. PATOGENIA

Os pacientes infectados com o *S. stercoralis* geralmente apresentam as formas aguda e crônica da doença, sendo que a maioria desenvolve a forma crônica, que cursa de maneira assintomática ou oligossintomática. Na forma aguda, as manifestações clínicas são decorrentes da penetração das larvas filarióides infectantes na pele e da sua migração pelos tecidos, auxiliadas pela ação das metaloproteases, que atuam como um importante fator de virulência (CONCHA; HARRINGTON; ROGERS, 2005; MARUYAMA et al., 2006). Dentre as manifestações dermatológicas mais frequentes podem ser observadas prurido, urticária e erupção eritemato-papulosa na região inferior do tronco, coxas e nádegas, conhecida como *larva currens* (DEVAULT et al., 1990; GORDON et al., 1994; KÁROLYI; ERÖS; KRISTON, 1999). Além disso, outras manifestações como febre, tosse não produtiva, artralgia e cefaléia, podem ocorrer (PORTO et al., 2002). A forma crônica da estrogiloidíase pode variar desde a forma leve, moderada ou grave. A forma leve, geralmente é assintomática, enquanto a moderada e grave, apresentam manifestações gastrointestinais, como dor abdominal, vômitos intermitentes, anorexia, diarreia e constipação intestinal (BRASITUS et al., 1980; RONAN et al., 1989; CONCHA; HARRINGTON; ROGERS, 2005; VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006). Estas manifestações começam cerca de duas semanas após a infecção e três ou quatro semanas depois as larvas são encontradas nas fezes (CARVALHO FILHO, 1978). O intenso parasitismo intestinal pode causar lesões mecânicas, com espessamento da parede intestinal, secundária à resposta inflamatória, podendo causar atrofia, ulcerações e conseqüentemente má absorção e diarreia. Este quadro pode evoluir para enteropatia perdedora de proteína, hipocalemia e outros distúrbios hidroeletrólíticos (HO et al., 1997; CHU; CHIOU, 2006; ZHENG et al., 2007). A auto-infecção interna pode levar ao desenvolvimento de quadros graves como a hiperinfecção e disseminação da doença. Isso ocorre devido à evolução das larvas rabditóides para larvas filarióides infectantes, ainda na luz intestinal. Desta forma, vários órgãos como os pulmões, o fígado, o coração, o apêndice e o sistema nervoso central (SNC) podem ser invadidos pelo parasito, agravando o quadro clínico e levando muitos pacientes à morte (ERICSSON et al., 2001; KEISER; NUTMAN, 2004; VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006). Em torno de 15% a 80% dos pacientes com hiperinfecção por *S. stercoralis* e disseminação do parasito vão a óbito, provavelmente associado ao diagnóstico tardio (LAM et al., 2006; VADLAMUDI; CHI; KRISHNASWAMY, 2006). Na auto-infecção as larvas estão confinadas nos órgãos geralmente envolvidos no ciclo pulmonar (ou seja, trato gastrointestinal, peritônio e pulmões),

embora a septicemia causada por bactérias entéricas possa ocorrer, uma vez que as larvas filarióides transportam bactérias intestinais para a circulação, através das ulcerações intestinais. Quando ocorre um desequilíbrio na relação parasito-hospedeiro, o que geralmente acontece em pacientes imunocomprometidos, os pacientes podem desenvolver um quadro de hiperinfecção, observando-se um número aumentado de larvas nas fezes e / ou escarro, com presença de larvas filarióides (HUSNI et al., 1996; DE BONA; BASSO, 2008; TEIXEIRA et al., 2010; SOUZA et al., 2014). Os pacientes apresentam sintomas que podem variar da forma aguda a insidiosa, acompanhada de fadiga, mal estar, fraqueza e dores no corpo (ERICSSON et al., 2001; THOMAS; COSTELLO, 1998; VANDEBOSCH et al., 2008; WURTZ et al., 1994). Possivelmente, a ocorrência destes sintomas se deve ao hematofagismo do parasito, as úlceras hemorrágicas e a inflamação da mucosa intestinal.

A infecção disseminada é o termo usado para se referir a migração das larvas para outros órgãos, além daqueles do alcance do ciclo pulmonar, e implica em uma maior gravidade da doença. No entanto, muitos casos de hiperinfecção, mesmo não sendo detectadas larvas fora da via pulmonar, podem ser fatais (GENTA, 1989; LIN; KESSIMIAN; BENDITT, 1995; LAI et al., 2002). Na infecção disseminada, as manifestações clínicas variam a depender dos órgãos acometidos. Geralmente os sintomas respiratórios estão presentes e se manifestam como tosse, sibilos, rouquidão, dor torácica, hemoptise, palpitação atrial, fibrilação, dispneia até colapso respiratório. Também são relatados casos de esofagite, gastrite, duodenite, jejunitis, colite, além de colite pseudomembranosa e septicemia bacteriana (ERICSSON et al., 2001; KEISER; NUTMAN, 2004; SUAREZ; SÁNCHEZ, 2006).

Em infecções humanas, as células do tipo Th2, os anticorpos da classe IgE, IgA e IgG4 contribuem para resolução da infecção pelo *S. stercoralis* (ATKINS et al., 1999). A IgE se liga aos receptores das células efetoras, especialmente aos mastócitos e aos basófilos consequentemente induzem a degranulação e liberação de mediadores da inflamação, com expulsão e morte do helminto. Os anticorpos da classe IgA reduzem a fecundidade do verme e a viabilidade de ovos, diminuindo a reprodução das larvas (ATKINS et al., 1999). Por sua vez, a interleucina 4 (IL-4) modula a produção de classes de imunoglobulinas pelas células B ativadas, resultando na maior liberação de IgE e IgG4. Além disso, a IL-4 e a IL-13 estimulam a produção do fluido intestinal, contribuindo também para eliminação do parasito. Por outro lado, IgG4 bloqueia a ligação da IgE na superfície dos mastócitos e dos basófilos, modulando a resposta efetora da IgE (ATKINS et al., 1999; MOTA-FERREIRA et al., 2009). Nos casos

de co-infecção pelo *S. stercoralis* e o vírus HTLV-1, ocorre um decréscimo da secreção das citocinas IL-4, IL-5, IL-13 e da IgE específica. Com a persistência da infecção pelo HTLV-1, uma elevada expressão do IFN- γ e das citocinas produzidas pelas células do tipo T regulatórias (Treg), como o fator de necrose tumoral (TGF beta) e da IL-10, modulam negativamente a resposta Th2, favorecendo a susceptibilidade à infecção pelo *S. stercoralis* e possível disseminação da doença (PORTO et al., 2001, 2002; CARVALHO; PORTO, 2004; KEISER; NUTMAN, 2004; BELKAID, 2007). Na década de 80, a infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) associada à hiperinfecção pelo *S. stercoralis* era considerada uma doença oportunista (WHO, 1986). Atualmente, muitos trabalhos demonstram que a susceptibilidade à infecção destes pacientes não difere de outros grupos estudados (FEITOSA et al., 2001; KEISER; NUTMAN, 2004). Na infecção pelo HIV, observa-se uma progressiva alteração do sistema imunológico, com destruição das células TCD4+, pelo efeito citopático do vírus, ou ainda, pela citotoxicidade mediada pela célula TCD8+. Desta forma, a diminuição quantitativa do número e a alteração da função das células TCD4+ levam a uma redução da produção das citocinas do tipo Th1, como a IL-2, IFN- γ e TNF (LESSNAU; CAN; TALAVERA, 1993; MACHADO et al., 2004). A maioria dos casos de hiperinfecção associada à infecção pelo HIV ocorre em pacientes que receberam previamente esteroides, seja como tratamento adjuvante para pneumonia por *Pneumocystis carinii* (LUCAS, 1990; CIRIONI et al., 1996) ou como parte de um esquema quimioterápico para linfoma não-Hodgkin (DUTCHER et al., 1990). A infecção pelo *S. stercoralis* em pacientes alcoolistas pode levar a um quadro de hiperinfecção, possivelmente pelo efeito do etanol no hospedeiro (LÁSZLÓ et al., 2001; CHOUDHRY; LI; CHAUDRY, 2006; TEIXEIRA et al., 2010).

2.4. ALCOOLISMO E ESTRONGILOIDÍASE

O alcoolismo é um problema que afeta bilhões de pessoas em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2004), estima-se que dois bilhões de pessoas consomem álcool e 76,3 milhões apresentam os efeitos nocivos pelo seu uso, o que representa um sério problema de saúde pública. No Brasil, segundo o centro brasileiro de informações sobre drogas psicotrópicas, o consumo de maneira a causar dependência atinge 9,4% nas principais cidades brasileiras (GALDURÓZ; CAETANO, 2004), sendo a principal causa de mais de 10 % de toda a morbidade e mortalidade no país (MELONI; LARANJEIRA, 2004). A

patogenia do alcoolismo é complexa, traz diversas alterações orgânicas que estão relacionadas ao uso crônico do álcool; como o efeito hiperglicemiante, devido à resistência à insulina (ROSENGREN; WILHELMSSEN; WEDEL, 1988; HOLBROOK; BARRETT-CONNOR; WINGARD, 1990; DE LA MONTE; DERDAK; WANDS, 2012), alterações no metabolismo lipídico (SOZIO; CRABB, 2008) e da atividade da paraoxonase (VAN DER GAAG et al., 1999), além das anormalidades hepáticas que variam de moderadas a muito graves. O alcoolismo leva a estimulação do eixo hipotálamo-pituitária adrenal (HPA) produzindo níveis excessivos de cortisol. Este hormônio da família dos esteroides, produzido pelas glândulas suprarrenais, possui função catabólica no metabolismo de lipídeos, das proteínas e carboidratos. Além de participar dos mecanismos inflamatórios, o cortisol é essencial para o funcionamento do organismo e atua nos receptores de glicocorticoides, presente em quase todos os tipos de células (HILGERT, 2004; JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004; CLOW et al., 2010). Porém, em elevadas concentrações, o cortisol produz alterações metabólicas, hematológicas e da resposta imune (JERRELLS et al., 1990; GARVY et al., 1993; GOTTESFELD; ULLRICH, 1995; PRUETT, 2001). Existem evidências oriundas de estudos *in vitro* que demonstram que o cortisol, na presença de insulina, estimula a ação da lipoproteína lipase (LPL) no tecido adiposo humano, promovendo a elevação da concentração de ácidos graxos livres (AGL) circulantes (OTTOSSON et al., 1994). Vários estudos mostram o papel do sistema endócrino na regulação do metabolismo lipídico, principalmente aqueles relacionados à síndrome de Cushing, onde é possível verificar hiperlipidemia (hipertrigliceridemia) em função da exposição prolongada a concentrações excessivas de cortisol (KEULEN; VOORS-PETTE; DE BRUIN, 2001; ANAGNOSTIS et al., 2009). Atualmente sabe-se que a hipertrigliceridemia prejudica a ação da lipoproteína de alta densidade (HDL) por ação direta da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) que enriquece a HDL com TG tornando-a alvo da lipase hepática (LH) (LIMA; COUTO, 2006; VIEIRA et al., 2011; SANTOS et al., 2012), agindo assim diretamente no transporte reverso do colesterol e elevando o risco cardiovascular. Embora o consumo regular de álcool eleve significativamente as concentrações de colesterol da HDL (HDL-C), Apo AI e AII (SILVA et al., 2000), não modifica a taxa fracional de remoção de colesterol (TFR) entre as lipoproteínas, e também não altera o tamanho de partícula de HDL. Por outro lado, Park e colaboradores (2012) corroboram os achados benéficos do consumo regular do álcool, mas não mostram os efeitos do uso abusivo do mesmo (PARK; KIM, 2012). Um possível mecanismo de redução da atividade da PON1 pode estar relacionado com a elevação das citocinas proinflamatórias regulando a atividade da PON1 circulante, através da sua supressão

da produção hepática (FEINGOLD et al., 1998). Sua atividade previne a formação de LDL oxidada, inativa fosfolipídios oxidados e possui efeito anti-inflamatório sobre macrófago (MACKNESS; MACKNESS, 2010). O uso excessivo de álcool também tem efeito deletério na resposta imune, altera tanto a imunidade humoral como a celular, resultando em um estado de imunossupressão e conseqüentemente maior suscetibilidade às infecções por vários patógenos, além disso o álcool também estimula a produção de cortisol endógeno e pela sua similaridade com a ecdisona, hormônio produzido pela fêmea do *S. stercoralis*, favorece a transformação das larvas rabditoides em filarioides infectantes, possivelmente induzindo a autoinfecção e conseqüentemente a hiperinfecção (GENTA, 1992; KOTHARY; MUSKIE; MATHUR, 1999; REY, 2001). Embora vários tipos de células que são afetadas pelo álcool, incluindo neutrófilos, monócitos, macrófagos, o efeito nos linfócitos T é o maior fator que contribui para a imunossupressão (GLASSMAN; BENNETT; RANDALL, 1985; BAGASRA et al., 1987). A interleucina-2 (IL-2) uma citocina que tem papel crucial no crescimento e diferenciação das células T efectoras (BACHMANN; OXENIUS, 2007; MALEK et al., 2008), tem sua produção suprimida em pacientes alcoolistas, resultando em baixos níveis circulantes (VICENTE-GUTIÉRREZ et al., 1991). Geralmente a expressão das citocinas pro-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1) estão alteradas. Na ingestão crônica de álcool, os metabólitos de corticosteroides estimulam a produção de IL-18, também uma citocina pro-inflamatória, responsável pela ativação de neutrófilos, quimiocinas e moléculas de adesão, que contribui para o aumento da permeabilidade, infiltrado celular e dano tecidual (LI et al., 2006).

No alcoolismo crônico, associado a alterações hepáticas, o número de linfócitos está aumentado e o tipo de infiltrado celular determina a natureza da inflamação. Existe uma predominância de citocinas produzidas pelas células T CD4⁺ do tipo 1 (Th1), caracterizada pela elevação de TNF e INF- γ (TIEGS, 2007). A produção de TNF não regulada pela baixa produção de IL-10 permite os efeitos nocivos quando o TNF é produzido em excessivas concentrações (LE MOINE et al., 1995). De Wit et al. (2010) demonstram uma elevação dos níveis de IL-10 e níveis normais de citocinas pro-inflamatórias circulantes em pacientes com desordens alcoólicas com elevados níveis de cortisol, possivelmente, estas diferenças estão relacionadas aos diferentes estados de gravidade dos pacientes.

O álcool altera a morfologia das vilosidades intestinais e pode interferir na permeabilidade e na motilidade intestinal, favorecendo a permanência do bolo fecal e a transformação das larvas rabditoides em filarioides, elevando o risco de autoinfecção pelo *S. stercoralis* (WEGENER et al., 1991; ADDOLORATO et al., 1997).

Na infecção por *S. stercoralis*, predomina a resposta imunológica controlada por linfócitos T CD4⁺ do tipo 2 (Th2), que secretam principalmente as interleucinas IL-4, IL-5, IL-9, e IL-13 (MOSMANN; COFFMAN, 1989) essenciais na prevenção e controle da estrogiloidíase. Os pacientes apresentam eosinofilia, elevação dos níveis séricos de IgE, IgG1, IgG4 e de mastócitos (ALLEN; MAIZELS, 1996; FINKELMAN et al., 1997). Uma resposta Th1 não controlada pelas células do tipo T regulatórias (Treg), com produção de TGF- β e da IL-10, induz a supressão da resposta Th2 favorecendo a permanência da infecção pelo *S. stercoralis*, o que ocorre geralmente em pacientes coinfectados com *S. stercoralis* com HTLV (PORTO et al., 2001, 2002; CARVALHO; PORTO, 2004; KEISER; NUTMAN, 2004; MAIZELS; BALIC, 2004; BELKAID, 2007). Pacientes alcoolistas, numa fase em que a imunossupressão ainda não atingiu o organismo, apresenta uma produção elevada de citocinas pró- inflamatórias e esta elevação frente à infecção por *S. stercoralis*, que tem como principal mecanismo de defesa as células Th2, provavelmente contribuem para agravar a estrogiloidíase. No entanto, o resultado deste balanço imunorregulatório demanda de investigação, principalmente porque a infecção por *S. stercoralis* e uso abusivo de álcool é comum entre as populações mais carentes no Brasil e até o momento não existem estudos voltados para responder estas questões.

2.5. PERFIL LIPÍDICO NAS INFECÇÕES PARASITÁRIAS

Vários estudos têm demonstrado alterações do perfil lipídico nas doenças infecciosas e parasitárias: Na síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), os níveis de triglicerídeos séricos estão elevados, enquanto os da lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuídos (FERNÁNDEZ-MIRANDA et al., 1998; FESSEL; FOLLANSBEE; REGO, 2002); Na esquistossomose mansônica a concentração plasmática de colesterol total encontra-se diminuída, bem como os níveis de triglicerídeos (RAMOS et al., 2004); Na leishmaniose canina, elevadas concentrações de triglicerídeos e baixos níveis de HDL foram encontrados em soros de cães infectados com *L.infantum/L. chagasi* (NIETO et al., 1992); Em pacientes com Leishmaniose Visceral Americana (LVA), os níveis de triglicerídeos elevados e os níveis de colesterol total, principalmente da fração de HDL estão reduzidos (BEKAERT et al., 1989; LIBEROPOULOS et al., 2002).

Soares e colaboradores (2010) demonstraram que os níveis de HDL nos pacientes com

leishmaniose visceral é aproximadamente 6 vezes menor que nos indivíduos aparentemente saudáveis. Pacientes infectados com *Plasmodium* apresentam na fase aguda redução dos níveis de HDL e LDL e um aumento moderado dos níveis de triglicérides (NILSSON-EHLE; NILSSON-EHLE, 1990). Em áreas endêmicas para a malária, os níveis de colesterol, triglicérides, HDLc e LDLc foram reduzidos em crianças infectadas com *P. falciparum* (BAPTISTA et al., 1996).

Estudo experimental com ratos infectados com o nematódeo *Nippostrongylus brasiliensis* demonstrou uma elevação dos níveis de triglicérides e do colesterol e da relação LDL/VLDL, como também baixas concentrações de HDL circulantes, coincidindo com a máxima redução da atividade da paraoxonase -1 (PON1) (FARID et al., 2010).

Na infecção humana com ancilostomídeos, *S. stercoralis*, *Trichuris trichiura* foi demonstrado que os níveis de lipídios séricos estavam diminuídos, observando-se uma correlação inversa entre a excreção de ovos e os níveis de HDL (WIEDERMANN et al., 1991; BANSAL; BHATTI; SEHGAL, 2005).

Vários mecanismos têm sido atribuídos à alteração do perfil lipídico nas doenças parasitárias, como acúmulo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos que pode ser resultante da deficiência da atividade das enzimas hepáticas como a lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT) e lipoproteína lípase (LPL). A LCAT, sintetizada pelos hepatócitos, atua catalisando a esterificação do colesterol na superfície da HDL, promovendo o efluxo de colesterol dos tecidos periféricos (JONAS, 2000). Deficiências nos níveis desta enzima podem levar ao acúmulo de colesterol e ésteres de colesterol nos tecidos, além de causar alterações de ordem estrutural e funcional nas lipoproteínas (LISCUM; MUNN, 1999; JONAS, 2000). Um dos ativadores da LCAT é a apolipoproteína A, principal componente da HDL, sintetizada no fígado e intestino. Os pacientes parasitados, com alterações hepáticas, possuem níveis muito baixos da apolipoproteína A e, possivelmente, ocorre a inatividade da LCAT. Como também, a irritação inflamatória tóxica do intestino pela presença de helmintos pode alterar este mesmo mecanismo, diminuindo a produção de HDL (WIEDERMANN et al., 1991). Outra possível causa desta desordem está relacionada à redução da LPL (BEISIEGEL, 1996). Um desequilíbrio nesta enzima promove o acúmulo dos níveis de quilomícrons e VLDL, devido à redução do catabolismo das mesmas (NEUGER et al., 2001). As concentrações plasmáticas de HDL variam inversamente com as concentrações de triglicérides e diretamente com a atividade da LPL. Em 1980, Rouzer C. A and Cerami realizaram estudos em ratos infectados

com *Trypanosoma brucei* e demonstraram que o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos estava relacionado a diminuição ou falta da atividade destas enzimas (ROUZER; CERAMI, 1980). Além disso, a inibição da síntese da apolipoproteína A está relacionada com a elevação de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-6, que pode estimular processos inflamatórios (VOLP et al., 2008; ZEMEL et al., 2010).

Considerando os indivíduos alcoolistas, onde a elevação do cortisol endógeno leva a mudanças do metabolismo lipídico, estes fatores associados devem ser observados em pacientes infectados com *S.stercoralis* visando prevenir complicações graves nos mesmos.

2.6. PARAOXONASE

Compreender a correlação entre a infecção, inflamação e estresse oxidativo em várias doenças, incluindo aterosclerose, despertou o interesse de muitos pesquisadores quando surgiram evidências de que a enzima paraoxonase possuía capacidade de proteger a lipoproteína de baixa densidade (LDL) contra modificações oxidativas, bem como poderia reduzir a formação de células espumosas pelos macrófagos e prevenir o desenvolvimento da aterosclerose (FUHRMAN; PARTOUSH; AVIRAM, 2004). Os mecanismos envolvidos são estritamente regulados e interconectados a fim de manter a homeostase oxidativa nas células e tecidos.

Nos humanos, os genes da PON compartilham 79 a 90% e 81 a 91% de similaridade em aminoácidos e em nucleotídeos, respectivamente (PRIMO-PARMO et al., 1996; BORIGHT et al., 1998; MACKNESS; MACKNESS; DURRINGTON, 2002) e acredita-se que as identidades entre eles são devido a derivação de um precursor evolucionário comum (SORENSEN et al., 1995; PRIMO-PARMO et al., 1996). As PONs têm diferentes distribuições em células e tecidos, bem como diferentes mecanismos reguladores, sugerindo, distintos papéis fisiológicos para cada uma delas. A PON1 é o membro mais estudado da família e grande parte da compreensão das enzimas PON é derivada principalmente de estudos com essa isoforma (SORENSEN et al., 1995; PRIMO-PARMO et al., 1996).

A atividade da enzima PON1 está presente no soro, em eritrócitos e em outras células. O tecido hepático, além de concentrar parte desta atividade, representa a fonte primária da enzima encontrada no plasma (MACKNESS, 1989; COSTA et al., 2003; DRAGANOV et al., 2005).

A PON tem a capacidade de hidrolisar paraoxon por isso é empregado o termo

atividade da PON1. A PON1 circula na corrente sanguínea e encontra-se ligada à lipoproteína de alta densidade (HDL), através de sua região N-terminal hidrófoba (LA DU, 1996; FUHRMAN; VOLKOVA; AVIRAM, 2005; GUPTA; GILL; SINGH, 2009). Na parede da artéria, a PON1 inibe a oxidação de LDL prevenindo que a sua oxidação (LDL-ox) induza o aumento da produção de proteína 1 quimioatrativa de monócitos (MCP-1) pelas células endoteliais (WATSON et al., 1995; MACKNESS et al., 2004). A LDL-ox favorece a formação de células espumosas que leva ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas (STEINBERG et al., 1989; WITZTUM; STEINBERG, 1991; AVIRAM, 1993). Ratos "Knockout" para PON, submetido a uma dieta aterogênica, desenvolvem aterosclerose, pois as moléculas de HDL não impedem a oxidação de LDL, demonstrando neste caso a não funcionalidade do HDL em relação ao seu potencial antioxidante e anti-inflamatório (SHIH et al., 1998).

A PON1 também aumenta o efluxo de colesterol e inibe a biossíntese de colesterol dos macrófagos (ROZENBERG; SHIH; AVIRAM, 2003). A localização especial de PON1 no complexo de HDL levou à especulação de que essa enzima também desempenha um papel fisiológico no metabolismo lipídico, confirmada pela capacidade de PON1 hidrolisar peróxidos lipídicos, os quais evitam a formação de células espumosas (MACKNESS; ARROL; DURRINGTON, 1991). No entanto, Deakin e colaboradores 2011, demonstraram que PON1 não é um componente fixo da HDL e pode exercer a sua função fora deste ambiente, uma vez que esta pode ser transferida da HDL para a face externa da membrana plasmática de células em uma forma enzimaticamente ativa conferindo proteção contra o estresse oxidativo (DEAKIN et al., 2011).

Na resposta contra a infecção parasitária, o estresse oxidativo constitui um fator importante na ativação da resposta imune (DOWLING; SIMMONS, 2009) e pode ocorrer através das três formas: (1) liberados por células que usam seus efeitos citotóxicos para matar o patógeno; (2) ou os oxidantes são subprodutos do consumo de oxigênio e o aumento da atividade metabólica durante uma resposta imunitária pode contribuir para a geração de oxidantes tóxicos adicionais; (3) Ou ainda, os parasitos podem ser diretamente responsáveis pela liberação de oxidantes através da degradação de produtos de seu próprio metabolismo. Embora útil, na resposta imune protetora, oxidantes tóxicos têm um efeito potencialmente negativo por danificar tecidos e/ou obstruir a função do hospedeiro (VAN DE CROMMENACKER et al., 2012).

Farid e colaboradores (2008; 2009) mostraram que a infecção por *Nippostrongylus brasiliensis*, um nematóide gastrointestinal que infecta ratos e possui um ciclo de vida

semelhante aos patógenos humanos *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* (HARCUS et al., 2004), reduz a atividade de PON1 sérica em ratos machos. Outro estudo realizado pelo mesmo grupo mostrou que a infecção com *N. brasiliensis* em ratos alimentados com uma dieta de alto teor de gordura levou a redução atividade PON1 e um perfil lipídico aterogênico (FARID et al., 2010). Os ratos infectados tiveram uma expressão da PON1 hepática reduzida, o que é estreitamente correlacionada com a sua atividade (MACKNESS et al., 1996; FEINGOLD et al., 1998; THOMAS-MOYÀ et al., 2007).

O RNAm da PON1 hepática é regulado negativamente durante a infecção por *N. brasiliensis* em ratos e esta regulação negativa leva a indução de citocinas pró-inflamatórias. Estes resultados são consistentes com a observação de um aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF) no dia 9 após a infecção com *N. brasiliensis* (FARID et al., 2008). Como também foi observado um aumento dos níveis de parâmetros de stress oxidativo (FARID et al., 2010) como resultado de danos contra o parasito através de uma reação de defesa inespecífica pelo hospedeiro (CHIUMIENTO; BRUSCHI, 2009). Estes resultados são reforçados pela produção de radicais livres e macromoléculas oxidativamente danificadas inativando a PON1 (AVIRAM et al., 1999; MIDO et al., 2012).

Helmy, Mahmoud e Fahmy (2009), demonstraram em estudo com ratos infectados com *Schistosoma mansoni* que a atividade da paraoxonase foi significativamente menor nos ratos infectados do que nos controles.

Com relação a infecção por *S.stercoralis* e atividade de PON1 ainda não existe estudos que demonstrem quais ou qual o papel desta enzima na infecção e ou como pode interferir na resposta imune inflamatória.

2.7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da estrogiloidíase é presuntivo, conduzido pela suspeita clínica e epidemiológica, porém os sinais e sintomas são inespecíficos e podem ser confundidos com os de outras enteroparasitoses (NEVES et al., 2011). Atualmente, o diagnóstico parasitológico é realizado rotineiramente através da pesquisa das larvas em fezes, utilizando o método de Baermann-Moraes. No entanto, na maioria dos casos, a carga parasitária é baixa e a eliminação das larvas se faz de maneira intermitente, comprometendo a eficácia do diagnóstico (LIU; WELLER, 1993). Desta forma, para elevar a sensibilidade do exame parasitológico, várias amostras de fezes devem ser analisadas, em dias alternados, por mais de

um método de diagnóstico. Um diagnóstico mais eficaz da infecção por *S. stercoralis*, para os pacientes com a imunidade comprometida, pode evitar casos de hiperinfecção e infecção disseminada. Vários métodos parasitológicos são utilizados para este fim, como o de Baermann-Moraes (MORAES, 1948), os de concentração por sedimentação, a cultura em placa de ágar (ARAKAKI et al., 1988) e a cultura em papel de filtro (MARTÍN-RABADÁN et al., 1999). Entre os métodos utilizados para pesquisa de larvas o Baermann-Moraes é o mais utilizado, apesar de ser menos sensível do que a cultura em placas de ágar (CPA) que além da finalidade de diagnóstico pode ser utilizada no cultivo das larvas para a produção de antígenos, triagem de novos medicamentos *in vitro* e em cultivo de vermes adultos para estudos da organização do parasito (SUDRÉ et al., 2006; INÊS et al., 2011). Em todos os métodos citados, as larvas do *S. stercoralis* devem ser diferenciadas morfológicamente das larvas dos ancilostomídeos através das suas morfologias (VALLADA, 1993). Além dos métodos parasitológicos, os métodos sorológicos têm sido utilizados no auxílio ao diagnóstico e em estudos epidemiológicos (SATO; TAKARA; OTSURU, 1985; DE KAMINSKY, 1993; ERICSSON et al., 2001) e mais recentemente, o diagnóstico molecular tem sido aplicado para fins de pesquisas científicas (VERWEIJ et al., 2009). Os métodos imunológicos, utilizados para detecção de anticorpos presentes nos soros ou fluídos biológicos proporcionam boas indicações para o auxílio ao diagnóstico da estrogiloidíase (DE PAULA et al., 2000; REY, 2001; SUDRÉ et al., 2007). Destaca-se, também, o emprego em inquéritos epidemiológicos por apresentar elevada sensibilidade com relação aos métodos parasitológicos. Dentre os métodos sorológicos para detecção de anticorpos anti-*S. stercoralis*, o mais conveniente e utilizado é o ELISA (ensaio imunoenzimático) (VAN DOORN et al., 2007). No entanto, devido às dificuldades na produção e padronização de um antígeno com capacidade de reprodutibilidade dos ensaios, ainda tem uso limitado (DE PAULA et al., 2000). Outra limitação no emprego de ensaios é a presença de reatividade cruzada com outros helmintos (COSTA-CRUZ et al., 2003). Estas reações falso-positivas podem ser causadas por estrogiloidíase oculta, infecções passadas, devido à memória imunológica, ou pela presença de antígenos semelhantes entre os helmintos (VAN DOORN et al., 2007). Em locais onde a infecção é incomum a pesquisa de anticorpos revela resultados mais fidedignos. A realização do diagnóstico através da pesquisa de anticorpos da classe IgE diminui consideravelmente as reações cruzadas, porém, a sensibilidade do ELISA também decresce (COSTA-CRUZ et al., 2003). Além disso, na co-infecção do *Strongyloides stercoralis* com o HTLV-1, a pesquisa de IgE específica, na maioria dos pacientes, é negativa. A infecção pelo HTLV-1 suprime a IgE específica mudando o curso clínico da estrogiloidíase e interferindo no diagnóstico (PORTO

et al., 2001). A técnica de *Western blotting* pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico sorológico da estrogiloidíase em casos de testes sorológicos discordantes. Silva e colaboradores (2003) demonstraram que 80% dos soros de pacientes com estrogiloidíase reconhecem 11 antígenos imunodominantes, utilizando antígeno de *Strongyloides ratti*, capazes de definir o diagnóstico (SILVA et al., 2003). Atkins e colaboradores (1999) evidenciaram que o *Western blotting* pode diagnosticar casos de estrogiloidíase com ausência do parasito nas fezes, através da detecção de anticorpos da classe IgA específica. Por outro lado uma variabilidade de padrões de moléculas antigênicas, reconhecidas por soro de pacientes com *S. stercoralis* tem sido descrita na literatura. Por exemplo, Sato e colaboradores (1990) demonstraram quatro moléculas de pesos moleculares de 97, 66, 41 e 26 KDa. Ravi e colaboradores (2002), encontraram uma molécula imunodominante de 38 KDa. Sudré e colaboradores (2007) identificaram duas moléculas de 26 e 33 KDa. Como pode ser evidenciado, ainda não existe um consenso de padrões moleculares imunodominantes do *S. stercoralis* que possam ser usadas como referência no diagnóstico da estrogiloidíase. Outra alternativa de diagnóstico para *S. stercoralis* é a PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real que é mais sensível e específica que a PCR convencional para a detecção de *S. stercoralis* nas fezes humanas (DE PAULA et al., 2015) podendo facilitar o conhecimento da prevalência real da estrogiloidíase e elevar a sensibilidade do diagnóstico dos pacientes com baixa carga parasitária (VERWEIJ et al., 2009). No entanto, quando a infecção crônica cursar com baixa carga de larvas, a PCR pode apresentar uma menor sensibilidade (SULTANA et al., 2013). Além disso, não é facilmente adaptável para uso onde as instalações laboratoriais são muitas vezes limitadas. Estudos recentes têm testado um antígeno recombinante de 31 kDa de *S. stercoralis* (denominado NIE) no ELISA e especialmente no método LIPS (Luciferase Immuno Precipitation System assay). Os resultados sugerem que essas ferramentas são úteis não só para fins de diagnóstico como também para estudos de prevalência (KROLEWIECKI et al., 2010; BISOFFI et al., 2014), e para acompanhar os pacientes que receberam tratamento contra *S. stercoralis*, para excluir a persistência de infecção (KROLEWIECKI et al., 2010; BUONFRATE et al., 2015). No ELISA, a sensibilidade para detecção de IgG anti- *S. stercoralis* varia de 70% a 76% e a especificidade de 90% a 95% (SCHAFFEL et al., 2001; NEWBERRY et al., 2005; INÊS et al., 2013). Por outro lado, outros estudos demonstraram sensibilidades e especificidades mais elevadas (DE PAULA et al., 2000; VAN DOORN et al., 2007; RAMANATHAN et al., 2008; SILVA, 2014). Estas diferenças se devem, possivelmente, as diferentes populações estudadas, ao

estágio da doença, ou ainda as variações do imunoenensaio; como tipo de antígeno, diluições dos soros e tipo de anticorpo conjugado (JOHNSTON et al., 2005).

A maioria dos imunoenaios para diagnóstico da estrogiloidíase utiliza antígenos brutos, os quais são de difícil produção, principalmente o de *S. stercoralis*, pois depende de pacientes com hiperinfecção e geralmente os ensaios não alcançam sensibilidade e especificidade elevadas. Para elevar a eficácia do diagnóstico imunológico das parasitoses, alguns estudos têm utilizado antígenos solúveis excretados/ secretados dos parasitos (ALCÂNTARA-NEVES et al., 2008; DEMERDASH et al., 2011; SYKES; MCCARTHY, 2011). A utilização de exoantígenos liberados pelas larvas filarióides de *S.stercoralis*, no sorodiagnóstico da estrogiloidíase ainda é bastante insipiente e carece de investigação. Estas moléculas parecem ter propriedades únicas, apresentando epitopos específicos diferentes daqueles encontrados nos extratos totais, podendo conferir alta especificidade para o diagnóstico da estrogiloidíase. Uma vantagem de uso das moléculas liberadas espontaneamente no meio de cultura decorre do fato de serem obtidas facilmente, sem necessidade de técnicas sofisticadas, além disso, podem ser usadas em estudos de imunomodulação (SYKES; MCCARTHY, 2011). Estudos realizados com proteínas secretadas têm elucidado os diferentes mecanismos de secreção destas proteínas (SILVERMAN et al., 2008; NICKEL, 2010). A via de secreção clássica das células eucarióticas envolve o reconhecimento de uma sequência N-terminal das proteínas, resultando em seu transporte através da membrana do retículo endoplasmático e liberação para o complexo de Golgi (CUERVO et al., 2009). Entretanto, foram identificadas várias proteínas secretadas que não apresentam peptídeos sinais, fornecendo evidências para a existência de mecanismos não convencionais para secreção das mesmas (STEGMAYER et al., 2005; SILVERMAN et al., 2008).

2.8 ABORDAGEM PROTEÔMICA DE *Strongyloides*

O proteoma constitui o conjunto de todas as proteínas expressas em uma célula ou organismo, em resposta à estímulos internos e externos (WILKINS et al., 1996). O proteoma revela o repertório de todas as proteínas codificadas pelo genoma de um organismo (LÓPEZ, 2007). Uma análise proteômica pode permitir uma descrição detalhada da expressão proteica e suas alterações frente a mudanças no microambiente celular (ANDERSON; ANDERSON, 1998). A abordagem proteômica pode ser através da utilização de métodos clássicos como o gel bidimensional que requer quantidades significativas de amostra para variações técnicas

que pode interferir no poder de resolução, e não permitir a identificação de componentes proteicos de baixa abundância (WEISS; WEILAND; GÖRG, 2009). Outra estratégia denominada de “Shotgun Proteomics” oferece um potencial para identificação em larga escala dos constituintes de uma amostra proteica complexa, que se encontra em pequenas quantidades (GILMORE; WASHBURN, 2010). Esta abordagem envolve digestão proteica em solução, seguido de separação dos peptídeos tripticos por cromatografia de fase reversa, acoplada a um espectrômetro de massas operando via ionização por electrospray. O “Shotgun Proteomics” tem sido utilizado para elucidação da composição proteica de várias espécies (GILMORE; WASHBURN, 2010). Várias biomoléculas, incluindo proteínas e ou fator excretado/secretado de parasito podem contribuir para a sobrevivência e reprodução do mesmo, em diferentes hospedeiros(SOBLIK et al., 2011). Recentemente, a composição proteica de produtos excretados / secretados de nematoides foi caracterizada em várias espécies, utilizando abordagens proteômica com espectrometria de massa. Espécies estudadas incluem *Brugia malayi* (HEWITSON et al., 2008; BENNURU, 2015), *Ancylostoma caninum*(MULVENNA et al., 2009), *Strongyloides ratti*(SOBLIK et al., 2011), *Haemonchus contortus*(YATSUDA et al., 2003) e *Trichinella spiralis*(ROBINSON et al., 2007).

Soblik et al. (2011), realizou um estudo com proteínas excretadas/secretadas do *Strongyloides ratti* nas várias fases parasitárias; larva infectante, parasito fêmea e verme de vida livre. Foram identificadas 140 proteínas em todas as fases estudadas, nas larvas infectantes foram observadas as proteínas, astacina, metaloproteinase, antígeno L3 Nie, e uma proteína de ligação retinóide, enquanto no parasito fêmea foi identificada uma serina prolil oligopeptidase e pequenas proteínas de choque térmico. Já no verme de vida livre, foi identificado um membro da família de lisozima, enzima que hidrolisa-hidrato de carbono. Outro estudo de proteômica de *Strongyloides stercoralis* identificou somente 26 proteínas, no entanto, dentre as proteínas mais abundantes encontradas, a proteína imunorreativa de IgG e de IgE e a metaloproteinase foram previamente identificadas em *S.stercoralis*(MARCILLA et al., 2010). A análise proteômica completa de muitos parasitos ainda é dificultada pela disponibilidade limitada de informação genômica, embora o projeto do genoma de *S. stercoralis* já tenha sido realizado(MARCILLA et al.2010). Estudos de proteoma de antígeno bruto e fator secretado / excretado de larvas filarióides de *S.stercoralis* e *S.venezuelensis* podem contribuir para a identificação de novos antígenos a serem utilizados para diagnóstico, imunomodulação e como alvos vacinais.

REFERÊNCIAS

- ABRESCIA, F. F.; FALDA, A.; CARAMASCHI, G.; SCALZINI, A.; GOBBI, F.; ANGHEBEN, A.; GOBBO, M.; SCHIAVON, R.; ROVERE, P.; BISOFFI, Z. Reemergence of Strongyloidiasis, Northern Italy. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1531–1533, set. 2009.
- ADDOLORATO, G.; CAPRISTO, E.; GASBARRINI, G.; STEFANINI, G. F. Depression, Alcohol Abuse and Orocaecal Transit Time. **Gut**, v. 41, n. 3, p. 417–417, 9 jan. 1997.
- ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; DOS SANTOS, A. B.; MENDONÇA, L. R.; FIGUEIREDO, C. A. V.; PONTES-DE-CARVALHO, L. An improved method to obtain antigen-excreting *Toxocara canis* larvae. **Experimental Parasitology**, v. 119, n. 3, p. 349–351, jul. 2008.
- ALLEN, J. E.; MAIZELS, R. M. Immunology of Human Helminth Infection. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 109, n. 1, p. 3–10, jan. 1996.
- ANAGNOSTIS, P.; ATHYROS, V. G.; TZIOMALOS, K.; KARAGIANNIS, A.; MIKHAILIDIS, D. P. Clinical Review: The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 8, p. 2692–2701, ago. 2009.
- ANDERSON, N. L.; ANDERSON, N. G. Proteome and Proteomics: New Technologies, New Concepts, and New Words. **Electrophoresis**, v. 19, n. 11, p. 1853–1861, ago. 1998.
- ARAKAKI, T.; HASEGAWA, H.; ASATO, R.; IKESHIRO, T.; KINJO, F.; SAITO, A.; IWANAGA, M. A New Method to Detect *Strongyloides stercoralis* from Human Stool. **Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 16, n. 1, p. 11–17, 1988.
- ARAKAKI, T.; IWANAGA, M.; KINJO, F.; SAITO, A.; ASATO, R.; IKESHIRO, T. Efficacy of Agar-Plate Culture in Detection of *Strongyloides stercoralis* Infection. **The Journal of Parasitology**, v. 76, n. 3, p. 425–428, jun. 1990.
- ATKINS; CONWAY; LINDO; BAILEY; BUNDY. L3 Antigen-Specific Antibody Isotype Responses in Human Strongyloidiasis: Correlations with Larval Output. **Parasite Immunology**, v. 21, n. 10, p. 517–526, 1 out. 1999.
- AVIRAM, M. Modified Forms of Low Density Lipoprotein and Atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 98, n. 1, p. 1–9, 4 jan. 1993.
- AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M.; BILLECKE, S.; EROGUL, J.; SORENSON, R.; BISGAIER, C. L.; NEWTON, R. S.; LA DU, B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 7–8, p. 892–904, abr. 1999.
- BACHMANN, M. F.; OXENIUS, A. Interleukin 2: from immunostimulation to immunoregulation and back again. **EMBO Reports**, v. 8, n. 12, p. 1142–1148, dez. 2007.

- BAGASRA, O.; HOWEEDY, A.; DORIO, R.; KAJDACSZY-BALLA, A. Functional analysis of T-cell subsets in chronic experimental alcoholism. **Immunology**, v. 61, n. 1, p. 63–69, maio 1987.
- BANSAL, D.; BHATTI, H. S.; SEHGAL, R. Role of Cholesterol in Parasitic Infections. **Lipids in Health and Disease**, v. 4, n. 1, p. 10, 9 maio 2005.
- BAPTISTA, J. L.; VERVOORT, T.; VAN DER STUYFT, P.; WÉRY, M. [Changes in plasma lipid levels as a function of *Plasmodium falciparum* infection in São Tomé]. **Parasite (Paris, France)**, v. 3, n. 4, p. 335–340, dez. 1996.
- BEISIEGEL, U. New aspects on the role of plasma lipases in lipoprotein catabolism and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 124, n. 1, p. 1–8, jul. 1996.
- BEKAERT, E. D.; KALLEL, R.; BOUMA, M.-E.; LONTIE, J.-F.; MEBAZAA, A.; MALMENDIER, C. L.; AYRAULT-JARRIER, M. Plasma lipoproteins in infantile visceral Leishmaniasis: deficiency of apolipoproteins A-I and A-II. **Clinica Chimica Acta**, v. 184, n. 2, p. 181–191, 29 set. 1989.
- BELKAID, Y. Regulatory T Cells and Infection: A Dangerous Necessity. **Nature Reviews. Immunology**, v. 7, n. 11, p. 875–888, nov. 2007.
- BENINCASA, C. C.; AZEVEDO, F. O.; CANABARRO, M. S.; VALENTIM, H. M.; SILVA, V. D. da; SUPERTI, S. V.; DIAS, F. S. Hiper-infecção por *Strongyloides stercoralis*: relato de caso. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 19, n. 1, p. 128–131, mar. 2007.
- BENNURU, S. Understanding Hidden Antigens and Targeting Parasitic Nematodes. **EBioMedicine**, v. 2, n. 9, p. 1010–1011, set. 2015.
- BISOFFI, Z.; BUONFRATE, D.; SEQUI, M.; MEJIA, R.; CIMINO, R. O.; KROLEWIECKI, A. J.; ALBONICO, M.; GOBBO, M.; BONAFINI, S.; ANGHEBEN, A.; REQUENA-MENDEZ, A.; MUÑOZ, J.; NUTMAN, T. B. Diagnostic Accuracy of Five Serologic Tests for *Strongyloides stercoralis* Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 1, 9 jan. 2014.
- BITTENCOURT, A. L.; DOURADO, I.; FILHO, P. B.; SANTOS, M.; VALADÃO, E.; ALCANTARA, L. C.; GALVÃO-CASTRO, B. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection among Pregnant Women in Northeastern Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 26, n. 5, p. 490–494, 15 abr. 2001.
- BORIGHT, A. P.; CONNELLY, P. W.; BRUNT, J. H.; SCHERER, S. W.; TSUI, L.-C.; HEGELE, R. A. Genetic variation in paraoxonase-1 and paraoxonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Alberta Hutterites. **Atherosclerosis**, v. 139, n. 1, p. 131–136, jul. 1998.
- BRASITUS, T. A.; GOLD, R. P.; KAY, R. H.; MAGUN, A. M.; LEE, W. M. Intestinal Strongyloidiasis. A Case Report and Review of the Literature. **The American journal of gastroenterology**, v. 73, n. 1, p. 65–69, jan. 1980.
- BUONFRATE, D.; FORMENTI, F.; PERANDIN, F.; BISOFFI, Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 6, p. 543–552, jun. 2015.

- CAMPOS, D. M. B. *Strongyloides cebus* Darling, 1911: confirmação de espécie. **Revista de patología tropical**, v. 14, n. 2, p. 173–219, dez. 1985.
- CARVALHO, E. M.; PORTO, A. da F. Epidemiological and Clinical Interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunology**, v. 26, n. 11-12, p. 487–497, 1 nov. 2004.
- CARVALHO FILHO, E. Strongyloidiasis. **Clinics in Gastroenterology**, v. 7, n. 1, p. 179–200, jan. 1978.
- CHACÍN BONILLA, L. Estrongiloidiasis sistémica: revision. **Investigación clínica**, v. 32, n. 3, p. 131–45, 1991.
- CHEBLI, J. M. F.; GABURRI, P. D.; SOUZA, A. F. M. de; OLIVEIRA, L. dos R. P. de; SILVA, F. S.; VIANNA, L. de P. Azatioprina na doença inflamatória intestinal seria um fator de risco para *Strongyloides stercoralis*? **HU revista**, v. 32, n. 2, p. 33–35, jun. 2006.
- CHIEFFI, P. P.; CHIATTONE, C. S.; FELTRIM, E. N.; ALVES, R. C.; PASCHOALOTTI, M. A. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo city, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, n. 5, p. 711–712, out. 2000.
- CHIUMIENTO, L.; BRUSCHI, F. Enzymatic Antioxidant Systems in Helminth Parasites. **Parasitology Research**, v. 105, n. 3, p. 593–603, set. 2009.
- CHOUDHRY, M. A.; LI, X.; CHAUDRY, I. H. A Role for Corticosterone in Impaired Intestinal Immunity and Barrier Function in a Rodent Model of Acute Alcohol Intoxication and Burn Injury. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 1, n. 4, p. 428–434, 1 ago. 2006.
- CHU, Y. T.; CHIOU, S. S. Painless Massive Ascites and Hypoalbuminemia as the Major Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, v. 39, n. 1, p. 78–81, fev. 2006.
- CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. **Parasitologia humana e seus fundamentos gerais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- CIMERMAN, S.; CASTAÑEDA, C. G.; JULIANO, W. A.; PALACIOS, R. Perfil das enteroparasitoses diagnosticadas em pacientes con infecção pelo vírus HIV na era da terapia antiretroviral potente em um centro de referência em São Paulo: Brasil. **Parasitología latinoamericana**, v. 57, n. 3/4, p. 111–118, dez. 2002.
- CIMERMAN, S.; TEIXEIRA, M. C.; GIRIO, D.; VIEIRA, T. de O.; CALORE, E. E.; BARRA, L. A. C. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* em paciente com Aids. **Revista panamericana de infectología**, v. 8, n. 2, p. 32–34, jun. 2006.
- CIRIONI, O.; GIACOMETTI, A.; BURZACCHINI, F.; BALDUCCI, M.; SCALISE, G. *Strongyloides stercoralis* First-Stage Larvae in the Lungs of a Patient with AIDS: Primary Localization or a Noninvasive Form of Dissemination? **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 22, n. 4, p. 737, abr. 1996.

- CLOW, A.; HUCKLEBRIDGE, F.; STALDER, T.; EVANS, P.; THORN, L. The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Psychophysiological Biomarkers of Health. v. 35, n. 1, p. 97–103, set. 2010.
- CONCHA, R.; HARRINGTON, W.; ROGERS, A. I. Intestinal Strongyloidiasis: Recognition, Management, and Determinants of Outcome. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 39, n. 3, p. 203–211, mar. 2005.
- COSTA-CRUZ, J. M.; MADALENA, J.; SILVA, D. A. de O.; SOPELETE, M. C.; CAMPOS, D. M. B.; TAKETOMI, E. A. Heterologous antigen extract in ELISA for the detection of human IgE anti-*Strongyloides stercoralis*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 45, n. 5, p. 265–268, out. 2003.
- COSTA, L. G.; COLE, T. B.; JARVIK, G. P.; FURLONG, C. E. Functional Genomics of the Paraoxonase (PON1) Polymorphisms: Effects on Pesticide Sensitivity, Cardiovascular Disease, and Drug Metabolism. **Annual Review of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 371–392, 2003.
- CUERVO, P.; DE JESUS, J. B.; SABOIA-VAHIA, L.; MENDONÇA-LIMA, L.; DOMONT, G. B.; CUPOLILLO, E. Proteomic Characterization of the Released/secreted Proteins of *Leishmania (Viannia) braziliensis* Promastigotes. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 1, p. 79–92, 2 nov. 2009.
- DA SILVA, C. V.; FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S.; COSTA-CRUZ, J. M. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients: Experience at a teaching hospital in central Brazil. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 37, n. 3, p. 211–215, 1 jan. 2005.
- DEAKIN, S. P.; BIOLETTA, S.; BOCHATON-PIALLAT, M.-L.; JAMES, R. W. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 50, n. 1, p. 102–109, 1 jan. 2011.
- DE BONA, S.; BASSO, R. M. C. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* associada ao uso crônico de corticosteróide. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 40, n. 4, p. 247–250, 2008.
- DE CARLI, A. G. **Parasitologia clínica: seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.
- DE KAMINSKY, R. G. Evaluation of Three Methods for Laboratory Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **The Journal of Parasitology**, v. 79, n. 2, p. 277, abr. 1993.
- DE LA MONTE, S.; DERDAK, Z.; WANDS, J. R. Alcohol, Insulin Resistance and the Liver–brain Axis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 27, p. 33–41, 1 mar. 2012.
- DEMERDASH, Z. A.; DIAB, T. M.; ALY, I. R.; MOHAMED, S. H.; MAHMOUD, F. S.; ZOHEIRY, M. K.; MANSOUR, W. A.; ATTIA, M. E.; EL-BASSIOUNY, A. E. Diagnostic efficacy of monoclonal antibody based sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of *Fasciola gigantica* excretory/secretory antigens in both serum and stool. **Parasites & Vectors**, v. 4, p. 176, 15 set. 2011.

DE PAULA, F. M.; DE CASTRO, E.; GONÇALVES-PIRES, M. d; MARÇAL, M. d; CAMPOS, D. M.; COSTA-CRUZ, J. M. Parasitological and Immunological Diagnoses of Strongyloidiasis in Immunocompromised and Non-Immunocompromised Children at Uberlândia, State of Minas Gerais, Brazil. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo**, v. 42, n. 1, p. 51–55, fev. 2000.

DE PAULA, F. M.; MALTA, F. de M.; MARQUES, P. D.; SITTA, R. B.; PINHO, J. R. R.; GRYSCHKEK, R. C. B.; CHIEFFI, P. P. Molecular Diagnosis of Strongyloidiasis in Tropical Areas: A Comparison of Conventional and Real-Time Polymerase Chain Reaction with Parasitological Methods. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 2, p. 272–274, abr. 2015.

DEVAULT, G. A.; KING, J. W.; ROHR, M. S.; LANDRENEAU, M. D.; BROWN, S. T.; MCDONALD, J. C. Opportunistic Infections with *Strongyloides stercoralis* in Renal Transplantation. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 653–671, ago. 1990.

DE WIT, M.; JONES, D. G.; SESSLER, C. N.; ZILBERBERG, M. D.; WEAVER, M. F. ALcohol-use disorders in the critically ill patient. **Chest**, v. 138, n. 4, p. 994–1003, 1 out. 2010.

DOS SANTOS, K. r.; CARLOS, B. c.; PADUAN, K. s.; KADRI, S. m.; BARRELLA, T. h.; AMARANTE, M. r. v.; RIBOLLA, P. e. m.; DA SILVA, R. j. Morphological and molecular characterization of *Strongyloides ophidae* (Nematoda, Strongyloididae). **Journal of Helminthology**, v. 84, n. 02, p. 136–142, jun. 2010.

DOWLING, D. K.; SIMMONS, L. W. Reactive oxygen species as universal constraints in life-history evolution. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 276, n. 1663, p. 1737–1745, 22 maio 2009.

DRAGANOV, D. I.; TEIBER, J. F.; SPEELMAN, A.; OSAWA, Y.; SUNAHARA, R.; DU, B. N. L. Human Paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) Are Lactonases with Overlapping and Distinct Substrate Specificities. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 6, p. 1239–1247, 6 jan. 2005.

DUTCHER, J. P.; MARCUS, S. L.; TANOWITZ, H. B.; WITTNER, M.; FUKS, J. Z.; WIERNIK, P. H. Disseminated Strongyloidiasis with Central Nervous System Involvement Diagnosed Antemortem in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Burkitts Lymphoma. **Cancer**, v. 66, n. 11, p. 2417–2420, 1 dez. 1990.

ERICSSON, C. D.; STEFFEN, R.; SIDDIQUI, A. A.; BERK, S. L. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 7, p. 1040–1047, 10 jan. 2001.

FARID, A. S.; MIDO, S.; LINH, B. K.; HAYASHI, T.; HORII, Y. An Atherogenic Lipid Profile with Low Serum Paraoxonase-1 Activity during Nematode Infection in Rats. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 40, n. 11, p. 984–993, 1 nov. 2010.

FARID, A. S.; NAKAHARA, K.; MURAKAMI, N.; HAYASHI, T.; HORII, Y. Decreased Serum Paraoxonase-1 Activity during Intestinal Nematode (*Nippostrongylus brasiliensis*) Infection in Rats. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 5, p. 770–776, 5 jan. 2008.

FARID, A. S.; SHIMOHIRA, T.; KOBAYASHI, I.; SAWADA, J.; HORII, Y. Intestinally Implanted *Nippostrongylus brasiliensis* Adult Worms Decrease Serum Paraoxonase-1 Activity in Rats. **Parasitology international**, v. 58, n. 2, p. 178–183, jun. 2009.

FEINGOLD, K. R.; MEMON, R. A.; MOSER, A. H.; GRUNFELD, C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. **Atherosclerosis**, v. 139, n. 2, p. 307–315, 4 ago. 1998.

FEITOSA, G.; BANDEIRA, A. C.; SAMPAIO, D. P.; BADARÓ, R.; BRITES, C. High Prevalence of Giardiasis and Strongyloidiasis among HIV-Infected Patients in Bahia, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 5, n. 6, p. 339–344, dez. 2001.

FERNÁNDEZ-MIRANDA, C.; PULIDO, F.; CARRILLO, J. L.; LARUMBE, S.; GÓMEZ IZQUIERDO, T.; ORTUÑO, B.; RUBIO, R.; DEL PALACIO, A. Lipoprotein Alterations in Patients with HIV Infection: Relation with Cellular and Humoral Immune Markers. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 274, n. 1, p. 63–70, 8 jun. 1998.

FESSEL, W. J.; FOLLANSBEE, S. E.; REGO, J. High-Density Lipoprotein Cholesterol Is Low in HIV-Infected Patients with Lipodystrophic Fat Expansions: Implications for Pathogenesis of Fat Redistribution. **AIDS (London, England)**, v. 16, n. 13, p. 1785–1789, 6 set. 2002.

FINKELMAN, F. D.; SHEA-DONOHUE, T.; GOLDHILL, J.; SULLIVAN, C. A.; MORRIS, S. C.; MADDEN, K. B.; GAUSE, W. C.; URBAN, J. F. Cytokine Regulation of Host Defense against Parasitic Gastrointestinal Nematodes: Lessons from Studies with Rodent Models. **Annual Review of Immunology**, v. 15, p. 505–533, 1997.

FUHRMAN, B.; PARTOUSH, A.; AVIRAM, M. Acetylcholine esterase protects LDL against oxidation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 322, n. 3, p. 974–978, 24 set. 2004.

FUHRMAN, B.; VOLKOVA, N.; AVIRAM, M. Paraoxonase 1 (PON1) Is Present in Postprandial Chylomicrons. **Atherosclerosis**, v. 180, n. 1, p. 55–61, maio 2005.

GABURRI, D.; AK, G.; E, H.; MH, L.; AM, R.; GA, de P.; FH, P.; PD, G.; AT, O.; JO, F.; JM, C.; LE, F.; AF, de S. [Intestinal parasitosis and hepatic cirrhosis]. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 34, n. 1, p. 7–12, dez. 1996.

GALDURÓZ, J. C. F.; CAETANO, R. Epidemiology of alcohol use in Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 3–6, maio 2004.

GARVY, B. A.; KING, L. E.; TELFORD, W. G.; MORFORD, L. A.; FRAKER, P. J. Chronic Elevation of Plasma Corticosterone Causes Reductions in the Number of Cycling Cells of the B Lineage in Murine Bone Marrow and Induces Apoptosis. **Immunology**, v. 80, n. 4, p. 587–592, dez. 1993.

GENTA, R. M. Global Prevalence of Strongyloidiasis: Critical Review with Epidemiologic Insights into the Prevention of Disseminated Disease. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 11, n. 5, p. 755–767, out. 1989.

- GENTA, R. M. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 5, n. 4, p. 345–355, out. 1992.
- GILMORE, J. M.; WASHBURN, M. P. Advances in Shotgun Proteomics and the Analysis of Membrane Proteomes. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 11, p. 2078–2091, 10 out. 2010.
- GLASSMAN, A. B.; BENNETT, C. E.; RANDALL, C. L. Effects of Ethyl Alcohol on Human Peripheral Lymphocytes. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 109, n. 6, p. 540–542, jun. 1985.
- GORDON, S. M.; GAL, A. A.; SOLOMON, A. R.; BRYAN, J. A. Disseminated Strongyloidiasis with Cutaneous Manifestations in an Immunocompromised Host. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 31, n. 2 Pt 1, p. 255–259, ago. 1994.
- GOTTESFELD, Z.; ULLRICH, S. E. Prenatal alcohol exposure selectively suppresses cell-mediated but not humoral immune responsiveness. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 17, n. 3, p. 247–254, mar. 1995.
- GRAEFF-TEIXEIRA, C.; LEITE, C. S.; SPERHACKE, C. L.; FASSINA, K.; PETRY, S. M.; MUCENIC, T.; PANDOLFI, C.; BARCELLOS, S.; JOB, F. Prospective Study of Strongyloidosis in Patients with Hematologic Malignancies. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 30, n. 5, p. 355–357, out. 1997.
- GROVE, D. I. Human Strongyloidiasis. **Advances in parasitology**, v. 38, p. 251–309, dez. 1995.
- GUPTA, N.; GILL, K.; SINGH, S. Paraoxonases: Structure, Gene Polymorphism & Role in Coronary Artery Disease. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 130, n. 4, p. 361–368, out. 2009.
- HARCUS, Y. M.; PARKINSON, J.; FERNÁNDEZ, C.; DAUB, J.; SELKIRK, M. E.; BLAXTER, M. L.; MAIZELS, R. M. Signal sequence analysis of expressed sequence tags from the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* and the evolution of secreted proteins in parasites. **Genome Biology**, v. 5, n. 6, p. R39, 2004.
- HELMY, M. M. F.; MAHMOUD, S. S.; FAHMY, Z. H. *Schistosoma mansoni*: Effect of dietary zinc supplement on egg granuloma in Swiss mice treated with praziquantel. **Experimental Parasitology**, v. 122, n. 4, p. 310–317, ago. 2009.
- HENDRIKS, H. F. J.; VEENSTRA, J.; TOL, A. V.; GROENER, J. E. M.; SCHAAFSMA, G. Moderate Doses of Alcoholic Beverages with Dinner and Postprandial High Density Lipoprotein Composition. **Alcohol and Alcoholism**, v. 33, n. 4, p. 403–410, 1 jul. 1998.
- HEWITSON, J. P.; HARCUS, Y. M.; CURWEN, R. S.; DOWLE, A. A.; ATMADJA, A. K.; ASHTON, P. D.; WILSON, A.; MAIZELS, R. M. The secretome of the filarial parasite, *Brugia malayi*: Proteomic profile of adult excretory–secretory products. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 160, n. 1, p. 8–21, jul. 2008.
- HILGERT, J. B. Estresse, cortisol e periodontite : achados clínicos e biológicos em uma população com 50 anos ou mais. 2004. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/4645>>. Acesso em: 26 nov. 2015.

HOLBROOK, T. L.; BARRETT-CONNOR, E.; WINGARD, D. L. A Prospective Population-Based Study of Alcohol Use and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **American Journal of Epidemiology**, v. 132, n. 5, p. 902–909, 11 jan. 1990.

HO, P. L.; LUK, W. K.; CHAN, A. C.; YUEN, K. Y. Two Cases of Fatal Strongyloidiasis in Hong Kong. **Pathology**, v. 29, n. 3, p. 324–326, ago. 1997.

HURTADO-GUERRERO, A. F.; ALENCAR, F. H.; HURTADO-GUERRERO, J. C. Ocorrência de enteroparasitas na população geronte de Nova Olinda do Norte Amazonas, Brasil. **Acta amazônica**, v. 35, n. 4, p. 487–490, dez. 2005.

HUSNI, R. N.; GORDON, S. M.; LONGWORTH, D. L.; ADAL, K. A. Disseminated *Strongyloides stercoralis* Infection in an Immunocompetent Patient. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 663–663, 9 jan. 1996.

INÊS, E. de J.; SILVA, M. L. S.; SOUZA, J. N.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. The role of glycosylated epitopes in the serodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 76, n. 1, p. 31–35, maio 2013.

INÊS, E. de J.; SOUZA, J. N.; SANTOS, R. C.; SOUZA, E. S.; SANTOS, F. L.; SILVA, M. L. S.; SILVA, M. P.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. **Acta Tropica**, v. 120, n. 3, p. 206–210, dez. 2011.

JERRELLS, T. R.; MARIETTA, C. A.; WEIGHT, F. F.; ECKARDT, M. J. Effect of Adrenalectomy on Ethanol-Associated Immunosuppression. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 12, n. 4, p. 435–442, 1990.

JOHNSTON, F. H.; MORRIS, P. S.; SPEARE, R.; MCCARTHY, J.; CURRIE, B.; EWALD, D.; PAGE, W.; DEMPSEY, K. Strongyloidiasis: A Review of the Evidence for Australian Practitioners. **The Australian Journal of Rural Health**, v. 13, n. 4, p. 247–254, ago. 2005.

JONAS, A. Lecithin Cholesterol Acyltransferase. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1529, n. 1-3, p. 245–256, 15 dez. 2000.

JONGWUTIWES, S.; CHAROENKORN, M.; SITTHICHAREONCHAI, P.; AKARABORVORN, P.; PUTAPORNTIP, C. Increased Sensitivity of Routine Laboratory Detection of *Strongyloides stercoralis* and Hookworm by Agar-Plate Culture. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 4, p. 398–400, ago. 1999.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. The Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, Glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 189–201, set. 2004.

KÁROLYI, Z.; ERÖS, N.; KRISTON, R. [Cutaneous manifestations of strongyloidosis]. **Orvosi hetilap**, v. 140, n. 4, p. 191–194, jan. 1999.

KEDAGE, V.; MUTTIGI, M. S.; SHETTY, M. S.; SUVARNA, R.; RAO, S. S.; JOSHI, C.; PRAKASH, M. Serum Paraoxonase 1 Activity Status in Patients with Liver Disorders. **Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 16, n. 2, p. 79–83, abr. 2010.

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

KEULEN, E. T. P.; VOORS-PETTE, C.; DE BRUIN, T. W. A. Familial dyslipidemic hypertension syndrome: familial combined hyperlipidemia, and the role of abdominal fat mass. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 4, p. 357–363, abr. 2001.

KOBAYASHI, J.; HASEGAWA, H.; FORLI, A. A.; NISHIMURA, N. F.; YAMANAKA, A.; SHIMABUKURO, T.; SATO, Y. Prevalence of intestinal parasitic infection in five farms in Holambra, São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 37, n. 1, p. 13–18, fev. 1995.

KOGA, K.; KASUYA, S.; KHAMBOONRUANG, C.; K, S.; M, I.; N, T.; K, K.; H, O. A Modified Agar Plate Method for Detection of *Strongyloides stercoralis*. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 45, n. 4, p. 518–521, out. 1991.

KOGA, K. K.; KASUYA, S.; OHTOMO, H. How Effective Is the Agar Plate Method for *Strongyloides stercoralis*? **The Journal of parasitology**, v. 78, n. 1, p. 155–156, fev. 1992.

KOTHARY, N. N.; MUSKIE, J. M.; MATHUR, S. C. Residents' Teaching Files. **RadioGraphics**, v. 19, n. 4, p. 1077–1081, 1 jul. 1999.

KROLEWIECKI, A. J.; RAMANATHAN, R.; FINK, V.; MCAULIFFE, I.; CAJAL, S. P.; WON, K.; JUAREZ, M.; DI PAOLO, A.; TAPIA, L.; ACOSTA, N.; LEE, R.; LAMMIE, P.; ABRAHAM, D.; NUTMAN, T. B. Improved Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Using Recombinant Antigen-Based Serologies in a Community-Wide Study in Northern Argentina. **Clinical and Vaccine Immunology : CVI**, v. 17, n. 10, p. 1624–1630, out. 2010.

LA DU, B. N. Structural and Functional Diversity of Paraoxonases. **Nature Medicine**, v. 2, n. 11, p. 1186–1187, nov. 1996.

LAI, C.-P.; HSU, Y.-H.; WANG, J.-H.; LIN, C.-M. *Strongyloides stercoralis* Infection with Bloody Pericardial Effusion in a Non-Immunosuppressed Patient. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 66, n. 6, p. 613–614, jun. 2002.

LAM, C. S.; TONG, M. K. H.; CHAN, K. M.; SIU, Y. P. Disseminated Strongyloidiasis: A Retrospective Study of Clinical Course and Outcome. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 14–18, 18 jan. 2006.

LASHOF, A. O.; LESTERHUIS, W. J.; WANTEN, G.; BECKERS, P.; KEUTER, M. Colitis in an Alcohol-Dependent Woman. **The Lancet**, v. 369, n. 9578, p. 2050, jun. 2007.

LÁSZLÓ, F. A.; VARGA, C.; PÁVÓ, I.; GARDI, J.; VECSENYÉS, M.; GÁLFI, M.; MORSCHL, É.; LÁSZLÓ, F.; MAKARA, G. B. Vasopressin Pressor Receptor-Mediated Activation of HPA Axis by Acute Ethanol Stress in Rats. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 280, n. 2, p. R458–R465, 1 fev. 2001.

LE MOINE, O.; MARCHANT, A.; DE GROOTE, D.; AZAR, C.; GOLDMAN, M.; DEVIÈRE, J. Role of Defective Monocyte Interleukin-10 Release in Tumor Necrosis Factor-Alpha Overproduction in Alcoholics Cirrhosis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 22, n. 5, p. 1436–1439, nov. 1995.

- LEMOS, L. B.; QU, Z.; LAUCIRICA, R.; FRED, H. L. Hyperinfection syndrome in strongyloidiasis: Report of two cases. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 7, n. 2, p. 87–94, abr. 2003.
- LESSNAU, K. D.; CAN, S.; TALAVERA, W. Disseminated *Strongyloides stercoralis* in human immunodeficiency virus-infected patients. treatment failure and a review of the literature. **Chest**, v. 104, n. 1, p. 119–122, 1 jul. 1993.
- LIBEROPOULOS, E.; ALEXANDRIDIS, G.; BAIRAKTARI, E.; ELISAF, M. Severe Hypocholesterolemia with Reduced Serum Lipoprotein(a) in a Patient with Visceral Leishmaniasis. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 32, n. 3, p. 305–308, 7 jan. 2002.
- LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 169–178, jun. 2006.
- LIN, A. L.; KESSIMIAN, N.; BENDITT, J. O. Restrictive Pulmonary Disease due to Interlobular Septal Fibrosis Associated with Disseminated Infection by *Strongyloides stercoralis*. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 151, n. 1, p. 205–209, jan. 1995.
- LISCUM, L.; MUNN, N. J. Intracellular Cholesterol Transport. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1438, n. 1, p. 19–37, 19 abr. 1999.
- LIU, L. X.; WELLER, P. F. Strongyloidiasis and Other Intestinal Nematode Infections. **Infectious disease clinics of North America**, v. 7, n. 3, p. 655–682, set. 1993.
- LI, X.; RANA, S. N.; SCHWACHA, M. G.; CHAUDRY, I. H.; CHOUDHRY, M. A. A Novel Role for IL-18 in Corticosterone-Mediated Intestinal Damage in a Two-Hit Rodent Model of Alcohol Intoxication and Injury. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 80, n. 2, p. 367–375, 8 jan. 2006.
- LÓPEZ, J. L. Two-dimensional electrophoresis in proteome expression analysis. **Journal of Chromatography B, Analytical Tools for Proteomics**, v. 849, n. 1–2, p. 190–202, 15 abr. 2007.
- LUCAS, S. B. Missing Infections in AIDS. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84 Suppl 1, p. 34–38, 1990.
- LUDWIG, K. M.; FREI, F.; ALVARES FILHO, F.; RIBEIRO-PAES, J. T. Correlação entre condições de saneamento básico e parasitoses intestinais na população de Assis, Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, p. 547–55, out. 1999.
- MACHADO, E. R.; TEIXEIRA, E. M.; GONÇALVES-PIRES, M. do rosário F.; LOUREIRO, Z. M.; ARAÚJO, R. A.; COSTA-CRUZ, J. M. Parasitological and immunological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in patients with gastrointestinal cancer. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 40, n. 2, p. 154–158, 1 jan. 2008.

- MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 79, n. 6, p. 647–662, dez. 2004.
- MACKNESS, B.; HINE, D.; LIU, Y.; MASTORIKOU, M.; MACKNESS, M. Paraoxonase-1 Inhibits Oxidised LDL-Induced MCP-1 Production by Endothelial Cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 318, n. 3, p. 680–683, 4 jun. 2004.
- MACKNESS, B.; MACKNESS, M. Anti-Inflammatory Properties of Paraoxonase-1 in Atherosclerosis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 660, p. 143–151, 2010.
- MACKNESS, M. I. “A”-esterases: Enzymes looking for a role? **Biochemical Pharmacology**, v. 38, n. 3, p. 385–390, 1 fev. 1989.
- MACKNESS, M. I.; ARROL, S.; DURRINGTON, P. N. Paraoxonase Prevents Accumulation of Lipoperoxides in Low-Density Lipoprotein. **FEBS letters**, v. 286, n. 1-2, p. 152–154, 29 jul. 1991.
- MACKNESS, M. I.; MACKNESS, B.; DURRINGTON, P. N. Paraoxonase and coronary heart disease. **Atherosclerosis Supplements**, v. 3, n. 4, p. 49–55, dez. 2002.
- MACKNESS, M. I.; MACKNESS, B.; DURRINGTON, P. N.; CONNELLY, P. W.; HEGELE, R. A. Paraoxonase: Biochemistry, Genetics and Relationship to Plasma Lipoproteins. **Current Opinion in Lipidology**, v. 7, n. 2, p. 69–76, abr. 1996.
- MAIZELS, R. M.; BALIC, A. Resistance to Helminth Infection: The Case for Interleukin-5-Dependent Mechanisms. **Journal of Infectious Diseases**, v. 190, n. 3, p. 427–429, 8 jan. 2004.
- MALEK, T. R.; YU, A.; ZHU, L.; MATSUTANI, T.; ADEEGBE, D.; BAYER, A. L. IL-2 Family of Cytokines in T Regulatory Cell Development and Homeostasis. **Journal of Clinical Immunology**, v. 28, n. 6, p. 635–639, 26 ago. 2008.
- MARCILLA, A.; SOTILLO, J.; PÉREZ-GARCIA, A.; IGUAL-ADELL, R.; VALERO, M. L.; SÁNCHEZ-PINO, M. M.; BERNAL, D.; MUÑOZ-ANTOLÍ, C.; TRELIS, M.; TOLEDO, R.; ESTEBAN, J. G. Proteomic analysis of *Strongyloides stercoralis* L3 larvae. **Parasitology**, v. 137, n. 10, p. 1577–1583, set. 2010.
- MARQUES, T.; MÁRCIA, S.; BANDEIRA, C.; MARINHO DE QUADROS, R. Prevalência de enteroparasitoses em Concórdia, Santa Catarina, Brasil. **Parasitología latinoamericana**, v. 60, n. 1-2, p. 78–81, jun. 2005.
- MARSILLACH, J.; FERRÉ, N.; VILA, M. C.; LLIGOÑA, A.; MACKNESS, B.; MACKNESS, M.; DEULOFEU, R.; SOLÁ, R.; PARÉS, A.; PEDRO-BOTET, J.; JOVEN, J.; CABALLERIA, J.; CAMPS, J. Serum paraoxonase-1 in chronic alcoholics: Relationship with liver disease. **Clinical Biochemistry**, v. 40, n. 9–10, p. 645–650, jun. 2007.
- MARTÍN-RABADÁN, P.; MUÑOZ, P.; PALOMO, J.; BOUZA, E. Strongyloidiasis: The Harada—Mori Test Revisited. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 5, n. 6, p. 374–376, 1 jun. 1999.

MARUYAMA, H.; NISHIMAKI, A.; TAKUMA, Y.; KURIMOTO, M.; SUZUKI, T.; SAKATOKU, Y.; ISHIKAWA, M.; OHTA, N. Successive changes in tissue migration capacity of developing larvae of an intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology**, v. 132, n. 03, p. 411–418, mar. 2006.

MELONI, J. N.; LARANJEIRA, R. The social and health burden of alcohol abuse. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 7–10, maio 2004.

MIDO, S.; FATH, E. M.; FARID, A. S.; NONAKA, N.; OKU, Y.; HORII, Y. *Trichinella spiralis*: Infection changes serum paraoxonase-1 levels, lipid profile, and oxidative status in rats. **Experimental Parasitology**, v. 131, n. 2, p. 190–194, jun. 2012.

MINÉ, J. C. [UNESP. Caracterização de cepas de *Strongyloides stercoralis* (Bavay, 1876) Stiles & Hassal, 1902 (Rhabditida, Strongyloididae) isoladas de pacientes com e sem sintomatologia da região de Araraquara-SP. **Aleph**, p. 126 f., 25 nov. 2009.

MORAES, R. G. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrogiloidíase no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 1, p. 507–624, 1948.

MOSMANN, T. R.; COFFMAN, R. L. TH1 and TH2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. **Annual Review of Immunology**, v. 7, p. 145–173, 1989.

MOTA-FERREIRA, D. M. L.; GONÇALVES-PIRES, M. do R. F.; JÚNIOR, A. F.; SOPELETE, M. C.; ABDALLAH, V. O. S.; COSTA-CRUZ, J. M. Specific IgA and IgG Antibodies in Paired Serum and Breast Milk Samples in Human Strongyloidiasis. **Acta Tropica**, v. 109, n. 2, p. 103–107, fev. 2009.

MULVENNA, J.; HAMILTON, B.; NAGARAJ, S. H.; SMYTH, D.; LOUKAS, A.; GORMAN, J. J. Proteomics Analysis of the Excretory/Secretory Component of the Blood-Feeding Stage of the Hookworm, *Ancylostoma Caninum*. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 8, n. 1, p. 109–121, 1 jan. 2009.

NEUGER, L.; RUGE, T.; MAKOVEICHUK, E.; VLODAVSKY, I.; OLIVECRONA, G. Effects of the heparin-mimicking compound RG-13577 on lipoprotein lipase and on lipase mediated binding of LDL to cells. **Atherosclerosis**, v. 157, n. 1, p. 13–21, jul. 2001.

NEVES, D. P.; DE MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia humana**. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

NEWBERRY, A. M.; WILLIAMS, D. N.; STAUFFER, W. M.; BOULWARE, D. R.; HENDEL-PATERSON, B. R.; WALKER, P. F. *Strongyloides* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis*. **Chest**, v. 128, n. 5, p. 3681–3684, 1 nov. 2005.

NICKEL, W. Pathways of Unconventional Protein Secretion. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 21, n. 5, p. 621–626, out. 2010.

NIETO, C. G.; BARRERA, R.; HABELA, M. A.; NAVARRETE, I.; MOLINA, C.; JIMÉNEZ, A.; SERRERA, J. L. Changes in the Plasma Concentrations of Lipids and Lipoprotein Fractions in Dogs Infected with *Leishmania infantum*. **Veterinary Parasitology**, v. 44, n. 3-4, p. 175–182, out. 1992.

NILSSON-EHLE, I.; NILSSON-EHLE, P. Changes in Plasma Lipoproteins in Acute Malaria. **Journal of Internal Medicine**, v. 227, n. 3, p. 151–155, 1 mar. 1990.

OLIVEIRA, L. C. M. de; RIBEIRO, C. T.; MENDES, D. de M.; OLIVEIRA, T. C.; COSTA-CRUZ, J. M. Frequency of *Strongyloides stercoralis* Infection in Alcoholics. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 119–121, jan. 2002.

OLSEN, A.; LIESHOUT, L. van; MARTI, H.; POLDERMAN, T.; POLMAN, K.; STEINMANN, P.; STOTHARD, R.; THYBO, S.; VERWEIJ, J. J.; MAGNUSSEN, P. Strongyloidiasis – the Most Neglected of the Neglected Tropical Diseases? **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 10, p. 967–972, 10 jan. 2009.

OTTOSSON, M.; VIKMAN-ADOLFSSON, K.; ENERBÄCK, S.; OLIVECRONA, G.; BJÖRNTORP, P. The Effects of Cortisol on the Regulation of Lipoprotein Lipase Activity in Human Adipose Tissue. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 79, n. 3, p. 820–825, set. 1994.

PARK, H.; KIM, K. Association of Alcohol Consumption with Lipid Profile in Hypertensive Men. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, v. 47, n. 3, p. 282–287, jun. 2012.

PORTO, A. F.; NEVA, F. A.; BITTENCOURT, H.; LISBOA, W.; THOMPSON, R.; ALCÂNTARA, L.; CARVALHO, E. M. HTLV-1 Decreases Th2 Type of Immune Response in Patients with Strongyloidiasis. **Parasite Immunology**, v. 23, n. 9, p. 503–507, set. 2001.

PORTO, M. A. F.; MUNIZ, A.; OLIVEIRA JÚNIOR, J.; CARVALHO, E. M. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 641–649, dez. 2002.

PRIMO-PARMO, S. L.; SORENSON, R. C.; TEIBER, J.; DU, B. N. L. The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase Gene (PON1) Is One Member of a Multigene Family. **Genomics**, v. 33, n. 3, p. 498–507, 1 maio 1996.

PRUETT, S. B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. **International Immunopharmacology**, Unraveling Mechanisms and Discovering Novel Roles for Complement. v. 1, n. 3, p. 507–520, mar. 2001.

RAMANATHAN, R.; BURBELO, P. D.; GROOT, S.; IADAROLA, M. J.; NEVA, F. A.; NUTMAN, T. B. A Luciferase Immunoprecipitation Systems Assay Enhances the Sensitivity and Specificity of Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 3, p. 444–451, 1 ago. 2008.

RAMOS, T. M. de B.; VASCONCELOS, A. S. de; CARVALHO, V. C. O. de; LIMA, V. L. de M. Alterations in cholesterol, triglyceride and total phospholipid levels in plasma of *Callithrix jacchus* (sagüi) reinfected by *Schistosoma mansoni*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 1, p. 37–40, fev. 2004.

RAO, M. N.; MARMILLOT, P.; GONG, M.; PALMER, D. A.; SEEFF, L. B.; STRADER, D. B.; LAKSHMAN, M. R. Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. **Metabolism**, v. 52, n. 10, p. 1287–1294, out. 2003.

RAVI, V.; RAMACHANDRAN, S.; THOMPSON, R. W.; ANDERSEN, J. F.; NEVA, F. A. Characterization of a recombinant immunodiagnostic antigen (NIE) from *Strongyloides stercoralis* L3-stage larvae. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 125, n. 1–2, p. 73–81, nov. 2002.

REY, L. **Parasitologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

ROBINSON, M. W.; GREIG, R.; BEATTIE, K. A.; LAMONT, D. J.; CONNOLLY, B. Comparative analysis of the excretory–secretory proteome of the muscle larva of *Trichinella pseudospiralis* and *Trichinella spiralis*. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 2, p. 139–148, fev. 2007.

RONAN, S. G.; REDDY, R. L.; MANALIGOD, J. R.; ALEXANDER, J.; FU, T. Disseminated strongyloidiasis presenting as purpura. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 21, n. 5, Part 2, p. 1123–1125, nov. 1989.

ROSENGREN, A.; WILHELMSSEN, L.; WEDEL, H. Separate and Combined Effects of Smoking and Alcohol Abuse in Middle-Aged Men. **Acta Medica Scandinavica**, v. 223, n. 2, p. 111–118, 12 jan. 1988.

ROUZER, C. A.; CERAMI, A. Hypertriglyceridemia associated with *Trypanosoma brucei* brucei infection in rabbits: Role of defective triglyceride removal. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 2, n. 1, p. 31–38, 1980.

ROZENBERG, O.; SHIH, D. M.; AVIRAM, M. Human Serum Paraoxonase 1 Decreases Macrophage Cholesterol Biosynthesis Possible Role for Its Phospholipase-A2–Like Activity and Lysophosphatidylcholine Formation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 3, p. 461–467, 3 jan. 2003.

SABESIN, S.; HAWKINS, H.; KUIKEN, K.; RAGLAND, J. Abnormal Plasma Lipoproteins and Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency in Alcoholic Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 72, n. 3, p. 510–518, mar. 1977.

SANTOS, L. P.; SANTOS, F. L. N.; SOARES, N. M. Prevalência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos no Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Salvador - Bahia. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 3, p. 237–246, 22 jan. 2008.

SANTOS, R. D.; WATERS, D. D.; TARASENKO, L.; MESSIG, M.; JUKEMA, J. W.; CHIANG, C.-W.; FERRIERES, J.; FOODY, J. M. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: The Lipid Treatment Assessment Project 2. **Atherosclerosis**, v. 224, n. 1, p. 150–153, set. 2012.

SATO, Y.; INOUE, F.; MATSUYAMA, R.; SHIROMA, Y. Immunoblot Analysis of Antibodies in Human Strongyloidiasis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 3, p. 403–406, 6 jan. 1990.

SATO, Y.; J, K.; H, T.; Y, S. Efficacy of Stool Examination for Detection of *Strongyloides* Infection. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 53, n. 3, p. 248–250, set. 1995.

SATO, Y.; TAKARA, M.; OTSURU, M. Detection of Antibodies in Strongyloidiasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 1, p. 51–55, 1985.

SCHAFFEL, R.; NUCCI, M.; CARVALHO, E.; BRAGA, M.; ALMEIDA, L.; PORTUGAL, R.; PULCHERI, W. The Value of an Immunoenzymatic Test (enzyme-Linked Immunosorbent Assay) for the Diagnosis of Strongyloidiasis in Patients Immunosuppressed by Hematologic Malignancies. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 4, p. 346–350, 10 jan. 2001.

SHIH, D. M.; GU, L.; XIA, Y.-R.; NAVAB, M.; LI, W.-F.; HAMA, S.; CASTELLANI, L. W.; FURLONG, C. E.; COSTA, L. G.; FOGELMAN, A. M.; LUSIS, A. J. Mice Lacking Serum Paraoxonase Are Susceptible to Organophosphate Toxicity and Atherosclerosis. **Nature**, v. 394, n. 6690, p. 284–287, 16 jul. 1998.

SHIWAKU, K.; CHIGUSA, Y.; KADOSAKA, T.; KANEKO, K. Factors Influencing Development of Free-Living Generations of *Strongyloides stercoralis*. **Parasitology**, v. 97 (Pt 1), p. 129–138, ago. 1988.

SIERKSMA, A.; VAN DER GAAG, M. S.; VAN TOL, A.; JAMES, R. W.; HENDRIKS, H. F. J. Kinetics of HDL Cholesterol and Paraoxonase Activity in Moderate Alcohol Consumers. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 26, n. 9, p. 1430–1435, 1 set. 2002.

SIERKSMA, A.; VERMUNT, S. H. F.; LANKHUIZEN, I. M.; VAN DER GAAG, M. S.; SCHEEK, L. M.; GROBBEE, D. E.; VAN TOL, A.; HENDRIKS, H. F. J. Effect of Moderate Alcohol Consumption on Parameters of Reverse Cholesterol Transport in Postmenopausal Women. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 28, n. 4, p. 662–666, abr. 2004.

SILVA, E. R. D. O. e; FOSTER, D.; HARPER, M. M.; SEIDMAN, C. E.; SMITH, J. D.; BRESLOW, J. L.; BRINTON, E. A. Alcohol Consumption Raises HDL Cholesterol Levels by Increasing the Transport Rate of Apolipoproteins A-I and A-II. **Circulation**, v. 102, n. 19, p. 2347–2352, 11 jul. 2000.

SILVA, L. P.; BARCELOS, I. S. da C.; PASSOS-LIMA, A. B.; ESPINDOLA, F. S.; CAMPOS, D. M. B.; COSTA-CRUZ, J. M. Western Blotting Using *Strongyloides Ratti* Antigen for the Detection of IgG Antibodies as Confirmatory Test in Human Strongyloidiasis. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 5, p. 687–691, jul. 2003.

SILVA, M. L. S. **Associação entre a infecção por *Strongyloides stercoralis* e a produção de cortisol induzida pelo álcool: diagnóstico e prevenção da hiperinfecção em pacientes alcoolistas**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2014.

SILVERMAN, J. M.; CHAN, S. K.; ROBINSON, D. P.; DWYER, D. M.; NANDAN, D.; FOSTER, L. J.; REINER, N. E. Proteomic analysis of the secretome of *Leishmania donovani*. **Genome Biology**, v. 9, n. 2, p. R35, 2008.

SOARES, N. M.; LEAL, T. F.; FIÚZA, M. C.; REIS, E. a. G.; SOUZA, M. a. L.; DOS-SANTOS, W. L.; PONTES-DE-CARVALHO, L. Plasma Lipoproteins in Visceral

Leishmaniasis and Their Effect on Leishmania-Infected Macrophages. **Parasite Immunology**, v. 32, n. 4, p. 259–266, 1 abr. 2010.

SOBLIK, H.; YOUNIS, A. E.; MITREVA, M.; RENARD, B. Y.; KIRCHNER, M.; GEISINGER, F.; STEEN, H.; BRATTIG, N. W. Life Cycle Stage-Resolved Proteomic Analysis of the Excretome/Secretome from *Strongyloides ratti*—Identification of Stage-Specific Proteases. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 10, n. 12, p. M111.010157, 12 jan. 2011.

SORENSEN, R. C.; PRIMO-PARMO, S. L.; CAMPER, S. A.; LA DU, B. N. The Genetic Mapping and Gene Structure of Mouse Paraoxonase/Arylesterase. **Genomics**, v. 30, n. 3, p. 431–438, 10 dez. 1995.

SOUZA, J. N. de; MACHADO, P. R. L.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. Recurrence of *Strongyloides stercoralis* Infection in a Patient with Hansen's Disease: A Case Report. **Leprosy Review**, v. 85, n. 1, p. 58–62, mar. 2014.

SOZIO, M.; CRABB, D. W. Alcohol and Lipid Metabolism. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 1, p. E10–E16, 1 jul. 2008.

STEGMAYER, C.; KEHLENBACH, A.; TOURNAVITI, S.; WEGEHINGEL, S.; ZEHE, C.; DENNY, P.; SMITH, D. F.; SCHWAPPACH, B.; NICKEL, W. Direct Transport across the Plasma Membrane of Mammalian Cells of Leishmania HASPB as Revealed by a CHO Export Mutant. **Journal of Cell Science**, v. 118, n. 3, p. 517–527, 1 fev. 2005.

STEINBERG, D.; PARTHASARATHY, S.; CAREW, T. E.; KHOO, J. C.; WITZTUM, J. L. Beyond Cholesterol. Modifications of Low-Density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity. **The New England Journal of Medicine**, v. 320, n. 14, p. 915–924, 6 abr. 1989.

SUAREZ, A.; SÁNCHEZ, C. [*Strongyloides stercoralis*: histopathological findings of duodenal mucosa (1999-2005)]. **Revista De Gastroenterología Del Perú: Órgano Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Perú**, v. 26, n. 1, p. 44–48, mar. 2006.

SUDRÉ, A. P.; MACEDO, H. W. de; PERALTA, R. H. S.; PERALTA, J. M. Diagnóstico da estrogiloidíase humana: importância e técnicas. **Revista de patologia tropical**, v. 35, n. 3, p. 173–184, dez. 2006.

SUDRÉ, A. P.; SIQUEIRA, R. C.; BARRETO, M. G. M.; PERALTA, R. H. S.; MACEDO, H. W.; PERALTA, J. M. Identification of a 26-kDa Protein Fraction as an Important Antigen for Application in the Immunodiagnosis of Strongyloidiasis. **Parasitology Research**, v. 101, n. 4, p. 1117–1123, 14 jun. 2007.

SULTANA, Y.; JEOFFREYS, N.; WATTS, M. R.; GILBERT, G. L.; LEE, R. Real-Time Polymerase Chain Reaction for Detection of *Strongyloides stercoralis* in Stool. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 6, p. 1048–1051, jun. 2013.

SYKES, A. M.; MCCARTHY, J. S. A Coproantigen Diagnostic Test for Strongyloides Infection. **c**, v. 5, n. 2, p. e955, 8 fev. 2011.

TAVARES, A. de M. Prevalence of strongyloidiasis in ten municipalities of the Amazon State, Brazil, and its relation with soil and water physical chemical composition. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 1, p. 107–108, fev. 2000.

TAVARES DIAS, M.; GRANDINI, A. A. Prevalência e aspectos epidemiológicos de enteroparasitoses na população de São José da Bela Vista, São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 1, p. 63–5, fev. 1999.

TEIXEIRA, A.; SAMPAIO, T. Iauand. *Strongyloides stercoralis*: frequência em exames parasitológicos do Hospital de Clínicas da UNICAMP e análise morfométrica das larvas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 1997.

TEIXEIRA, M. C. A.; INÊS, E. J.; PACHECO, F. T. F.; SILVA, R. K. N. R.; MENDES, A. V.; ADORNO, E. V.; LIMA, F. M.; SOARES, N. M. Asymptomatic *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection in an Alcoholic Patient with Intense Anemia. **The Journal of Parasitology**, v. 96, n. 4, p. 833–835, ago. 2010.

THOMAS, M. C.; COSTELLO, S. A. Disseminated Strongyloidiasis Arising from a Single Dose of Dexamethasone before Stereotactic Radiosurgery. **International Journal of Clinical Practice**, v. 52, n. 7, p. 520–521, out. 1998.

THOMAS-MOYÀ, E.; GIANOTTI, M.; PROENZA, A. M.; LLADÓ, I. Paraoxonase 1 Response to a High-Fat Diet: Gender Differences in the Factors Involved. **Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 13, n. 3-4, p. 203–209, abr. 2007.

TIEGS, G. Cellular and Cytokine-Mediated Mechanisms of Inflammation and Its Modulation in Immune-Mediated Liver Injury. **Zeitschrift Für Gastroenterologie**, v. 45, n. 1, p. 63–70, jan. 2007.

VADLAMUDI, R. S.; CHI, D. S.; KRISHNASWAMY, G. Intestinal Strongyloidiasis and Hyperinfection Syndrome. **Clinical and Molecular Allergy**, v. 4, n. 1, p. 8, 30 maio 2006.

VALLADA, E. P. **Manual de exames de fezes – coprologia e parasitologia**. São Paulo: Atheneu, 1993.

VANDEBOSCH, S.; MANA, F.; GOOSSENS, A.; URBAIN, D. *Strongyloides stercoralis* Infection Associated with Repetitive Bacterial Meningitis and SIADH: A Case Report. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**, v. 71, n. 4, p. 413–417, dez. 2008.

VAN DE CROMMENACKER, J.; RICHARDSON, D. S.; KOLTZ, A. M.; HUTCHINGS, K.; KOMDEUR, J. Parasitic infection and oxidative status are associated and vary with breeding activity in the Seychelles warbler. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 279, n. 1733, p. 1466–1476, 22 abr. 2012.

VAN DER GAAG, M. S.; VAN TOL, A.; SCHEEK, L. M.; JAMES, R. W.; URGERT, R.; SCHAAF SMA, G.; HENDRIKS, H. F. J. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. **Atherosclerosis**, v. 147, n. 2, p. 405–410, dez. 1999.

VAN DOORN, H. R.; KOELEWIJN, R.; HOFWEGEN, H.; GILIS, H.; WETSTEYN, J. C. F. M.; WISMANS, P. J.; SARFATI, C.; VERVOORT, T.; GOOL, T. van. Use of Enzyme-

Linked Immunosorbent Assay and Dipstick Assay for Detection of *Strongyloides stercoralis* Infection in Humans. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 2, p. 438–442, 2 jan. 2007.

VARATHARAJALU, R.; PARANDAMAN, V.; NDAO, M.; ANDERSEN, J. F.; NEVA, F. A. *Strongyloides stercoralis* Excretory/secretory Protein Strongylastacin Specifically Recognized by IgE Antibodies in Infected Human Sera. **Microbiology and Immunology**, v. 55, n. 2, p. 115–122, 1 fev. 2011.

VERWEIJ, J. J.; CANALES, M.; POLMAN, K.; ZIEM, J.; BRIENEN, E. A. T.; POLDERMAN, A. M.; LIESHOUT, L. van. Molecular Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in Faecal Samples Using Real-Time PCR. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 4, p. 342–346, 4 jan. 2009.

VICENTE-GUTIÉRREZ, M. M.; DIEZ RUIZ, A.; GIL EXTREMERA, B.; BERMÚDEZ GARCÍA, J. M.; GUTIÉRREZ GEA, F. Low Serum Levels of Alpha-Interferon, Gamma-Interferon, and Interleukin-2 in Alcoholic Cirrhosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 36, n. 9, p. 1209–1212, set. 1991.

VIEIRA, E. A.; CARVALHO, W. A.; ARAS JÚNIOR, R.; COUTO, F. D.; COUTO, R. D. Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 47, n. 2, p. 113–118, abr. 2011.

VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. de C. G.; COSTA, N. M. B.; MINIM, V. P. R.; STRINGUETA, P. C.; BRESSAN, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 537–549, abr. 2008.

WATSON, A. D.; BERLINER, J. A.; HAMA, S. Y.; LA DU, B. N.; FAULL, K. F.; FOGELMAN, A. M.; NAVAB, M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. **Journal of Clinical Investigation**, v. 96, n. 6, p. 2882–2891, dez. 1995.

WEGENER, D. M.; SCHAFFSTEIN, J.; DILGER, U.; COENEN, C.; WEDMANN, B.; SCHMIDT, G. Gastrointestinal Transit of Solid-Liquid Meal in Chronic Alcoholics. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 36, n. 7, p. 917–923, 1 jul. 1991.

WEISS, W.; WEILAND, F.; GÖRG, A. Protein Detection and Quantitation Technologies for Gel-Based Proteome Analysis. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 564, p. 59–82, 2009.

WHO, W. H. O. WHO/CDC case definition for AIDS. v. 61, p. 69–73, 1986.

WHO, W. H. O. D. of S. Global Status Report on Alcohol 2004. 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/42971>>. Acesso em: 26 nov. 2015.

WIEDERMANN, U.; STEMBERGER, H.; UNFRIED, E.; WIDHALM, K.; KUNDI, M.; ALTENRIEDERER, M.; SAVEDRA, M.; WIEDERMANN, G. Intestinal Worm Burden and Serum Cholesterol or Lipid Concentration in a Shipibo Population (Peru). **Zentralblatt für Bakteriologie**, v. 275, n. 2, p. 279–286, jun. 1991.

WILKINS, M. R.; SANCHEZ, J. C.; GOOLEY, A. A.; APPEL, R. D.; HUMPHERY-SMITH, I.; HOCHSTRASSER, D. F.; WILLIAMS, K. L. Progress with Proteome Projects: Why All Proteins Expressed by a Genome Should Be Identified and How to Do It. **Biotechnology & Genetic Engineering Reviews**, v. 13, p. 19–50, 1996.

WITZTUM, J. L.; STEINBERG, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, n. 6, p. 1785–1792, dez. 1991.

WURTZ, R.; MIROT, M.; FRONDA, G.; PETERS, C.; KOCKA, F. Short Report: Gastric Infection by *Strongyloides stercoralis*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 51, n. 3, p. 339–340, set. 1994.

YATSUDA, A. P.; KRIJGSVELD, J.; CORNELISSEN, A. W. C. A.; HECK, A. J. R.; VRIES, E. de. Comprehensive Analysis of the Secreted Proteins of the Parasite *Haemonchus contortus* Reveals Extensive Sequence Variation and Differential Immune Recognition. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 19, p. 16941–16951, 5 set. 2003.

ZEMEL, M. B.; SUN, X.; SOBHANI, T.; WILSON, B. Effects of Dairy Compared with Soy on Oxidative and Inflammatory Stress in Overweight and Obese Subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 1, p. 16–22, jan. 2010.

ZHENG, W.; TIAN, X.; LI, L.; JING, H.; LI, F.; ZENG, X.; TANG, F. Protein-Losing Enteropathy in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of the Clinical Features of Fifteen Patients. **Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, v. 13, n. 6, p. 313–316, dez. 2007.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Identificar a infecção por *S. stercoralis* e determinar o perfil lipídico, a atividade da paraoxonase e os níveis de cortisol endógeno nos pacientes alcoolistas, internados no Centro de Acolhimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA), pertencente às Obras Sociais Irmã Dulce. Além, de realizar o estudo da proteômica de *S.stercoralis* e de *S.venezuelensis*.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Estudar a frequência da infecção por *S. stercoralis* através do diagnóstico parasitológico e a presença de anticorpos IgG-anti-*S. stercoralis* em pacientes alcoolistas internados no Centro de Acolhimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA), pertencente às Obras Sociais Irmã Dulce;

3.2.2 Determinar o perfil lipídico, a atividade da paraoxonase (PON1) e a concentração de cortisol endógeno nos pacientes alcoolistas e não alcoolistas infectados ou não com *S.stercoralis*;

3.2.3 Correlacionar os níveis de cortisol sérico com a infecção por *S. stercoralis* e com a atividade da paraoxonase nestes pacientes;

3.2.4 Identificar e analisar os constituintes do proteoma e do secretoma (proteoma de fator excretado/secretado de *S. venezuelensis*) e de *S.stercoralis* por espectrometria de massas;

3.2.5 Classificar as proteínas “específicas” encontradas nas espécies *S.stercoralis* e de *S.venezuelensis*(proteoma e secretoma) e identificar as funções destas proteínas

4. CAPÍTULO 1: Association between *Strongyloides stercoralis* infection and cortisol secretion in alcoholic patients

Acta Tropica 154 (2016) 133–138



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Tropica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/actatropica



Association between *Strongyloides stercoralis* infection and cortisol secretion in alcoholic patients



Mônica L.S. Silva^a, Elizabete de J. Inês^a, Alex Bruno da S. Souza^a,
Victória Maria dos S. Dias^a, Cléa M. Guimarães^b, Edimacia R. Menezes^b,
Larissa G. Barbosa^b, Maria Del Carmen M. Alves^b, Márcia Cristina A. Teixeira^a,
Neci M. Soares^{a,*}

^a Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

^b Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, Bahia, Brazil

5. CAPÍTULO 2: Infection by *Strongyloides stercoralis* changes serum paraoxonase-1 activity and lipid profile in chronic alcoholic patients

Elizabete de Jesus Inês^a, Mônica Lopes Sampaio Silva^a, Joelma Nascimento de Souza^a, Alana Alcântara Galvão^c, Neuza Maria Alcântara Neves^c, Márcia Cristina Aquino Teixeira^a, Neci Matos Soares^{a,*}

^aDepartamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

^bCentro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia, Brazil

^cLaboratório de Alergia e Acarologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

* Corresponding author. Address: Rua Barão de Jeremoabo, s/n Campus Universitário de Ondina, Ondina, 40170 115, Salvador, Bahia, Brazil. Tel.: +55 71 32836950; fax: +55 71 32836919.

E-mail addresses: necisoares@gmail.com, neci@ufba.br (N.M. Soares).

Abstract

This work aimed at investigating the paraoxonase-1 (PON1) activity, cortisol levels and lipid profile in sera of alcoholic and nonalcoholic *Strongyloides stercoralis*-infected and uninfected individuals. The activity of PON1 was measured by the Beltowski method and serum lipids and cortisol levels by commercial kits. PON1 activity was low in both alcoholic and nonalcoholic individuals infected with *S. stercoralis* ($p < 0.05$). A positive correlation was observed between PON1 activity and cortisol concentration in alcoholic individuals noninfected with *S. stercoralis* ($p < 0.05$), whereas a negative correlation occurred in *S. stercoralis*-infected nonalcoholic individuals ($p < 0.05$). The levels of triglycerides, LDL-C and VLDL-C in *S. stercoralis*-infected alcoholic individuals were significantly lower than in uninfected alcoholic individuals ($p < 0.05$). The higher level of HDL-C and the low level of LDL-C, VLDL, triglycerides and PON1 activity in alcoholic patients infected with *S. stercoralis* shows a pattern anti-atherogenic.

Keywords: Alcoholism. Paraoxonase. Cortisol. *S. stercoralis*. Serum lipids

5.1 Introduction

The paraoxonase (PON) gene family includes three members, *PON1*, *PON2* and *PON3*, aligned in tandem on the long arms of chromosomes (q21Æ22). Serum PON1 is predominantly synthesized by hepatocytes and released into the circulation associated with high-density lipoproteins (HDL). It is involved in a multiple of biological activities, including the detoxification of organophosphate and prevention of atherosclerosis. Also, presumably, it protects low-density lipoproteins (LDL) against oxidative stress, reducing the formation of macrophage foam cells and inactivate LDL-derived oxidized phospholipids (SHIH et al., 1998; COSTA et al., 2005).

The PON1 activity have been implicated in the pathogenesis of other inflammatory diseases caused by bacteria, viruses, parasites, and excessive alcohol consumption (AVIRAM et al., 1999; MARSILLACH et al., 2007; FARID et al., 2008; AKBAS et al., 2010). Farid et al. (2009) studying Wistar rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*, observed markedly decreases in serum PON1 activity and increased pro-inflammatory cytokines in serum (IL-1, IL-6 and TNF- α). A moderate alcohol consumption is associated with slight increases in serum PON1 activity and HDL cholesterol (HDL-C) in normal subjects (HENDRIKS et al., 1998; VAN DER GAAG et al., 1999; SIERKSMA et al., 2002; RAO et al., 2003)). However, in chronic alcoholics with liver cirrhosis, the PON1 activity and HDL-C is very low (SABESIN et al., 1977; RAO et al., 2003; MARSILLACH et al., 2007; KEDAGE et al., 2010).

High parasite load *S. stercoralis* infection has been associated with alcoholism (SILVA, 2014). Possibly, this is due to the effect of ethanol on the hypothalamic pituitary adrenal axis, increasing the levels of endogenous corticosteroids, leading to larvae differentiation from rhabditoid to filariform infective stage and hyperinfection (OGILVIE et al., 1998; LÁSZLÓ et al., 2001; CHOUDHRY; LI; CHAUDRY, 2006; TEIXEIRA et al., 2010). Moreover, some studies have demonstrated lipid profile alterations in other parasitic infections (BANSAL;

BHATTI; SEHGAL, 2005; SOARES et al., 2010). A decrease in total cholesterol, triglycerides and HDL-C was observed in *Callithrix jacchus* (sagui)infected with *Shistosoma mansoni*(RAMOS et al., 2004) and in guinea pigs infected with *Ascarissuum*(BIADUÑ, 1989). Others studies with intestinal worms have shown decreased serum lipid levels (in hookworm and *Trichuris*infected patients) with a significant inverse correlation between worm egg excretion and HDL-C levels in (WIEDERMANN et al., 1991; BANSAL; BHATTI; SEHGAL, 2005).

The purpose of this study was to investigate PON1 activity, cortisol levels and lipid profile in *Strongyloides stercoralis*-infected and uninfected alcoholic and nonalcoholic individuals.

5.2 Materials and methods

5.2.1. Patients and sample details

The present study was performed from September 2012 to March 2014. A total of 276 individuals attended by the National Health System in Salvador, Bahia, Brazil, was included in this study. All of the subjects included in this study lived at the upcoming neighborhoods, and presented similar demographic and socioeconomic characteristics. Samples of venous blood were collected from 202 alcoholics (71 *S. stercoralis*-infected and 131 uninfected individuals) and from 74 nonalcoholics (13 *S. stercoralis*-infected and 61 uninfected individuals). The chronic alcoholic individuals were voluntarily hospitalized for alcoholism treatment (mean age of 43.9 ± 9.7), diagnosed according to WHO criteria (F10.2, ICD 10, 2002) and the nonalcoholic individuals, apparently healthy, attended at an outpatient service (mean age of 47.0 ± 13.7). The inclusion criteria were the following: adult males with fecal examination and information on the occurrence or not of daily ethanol intake. None of the subjects had used corticosteroids or any other immunosuppressive drugs; neither were infected with HIV, HTLV-1 and hepatic virus. The Committee of Ethics in Research of the Nursing School,

Federal University of Bahia, Brazil, approved this study and a written informed consent for participation was assigned from each patient, when the clinical specimens were acquired.

5.2.1 *Strongyloidiasis diagnosis*

Three fresh fecal samples from each subject were examined on alternate days, by three different parasitological methods: spontaneous sedimentation, modified Baermann-Moraes and agar plate culture (APC). *S. stercoralis* larvae from one gram of feces obtained by the modified Baermann-Moraes method were quantified under a microscope (400× magnification).

5.2.2 *Quantification of PON1 activity*

All sera samples were stored at -80 °C until measurement of the PON1 activity. Serum PON1 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) basal activity was assayed according to Beltowski et al. (2005) method with some modifications. Briefly, serum PON1 activity was determined by measuring the initial rate of substrate hydrolysis to p-nitrophenol by absorbance at 405 nm. The assay mixture contained 5 mM paraoxon (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 2 mM CaCl₂, and 7 µL of serum in 100 mM Tris-HCl buffer (pH 8.0). The production of p-nitrophenol was detected after 5 min in a spectrophotometer (Biotek EL- 800, CA, USA). Enzyme activity was measured at 25 °C in duplicate and all results are presented in nmol per minute per mL, calculated from the E₄₀₅ of p-nitrophenol (18.050LM⁻¹ cm⁻¹) and expressed in U/mL (1 U of enzyme hydrolysis equivalent to 1 nmol of paraoxon/min).

5.2.3 *Serum cortisol levels*

The serum cortisol level was measured by ELISA, following the manufacturer's instructions (Cortisol AccuBind™ EIA, Monobind Inc., USA). The blood samples were collected in the morning between 7:00 and 9:30 a.m.

5.2.4. Lipid profile and hepatic biomarkers

The measurement of HDL cholesterol and triglycerides levels were performed by enzymatic methods using commercial kits (Roche Diagnostics; Mannheim, Germany and Pureauto S TG-N; Daiichi Pure Chemicals, Tokyo, Japan, respectively). The serum LDL cholesterol (LDL-C) concentration was estimated by using the Friedewald formula (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). Serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, and bilirubin concentrations were measured by standard methods (Beckman-Coulter Fullerton, CA, USA).

5.2.5. Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the statistical software Graph Pad 5.0 (San Diego, USA). The paraoxonase activity cut-off value was established by the ROC curve (receiver operating characteristic) using 29 serum samples from healthy adult individuals and 59 serum samples from *S. stercoralis*-infected patients with normal ALT and AST levels. Fisher's exact test was performed for comparison between cortisol levels and paraoxonase among alcoholic and non-alcoholic individuals, calculated with 95% confidence intervals. The Spearman correlation test was used to correlate the cortisol levels with PON1 activity in all patients groups. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$. The univariate regression analysis was done to relate *S. stercoralis* infection and alcoholism.

5.3 Results

The PON1 activity was significantly lower in *S. stercoralis*-infected patients, both alcoholic and nonalcoholic, than in alcoholic and nonalcoholic uninfected individuals ($p < 0.05$, Table 1). Among the infected patients, the PON1 activity was lower in nonalcoholic than in alcoholic patients ($p < 0.05$).

The cortisol level was high in alcoholic than in nonalcoholic individuals regardless of being infected or not ($p > 0.05$, Table 1). As shown in Fig. 1, serum PON1 activity had a weak positive correlation with cortisol levels in uninfected alcoholic patients (A, $r = 0.248$, $p < 0.05$). By the other hand there was no correlations between serum PON1 activity and cortisol levels in infected alcoholic patients (B, $r = -0.01$, $p > 0.05$). Moreover, serum PON1 activity in nonalcoholic *S. stercoralis* infected had negative correlation with cortisol levels (C, $r = -0.602$, $p < 0.05$). A correlation of PON1 activity with sera cortisol levels in uninfected nonalcoholic individuals was not observed (D, $r = -0.11$, $p > 0.05$).

The triglycerides, LDL-C, and VLDL levels were lower in *S. stercoralis*-infected than in uninfected alcoholic patients ($p < 0.05$; Table 1). On the other hand, total cholesterol and LDL-C were higher in *S. stercoralis*-infected than in uninfected nonalcoholic individuals ($p < 0.05$; Table 1). As shown in Table 1, HDL-C levels in alcoholic patients were higher than in nonalcoholic individuals (Table 1, $p < 0.05$), regardless of being infected or not infected ($p > 0.05$).

In those *S. stercoralis*-infected patients, the liver enzyme levels were higher in alcoholics than in nonalcoholics ($p < 0.05$). There were no significant differences in liver enzyme levels among the other groups of individuals included in this study (Table 1).

Table 1. Activity of paraoxonase (PON1), cortisol levels and lipid profile in serum of alcoholic and nonalcoholic *S. stercoralis*-infected and uninfected individuals

Parameter	Alcoholics (n = 202)			Nonalcoholics (n = 74)		
	Infected (n = 71)	Uninfected (n = 131)	p	Infected (n = 13)	Uninfected (n = 61)	p
	X ± SE	X ± SE		X ± SE	X ± SE	
PON1 activity U/mL	74.60 ± 6.44****	107.9 ± 5.50	<0.05	18.7 ± 8.74****	118.9 ± 13.91	<0.05
Cortisol (µg/dL)	28.2 ± 0.76 ^{ε#}	26.3 ± 0.78 ^{ψ0}	NS	13.74 ± 2.32 ^{εψ}	13.10 ± 1.13 ^{#0}	NS
TC (mg/dL)	181.5 ± 4.71	194.9 ± 3.71 [§]	NS	207.3 ± 10.29	180.5 ± 4.66 [§]	<0.05
HDL-C (mg/dL)	62.98 ± 2.78*	60.49 ± 1.83 ^{§§}	NS	47.92 ± 3.54*	45.97 ± 2.25 ^{§§}	NS
LDL-C (mg/dL)	98.96 ± 3.75**	110.3 ± 2.99	<0.05	131.7 ± 9.75**	108.2 ± 3.67	<0.05
VLDL-C (mg/dL)	18.08 ± 1.04	22.96 ± 1.04	<0.05	25.24 ± 3.858	24.75 ± 2.09	NS
TG (mg/dL)	90.32 ± 5.16***	114.7 ± 5.19	<0.05	145.3 ± 26.01***	128.0 ± 11.12	NS
Creatinine (mg/dL)	0.76 ± 0.02 ^ψ	0.80 ± 0.02 ^{§§§}	NS	0.95 ± 0.03 ^ψ	0.89 ± 0.02 ^{§§§}	NS
ALT (U/L)	50.00 ± 5.17	46.13 ± 4.15 ^ε	NS	33.33 ± 6.02	30.12 ± 2.75 ^ε	NS
AST (U/L)	98.18 ± 9.82 ^{ψψ}	81.13 ± 6.62 ^{εε}	NS	21.67 ± 1.27 ^{ψψ}	25.60 ± 2.16 ^{εε}	NS
GGT (U/L)	224.3 ± 26.37 ^{ψψψ}	245.8 ± 23.92 ^{εεε}	NS	36.55 ± 6.98 ^{ψψψ}	37.60 ± 3.52 ^{εεε}	NS
BT (mg/dL)	0.79 ± 0.05	0.76 ± 0.04	NS	0.9000 ± 0.0	0.9000 ± 0.17	NS
BD (mg/dL)	0.39 ± 0.02	0.38 ± 0.02	NS	0.3000 ± 0.0	0.3143 ± 0.0	NS
BI (mg/dL)	0.40 ± 0.03	0.38 ± 0.024	NS	0.6000 ± 0.0	0.49 ± 0.05	NS

Abbreviations: ALT, Alanin amino transferase, TC: Total cholesterol, LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol, HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol, TG: triglyceride, Cr: Creatinine, TC: Total cholesterol, BT: Total bilirubin, BD: direct bilirubin, BI: indirect bilirubin, GGT: Gamma-glutamyl transferase, NS: non-significant, $p < 0.05$ statistically significant, values are expressed as mean ± standard deviation. n^{symbol} - Differences statistically significant between alcoholic and nonalcoholic *S. stercoralis*-infected or uninfected individuals.

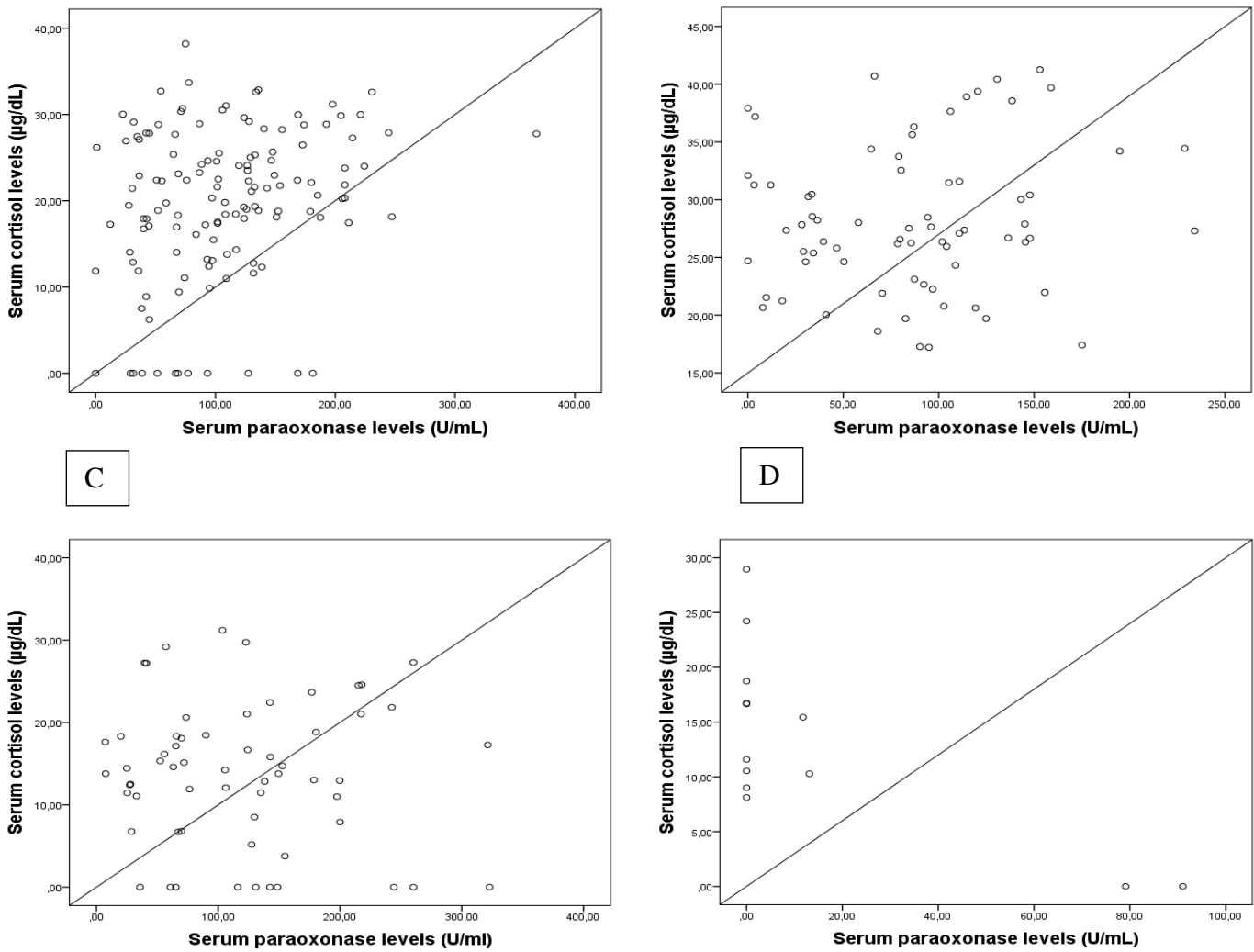


Fig. 1. Correlations between serum cortisol levels and paraoxonase activity: (A) alcoholic patients *S. stercoralis* uninfected ($r = 0.258$, $p < 0.05$) and (B) infected ($r = 0.125$, $p > 0.05$); (C) nonalcoholic *S. stercoralis* uninfected ($r = -0.010$, $p > 0.05$) and (D) infected patients ($r = -0.601$, $p < 0.05$).

5.4 Discussion

PON1 plays an important role in the organism's antioxidant and anti-inflammatory system. It is synthesized by the liver and circulates in the blood bound to high-density lipoprotein. The PON1 activity and serum HDL-C of individuals with *moderate alcohol* consumption increase while in chronic alcoholism they decrease (VAN DER GAAG et al., 1999, 2001; SIERKSMA et al., 2002).

Our results showed that the PON1 activity was significantly lower in *S. stercoralis*-infected patients, regardless of being or not alcoholics. This is in agreement with other studies in which was observed a decrease in PON1 activity in rats infected with *N. brasiliensis* or *T. spiralis* (FARID et al., 2008; MIDO et al., 2012). Analysis by binary logistic regression, using paraoxonase as outcome and alcoholism and *S. stercoralis* infection as confounding variable showed a positive association between *S. stercoralis* infection and paraoxonase activity. The infection is a risk factor to determine low paraoxonase activity (OR = 2.24; 95% CI = 1.29-3.89). However, low paraoxonase activity was not associated with alcoholism (crude OR = 0.90; 95% CI = 0.52-1.56), probably because the alcoholic patients did not yet have an altered hepatic function, since the hepatic enzyme levels were only slightly higher than the reference values, in agreement with other reports (FERRÉ et al., 2003; VINCENT-VIRY et al., 2003). The mechanisms underlying the observed PON1 activity reduction in parasite infection are not completely understood. The inflammatory process and toxic irritation of gut wall may stimulate inflammatory cytokines production that would reduce both PON1 synthesis and PON1 activity.

Plasma lipid alterations have been demonstrated in some parasitic diseases. On mansonic schistosomiasis, the plasmatic concentration of total cholesterol and triglyceride levels were found to be decreased (RAMOS et al., 2004). In human visceral leishmaniasis high levels of triglycerides and low levels of HDL-C were shown (SOARES et al., 2010). *Trichinella*

spiralis infection increased LDL/VLDL and decreased HDL-C (MIDO et al., 2012). As shown herein, an increase in total cholesterol and LDL-C in nonalcoholic individuals infected with *S. stercoralis* was observed. This could be caused by pro-inflammatory cytokines released from activated immune cells (neutrophils and macrophages) that would induce high levels of serum LDL-C via increased activity of hepatic hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, which in its turn leads to an increase in hepatic cholesterol synthesis and secretion – thus facilitating hepatic lipoprotein secretion (FEINGOLD et al., 1995). On the other hand, the HDL-C levels and PON1 activity, both variables associated to anti-inflammatory mechanisms, were higher in alcoholic infected than in nonalcoholic infected patients.

The HDL-C levels were not changed by parasite infection inside the alcoholic and nonalcoholic groups. However, alcoholic patients had high levels of HDL-C, and a positive association between alcoholism and HDL-C (OR 2.31; 95% CI = 1.14 -4.70; $p < 0.05$) was observed, similar to other studies with patients without hepatic damage (SIERKSMA et al., 2002; MARSILLACH et al., 2007). The alcohol intake increases HDL-C in a dose-dependent fashion, possibly because of an increase in the transport rate of HDL apolipoproteins apo A-I and A-II (SILVA et al., 2000). On the other hand, Wu and Cederbaum (2003) have shown that a high dose of ethanol is a powerful generator of free oxygen radicals that induce an increase in lipid peroxidation by two mechanisms: increasing the production of reactive oxygen species and/or decreasing endogenous antioxidant. This in turn could result in production of proinflammatory cytokines inducing a negative effect on HDL-C and PON1 activity (FARID et al., 2008, 2009).

In this study, no significant association was found between PON1 and HDL-C (OR 0.90; 95% CI = 0.45-1.81; $p > 0.05$). Although the metabolism of these two molecules has been related, factors resulting from immunoinflammatory, metabolic, vascular, neural and

endocrine responses may influence the serum concentration of HDL-C and/or PON1 activity (VAN DER GAAG et al., 2001; ROSSI et al., 2014). Some studies on parasite infections also demonstrated the lack of association between HDL-C concentration and PON1 activity. This may be due to a defective HDL-C function which is intimately associated with alterations in intravascular HDL-C metabolism and structure forming HDL particles with attenuated antioxidant activity (MCNEIL; KNOX; PROUDFOOT, 2002; KONTUSH; CHAPMAN, 2006).

In the study described herein, high cortisol levels in alcoholic patients were observed in accordance with previous reports (GIANOULAKIS; DAI; BROWN, 2003; THAYER et al., 2006). The production of endogenous cortisol is stimulated by the direct acute effect of alcohol on the HPA axis that alter endocrine function (OGILVIE et al., 1998; BADRICK et al., 2008). To our knowledge, this is the first time that a positive correlation between paraoxonase activity and cortisol concentration in alcoholic patients is shown. This could be ascribed to alcoholism raising HDL synthesis and HDL-associated PON1. The HDL is the major source of cholesterol for steroid synthesis and the absence of HDL-associated PON1 results in low HDL binding to adrenal cells and decreased accumulation of cholesterol ester, which is the precursor of corticosteroid (GAMLIEL-LAZAROVICH et al., 2010). Contrasting with the findings described above, a negative correlation between PON1 activity and serum cortisol level were shown in nonalcoholic *S. stercoralis*-infected patients. This may explain why PON1 activity was inhibited by parasite infection.

Farid and collaborators (2008) demonstrated a positive correlation between PON1 activity and parasite load in Wistar rats infected with *N. brasiliensis*. This was not observed here with alcoholic or nonalcoholic *S. stercoralis*-infected patients, perhaps because of the different species of parasites and hosts. A reduced PON1 activity has been observed in a number of pathological conditions. In alcoholic patients it occurs with the increase of

inflammatory cytokines (CREWS et al., 2006). The decrease of serum PON1 activity in *S. stercoralis* infection observed herein may be due to downregulation of hepatic PON1 synthesis by pro-inflammatory cytokines, as demonstrated during *N. brasiliensis* infection in rats (FARID et al., 2008), which is associated with an early strong gut-inflammatory response with production of the cytokines IL-1, IL-6, and TNF- α (MCGEE et al., 1995; KHOVIDHUNKIT et al., 2000). Moreover, free radical activity present in *S. stercoralis* infection (SHINTOKU et al., 2011) may decrease PON1 activity, as occurs in HIV infected patients (PARRA et al., 2007).

A Spanish cohort study, has concluded that alcohol intake in men aged 29–69 years was associated with a more than 30% lower coronary heart disease incidence (ARRIOLA et al., 2010). The best available hypothesis relates the protection against atherosclerosis to the increased concentration of HDL-C (LI; MUKAMAL, 2004). It was demonstrated herein that *S. stercoralis* infection significantly reduced serum paraoxonase activity, more in nonalcoholic than in alcoholic patients. In addition, the lipid profile of *S. stercoralis* infected patients was changed and apparently, the synergism between *S. stercoralis* infection and alcoholism maintained high HDL-C, low LDL-C, low VLDL and low triglycerides concentrations and PON1 activity around four times higher than in nonalcoholic infected patients like an anti-atherogenic profile. Therefore, more research is necessary to elucidate the effect of chronic nematode infections on changes in PON1 activity, the lipid profile and, the complex interplay of these factors in alcoholic patients *S. stercoralis* infected.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Ministério da Saúde/Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (PPSUS/FAPESB) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazilian agencies. We wish to thank Dr. Lain Carlos Pontes-de-

Carvalho for linguistic improvement on this manuscript.

5.5References

- AKBAS, H. S.; BASYIGIT, S.; SULEYMANLAR, I.; KEMALOGLU, D.; KOC, S.; DAVRAN, F.; DEMIR, I.; SULEYMANLAR, G. The assessment of carotid intima media thickness and serum Paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* positive subjects. **Lipids in Health and Disease**, v. 9, p. 92, 30 ago. 2010.
- ARRIOLA, L.; MARTINEZ-CAMBLOR, P.; LARRAÑAGA, N.; BASTERRETXEA, M.; AMIANO, P.; MORENO-IRIBAS, C.; CARRACEDO, R.; AGUDO, A.; ARDANAZ, E.; BARRICARTE, A.; BUCKLAND, G.; CIRERA, L.; CHIRLAQUE, M. D.; MARTINEZ, C.; MOLINA, E.; NAVARRO, C.; QUIRÓS, J. R.; RODRIGUEZ, L.; SANCHEZ, M. J.; TORMO, M. J.; GONZÁLEZ, C. A.; DORRONSORO, M. Alcohol Intake and the Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 96, n. 2, p. 124–130, jan. 2010.
- AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M.; BILLECKE, S.; EROGUL, J.; SORENSON, R.; BISGAIER, C. L.; NEWTON, R. S.; LA DU, B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 7–8, p. 892–904, abr. 1999.
- BADRICK, E.; BOBAK, M.; BRITTON, A.; KIRSCHBAUM, C.; MARMOT, M.; KUMARI, M. The Relationship between Alcohol Consumption and Cortisol Secretion in an Aging Cohort. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 3, p. 750–757, mar. 2008.
- BANSAL, D.; BHATTI, H. S.; SEHGAL, R. Role of Cholesterol in Parasitic Infections. **Lipids in Health and Disease**, v. 4, n. 1, p. 10, 9 maio 2005.
- BIADUŃ, W. [Studies of serum lipids in guinea pigs with larval ascariasis]. **Wiadomości parazytologiczne**, v. 36, n. 1-3, p. 15–26, dez. 1989.
- CHOUDHRY, M. A.; LI, X.; CHAUDRY, I. H. A Role for Corticosterone in Impaired Intestinal Immunity and Barrier Function in a Rodent Model of Acute Alcohol Intoxication and Burn Injury. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 1, n. 4, p. 428–434, 1 ago. 2006.
- COSTA, L. G.; VITALONE, A.; COLE, T. B.; FURLONG, C. E. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 69, n. 4, p. 541–550, 15 fev. 2005.
- CREWS, F. T.; BECHARA, R.; BROWN, L. A.; GUIDOT, D. M.; MANDREKAR, P.; OAK, S.; QIN, L.; SZABO, G.; WHEELER, M.; ZOU, J. Cytokines and Alcohol. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 4, p. 720–730, abr. 2006.
- FARID, A. S.; NAKAHARA, K.; MURAKAMI, N.; HAYASHI, T.; HORII, Y. Decreased Serum Paraoxonase-1 Activity during Intestinal Nematode (*Nippostrongylus brasiliensis*) Infection in Rats. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 5, p. 770–776, 5 jan. 2008.

- FARID, A. S.; SHIMOHIRA, T.; KOBAYASHI, I.; SAWADA, J.; HORII, Y. Intestinally Implanted *Nippostrongylus brasiliensis* Adult Worms Decrease Serum Paraoxonase-1 Activity in Rats. **Parasitology international**, v. 58, n. 2, p. 178–183, jun. 2009.
- FEINGOLD, K. R.; POLLOCK, A. S.; MOSER, A. H.; SHIGENAGA, J. K.; GRUNFELD, C. Discordant Regulation of Proteins of Cholesterol Metabolism during the Acute Phase Response. **Journal of Lipid Research**, v. 36, n. 7, p. 1474–1482, 7 jan. 1995.
- FERRÉ, N.; CAMPS, J.; FERNÁNDEZ-BALLART, J.; ARIJA, V.; MURPHY, M. M.; CERUELO, S.; BIARNÉS, E.; VILELLA, E.; TOUS, M.; JOVEN, J. Regulation of Serum Paraoxonase Activity by Genetic, Nutritional, and Lifestyle Factors in the General Population. **Clinical Chemistry**, v. 49, n. 9, p. 1491–1497, 9 jan. 2003.
- FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 6 jan. 1972.
- GAMLIEL-LAZAROVICH, A.; GANTMAN, A.; SHINER, M.; COLEMAN, R.; AVIRAM, M.; KEIDAR, S. Paraoxonase 1 deficiency in mice is associated with reduced steroid biosynthesis: Effects on HDL binding, cholesteryl ester accumulation and scavenger receptor type BI expression. **Atherosclerosis**, v. 211, n. 1, p. 130–135, jul. 2010.
- GIANOULAKIS, C.; DAI, X.; BROWN, T. Effect of Chronic Alcohol Consumption on the Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Pituitary β -Endorphin as a Function of Alcohol Intake, Age, and Gender. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 27, n. 3, p. 410–423, 1 mar. 2003.
- HENDRIKS, H. F. J.; VEENSTRA, J.; TOL, A. V.; GROENER, J. E. M.; SCHAAFSMA, G. Moderate Doses of Alcoholic Beverages with Dinner and Postprandial High Density Lipoprotein Composition. **Alcohol and Alcoholism**, v. 33, n. 4, p. 403–410, 1 jul. 1998.
- KEDAGE, V.; MUTTIGI, M. S.; SHETTY, M. S.; SUVARNA, R.; RAO, S. S.; JOSHI, C.; PRAKASH, M. Serum Paraoxonase 1 Activity Status in Patients with Liver Disorders. **Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 16, n. 2, p. 79–83, abr. 2010.
- KHOVIDHUNKIT, W.; MEMON, R. A.; FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. Infection and Inflammation-Induced Proatherogenic Changes of Lipoproteins. **Journal of Infectious Diseases**, v. 181, n. Supplement 3, p. S462–S472, 6 jan. 2000.
- KONTUSH, A.; CHAPMAN, M. J. Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A New Therapeutic Target at the Crossroads of Dyslipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis. **Pharmacological Reviews**, v. 58, n. 3, p. 342–374, 9 jan. 2006.
- LÁSZLÓ, F. A.; VARGA, C.; PÁVÓ, I.; GARDI, J.; VECSENYÉS, M.; GÁLFI, M.; MORSCHL, É.; LÁSZLÓ, F.; MAKARA, G. B. Vasopressin Pressor Receptor-Mediated Activation of HPA Axis by Acute Ethanol Stress in Rats. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 280, n. 2, p. R458–R465, 1 fev. 2001.
- LI, J. M.; MUKAMAL, K. J. An Update on Alcohol and Atherosclerosis. **Current Opinion in Lipidology**, v. 15, n. 6, p. 673–680, dez. 2004.

MARSILLACH, J.; FERRÉ, N.; VILA, M. C.; LLIGOÑA, A.; MACKNESS, B.; MACKNESS, M.; DEULOFEU, R.; SOLÁ, R.; PARÉS, A.; PEDRO-BOTET, J.; JOVEN, J.; CABALLERIA, J.; CAMPS, J. Serum paraoxonase-1 in chronic alcoholics: Relationship with liver disease. **Clinical Biochemistry**, v. 40, n. 9–10, p. 645–650, jun. 2007.

MCGEE, D. W.; BAMBERG, T.; VITKUS, S. J.; MCGHEE, J. R. A synergistic relationship between TNF-alpha, IL-1 beta, and TGF-beta 1 on IL-6 secretion by the IEC-6 intestinal epithelial cell line. **Immunology**, v. 86, n. 1, p. 6–11, set. 1995.

MCNEIL, K. S.; KNOX, D. P.; PROUDFOOT, L. Anti-Inflammatory Responses and Oxidative Stress in Nippostrongylus Brasiliensis-Induced Pulmonary Inflammation. **Parasite Immunology**, v. 24, n. 1, p. 15–22, 1 jan. 2002.

MIDO, S.; FATH, E. M.; FARID, A. S.; NONAKA, N.; OKU, Y.; HORII, Y. *Trichinella spiralis*: Infection changes serum paraoxonase-1 levels, lipid profile, and oxidative status in rats. **Experimental Parasitology**, v. 131, n. 2, p. 190–194, jun. 2012.

OGILVIE, K.; LEE, S.; WEISS, B.; RIVIER, C. Mechanisms Mediating the Influence of Alcohol on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Immune and Nonimmune Signals. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 22, p. 243S–247S, 1 ago. 1998.

PARRA, S.; ALONSO-VILLAVERDE, C.; COLL, B.; FERRÉ, N.; MARSILLACH, J.; ARAGONÈS, G.; MACKNESS, M.; MACKNESS, B.; MASANA, L.; JOVEN, J.; CAMPS, J. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. **Atherosclerosis**, v. 194, n. 1, p. 175–181, set. 2007.

RAMOS, T. M. de B.; VASCONCELOS, A. S. de; CARVALHO, V. C. O. de; LIMA, V. L. de M. Alterations in cholesterol, triglyceride and total phospholipid levels in plasma of *Callithrix jacchus* (sagüi) reinfected by *Schistosoma mansoni*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 1, p. 37–40, fev. 2004.

RAO, M. N.; MARMILLOT, P.; GONG, M.; PALMER, D. A.; SEEFF, L. B.; STRADER, D. B.; LAKSHMAN, M. R. Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. **Metabolism**, v. 52, n. 10, p. 1287–1294, out. 2003.

ROSSI, G.; KULEŠ, J.; RAFAJ, R. B.; MRLJAK, V.; LAUZI, S.; GIORDANO, A.; PALTRINIERI, S. Relationship between paraoxonase 1 activity and high density lipoprotein concentration during naturally occurring babesiosis in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 97, n. 2, p. 318–324, out. 2014.

SABESIN, S.; HAWKINS, H.; KUIKEN, K.; RAGLAND, J. Abnormal Plasma Lipoproteins and Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency in Alcoholic Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 72, n. 3, p. 510–518, mar. 1977.

SHIH, D. M.; GU, L.; XIA, Y.-R.; NAVAB, M.; LI, W.-F.; HAMA, S.; CASTELLANI, L. W.; FURLONG, C. E.; COSTA, L. G.; FOGELMAN, A. M.; LUSIS, A. J. Mice Lacking Serum Paraoxonase Are Susceptible to Organophosphate Toxicity and Atherosclerosis. **Nature**, v. 394, n. 6690, p. 284–287, 16 jul. 1998.

SHINTOKU, Y.; TAKAGI, H.; KADOSAKA, T.; NAGAOKA, F.; KONDO, S.; ITOH, M.; HONDA, S.; KIMURA, E. *Strongyloides ratti*: transplantation of adults recovered from the small intestine at different days after infection into the colon of naive and infection-primed Wistar rats, and the effect of antioxidant treatment on large intestinal parasitism.

Parasitology, v. 138, n. 08, p. 1053–1060, jul. 2011.

SIERKSMA, A.; VAN DER GAAG, M. S.; VAN TOL, A.; JAMES, R. W.; HENDRIKS, H. F. J. Kinetics of HDL Cholesterol and Paraoxonase Activity in Moderate Alcohol Consumers. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 26, n. 9, p. 1430–1435, 1 set. 2002.

SILVA, E. R. D. O. e; FOSTER, D.; HARPER, M. M.; SEIDMAN, C. E.; SMITH, J. D.; BRESLOW, J. L.; BRINTON, E. A. Alcohol Consumption Raises HDL Cholesterol Levels by Increasing the Transport Rate of Apolipoproteins A-I and A-II. **Circulation**, v. 102, n. 19, p. 2347–2352, 11 jul. 2000.

SILVA, M. L. S. **Associação entre a infecção por *Strongyloides stercoralis* e a produção de cortisol induzida pelo álcool: diagnóstico e prevenção da hiperinfecção em pacientes alcoolistas**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2014.

SOARES, N. M.; LEAL, T. F.; FIÚZA, M. C.; REIS, E. a. G.; SOUZA, M. a. L.; DOS-SANTOS, W. L.; PONTES-DE-CARVALHO, L. Plasma Lipoproteins in Visceral Leishmaniasis and Their Effect on *Leishmania*-Infected Macrophages. **Parasite Immunology**, v. 32, n. 4, p. 259–266, 1 abr. 2010.

TEIXEIRA, M. C. A.; INÊS, E. J.; PACHECO, F. T. F.; SILVA, R. K. N. R.; MENDES, A. V.; ADORNO, E. V.; LIMA, F. M.; SOARES, N. M. Asymptomatic *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection in an Alcoholic Patient with Intense Anemia. **The Journal of Parasitology**, v. 96, n. 4, p. 833–835, ago. 2010.

THAYER, J. F.; HALL, M.; SOLLERS III, J. J.; FISCHER, J. E. Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. **International Journal of Psychophysiology**, Cortisol and the Addictions. v. 59, n. 3, p. 244–250, mar. 2006.

VAN DER GAAG, M. S.; TOL, A. van; VERMUNT, S. H. F.; SCHEEK, L. M.; SCHAAFSMA, G.; HENDRIKS, H. F. J. Alcohol Consumption Stimulates Early Steps in Reverse Cholesterol Transport. **Journal of Lipid Research**, v. 42, n. 12, p. 2077–2083, 12 jan. 2001.

VAN DER GAAG, M. S.; VAN TOL, A.; SCHEEK, L. M.; JAMES, R. W.; URGERT, R.; SCHAAFSMA, G.; HENDRIKS, H. F. J. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. **Atherosclerosis**, v. 147, n. 2, p. 405–410, dez. 1999.

VINCENT-VIRY, M.; SASS, M.; BASTIEN, S.; AGUILLON, D.; SIEST, G.; VISVIKIS, S. PON1-192 Phenotype and Genotype Assessments in 918 Subjects of the Stanislas Cohort Study: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 41, n. 4, p. 535–540, 2003.

WIEDERMANN, U.; STEMBERGER, H.; UNFRIED, E.; WIDHALM, K.; KUNDI, M.; ALTENRIEDERER, M.; SAVEDRA, M.; WIEDERMANN, G. Intestinal Worm Burden and Serum Cholesterol or Lipid Concentration in a Shipibo Population (Peru). **Zentralblatt für Bakteriologie**, v. 275, n. 2, p. 279–286, jun. 1991.

6. Capítulo 3: Proteomic analysis of excretory/secretory and crude antigens of *S. venezuelensis* and *S. stercoralis* filariform larvae L3

Elizabete de Jesus Inês¹, Mônica Lopes Sampaio Silva¹, Alex Bruno Souza¹, Joelma Souza¹,
Alex Chapeaurouge HenK³, Jonas Perales³, Carina Pinheiro², Neuza Maria Alcantara², Márcia
Cristina Aquino Teixeira¹, Neci Matos Soares¹

¹Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade
Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

²Laboratório de Alergia e Acarologia, Instituto de Ciências da Saúde Universidade Federal da
Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

³Toxinology Laboratory, Oswaldo Cruz Institute (IOC), Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil*

Corresponding author at: Tel.: 55 71 32836950; fax 55 71 32836919.

E-mail addresses: necisoares@gmail.com (N.M. Soares)

Abstract

The proteomic analysis of crude and excretory/secretory antigens of *Strongyloides stercoralis* and *S. venezuelensis* infective larvae were performed using the shotgun platform (LC-MS / MS) for separation and identification of tryptic peptides. The mass spectrometry peptide data were analyzed using the Comet search engine and the gene ontology of products by the Blast2go software. There were identified 272 proteins: 158 in *S. stercoralis* (CSS) and 62 in *S. venezuelensis* (CSV) crude antigens. Analysis of secretory/excretory products of *S. venezuelensis* (ESPSV) revealed 52 proteins. The CSS antigen displayed 10 and 20 times more non-shared proteins compared to CSV and ESPSV, respectively. Twenty-nine proteins were shared among the three antigens analyzed, with eight proteins of CSS showing homology with the genus *Strongyloides*. Analyses of the graphics gene ontology terms revealed the presence of proteins associated with several functions, with differences in numbers of protein families according to the antigen studied. The ubiquitin protein was the most representative of the secreted/excreted products of *S. venezuelensis* (ESPSV); however, it showed no signal peptide. In contrast, three proteins of CSS (eosinophil peroxidase and metalloproteinase precursors and V-type ATPase subunit B) and two of the CSV (70 kDa and 70 kDa heat shock putative) showed signal peptides, suggesting that multiple secretion pathways can be used by *Strongyloides* molecules. The study described herein, corroborates that immunogenic proteins of *Strongyloides* can be identified in proteomics analysis, which can be used as candidates for vaccination strategies and diagnosis approaches.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*. *S. venezuelensis*. Crude antigen. Secretory/excretory. Proteomics. Shotgun

6.1 Introduction

Strongyloidiasis is one of the major global health problem with 30–100 million people infected across the world (CIMINO; KROLEWIECKI, 2014; SAUGAR et al., 2015). This disease is caused, mainly, by *Strongyloides stercoralis* and, in a few cases, by *Strongyloides fuelleborni*. *S. stercoralis* infection usually progresses without symptoms in immunocompetent individuals. However, in people with compromised immune system the infection can be fatal due to hyperinfection and dissemination (KEISER; NUTMAN, 2004; SOUZA et al., 2014). These clinical conditions, is caused, in part, by the ability of the parasite in evading the host immunity, surviving and reproducing in an adverse habitat (CUERVO; DOMONT; DE JESUS, 2010; CHEHAYEB et al., 2014).

The host-*Strongyloides* relationship involves molecular factors regulating the developmental biology of parasite. Many biomolecules, including proteins, excreted and secreted factors from *Strongyloides* can contribute to the parasite successful establishment, survival, and reproduction in different hosts (SOBLIK et al., 2011).

A widely adopted approach to identify antigens is to focus on the investigation of the parasite proteome and secretome (SOBLIK et al., 2011). Apart from mediating interactions with the host (including modification of defense signaling pathways), excretory/secretory proteins may be an important source of potential immunogens to be used for parasite diagnosis (JU et al., 2009; MARCILLA et al., 2012). The protein composition of nematode excretory/secretory products (ESP) has been characterized in several species using proteomics approaches as mass spectrometry such *Brugia malayi* (HEWITSON et al., 2008; BENNURU et al., 2009), *Ancylostoma caninum* (MULVENNA et al., 2009), *Strongyloides ratti* (TAZIR et al., 2009; SOBLIK et al., 2011), *Haemonchus contortus* (YATSUDA et al., 2003) and *Trichinella spiralis* (ROBINSON et al., 2007).

The only proteomic analysis of *S. stercoralis* has been limited at identifying proteins

associated to the larval surface (MARCILLA et al., 2010). A complete proteomic analysis of parasite excretory/secretory products is still hampered by incomplete protein databases due to the lack of genomic information (MARCILLA et al., 2010), although the *S. stercoralis* genome project has been initiated. To overcome this limitation, genomic database of *S. stercoralis* and *S. venezuelensis* are usually supplemented by gene sets from other helminthes.

The intestinal nematode *Strongyloides spp.* exhibits an exceptional repertoire of proteins expressed by filariform larva that have not been properly investigated (SOBLIK et al., 2011). Studies with secreted/excreted and crude antigens from *Strongyloides venezuelensis* infective larvae, which is genetically very similar to *S. stercoralis*, has helped to elucidate the molecular mechanisms involving the host and parasite interaction (NAGAYASU et al., 2013; YOSHIDA et al., 2011). Furthermore, these studies can identify potential biomarkers for diagnosis and/or targets for the development of new drugs, vaccines and immunomodulators (BAEK et al., 2003; FERREIRA et al., 2007; NAGAYASU et al., 2013; SYKES; MCCARTHY, 2011).

The current enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for anti-*S. stercoralis* antibody detection using crude antigens does not allow the differentiation between an active and an eradicated infection (INÊS et al., 2013; LEVENHAGEN; COSTA-CRUZ, 2014). Also, the cross-reaction with proteins expressed in other helminthiasis reduces the ELISA specificity (REQUENA-MÉNDEZ et al., 2013; LEVENHAGEN; COSTA-CRUZ, 2014). Thus, new approaches for strongyloidiasis diagnostic and prognostic purposes using specific recombinant antigens can be useful.

The main objective of this study was to identify and characterize functional molecules from filariform larvae of *S. stercoralis* and *S. venezuelensis* (crude antigen and secretory/excretory products) proteomes, searching for potential candidates for vaccination strategies and diagnosis approach.

6.2 Materials and Methods

6.2.1 Obtaining of *Strongyloides venezuelensis* filariform larvae

S. venezuelensis was initially isolated from wild rodents, *Bolomys lasiurus*, and thereafter, maintained in the laboratory by infecting Wistar rats (*Rattus norvegicus*). For experimental infections, charcoal cultures of feces from *S. venezuelensis* infected rats were incubated at 28 °C for 48 h, as previously described (MACHADO et al., 2003), and infective larvae were collected and concentrated using the Rugai method (RUGAI; MATTOS; BRISOLA, 1954). L3 larvae were washed five times in phosphate-buffered saline (PBS), pH 7.2, resuspended in PBS and inoculated subcutaneously in the abdomen of 70 rats (1,500 larvae/animal). Infected rats were examined periodically by Willis method (WILLIS, 1921) to confirm *S. venezuelensis* monoparasite infection. Rats were fed and allowed to drink tap water *ad libitum*. All the experimental procedures were approved by the Ethical Committee for Use of Experimental Animals of the Odontology Faculty, Federal University of Bahia, Brazil and conducted according to international standards for use of laboratory animals.

6.2.2 Obtaining of *Strongyloides stercoralis* filariform larvae

S. stercoralis third-stage infective larvae (L3) were obtained from feces of a hyperinfected patient, and cultured in animal charcoal, at 28 °C (MACHADO et al., 2003), for five days. An informed consent was obtained from the patient during delivery of clinical specimens to the laboratory and the Ethics Committee in Research of the Nursing School, Federal University of Bahia, Brazil, approved this study.

6.2.3 *Strongyloides stercoralis* and *Strongyloides venezuelensis* crude antigens preparation

The infective larvae of *S.stercoralis* and *S.venezuelensis* were collected and concentrated by Rugai method (RUGAI; MATTOS; BRISOLA, 1954) and washed five times in 0.15 mol/L of PBS, pH 7.2, by centrifuging for 7 min at $1.8 \times g$. Parasites were incubated for 5 min in 0.25% sodium hypochlorite and then washed five times in PBS as described above. The larvae were suspended in PBS with protease inhibitors (5 mmol/L EDTA, 1 mmol/L phenyl-methyl sulfonylfluoride [Sigma], 0.05 mmol/L TPCK/TLCK, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ leupeptin) and sonicated in an ice bath for 9 cycles of 80 seconds at 40 kHz (Branson Sonifier Cell Disruptor, Branson Instruments, Danbury, CT, USA). The larvae homogenate was then centrifuged at $11.000 \times g$ for 30 min at 4 °C. The amount of soluble antigen in the supernatant was estimated according to Lowry et al. (1951), and antigen solution was aliquoted and stored at $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ for further use.

6. 2.4 *Strongyloides stercoralis* and *Strongyloides venezuelensis* secreted/excreted antigens

Excretory/secretory products of larvae of *S. stercoralis* and of *S. venezuelensis* were obtained as described (ALCANTARA-NEVES et al., 2008), with few modifications. Briefly, approximately 3,000 larvae/mL were cultured for seven days in 5 mL of RPMI medium (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) containing gentamicin (160 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and amphotericin B (2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in a 5% CO₂ incubator, at 37 °C. The culture supernatants of ESPSS and ESPSV containing 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF; Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) was stored at $-70 \text{ }^\circ\text{C}$. The excretory/secretory products of larvae were concentrated using Amicon filters (Millipore Corporate, Billerica, MO, USA) with membrane of 3000 kDa. Thereafter, antigens were dialyzed against phosphate buffered saline (PBS), pH 7.4, containing 0.1 M PMSF and 0.1% of sodium azide (Sigma Chemical Co., San Louis, MO, USA). The amount of proteins in the samples was determined using Lowry technique (1951), and the antigens was stored at $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ until use.

6.2.5 Trypsin digestion of secreted/excreted and crude antigens

Crude antigen of *S. stercoralis* (CSS) and of *S. venezuelensis* (CSV), excretory/secretory products of *S. stercoralis* (ESPSS) and of *S. venezuelensis* (ESPSV) larvae were precipitated overnight at -20°C with cold ethanol/acetone [1 (protein extract):4 (ethanol): 4 (acetone) v/v]. Insoluble material were centrifuged at 16,000 x g for 30 min, and washed 8 times with ethanol/acetone/water(4:4:2 v/v/v). The pellet was air-dried and solubilized overnight at 4°C into sample buffer containing 0,4M ammonium bicarbonate and 8 M urea. The extracted protein concentration was determined using **Qubit**TM fluorocytometer (Invitrogen).

Trypsin digestion was performed as described before (PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2008). Briefly, 100 µg of proteins were treated with 100 mM dithiothreitol (DTT) in 0,4 M ammonium bicarbonate and 8M urea at 37°C for 3h. The supernatant containing the released peptides were alkylated by the addition of 400mM iodoacetamide for 15 min at room temperature in the dark. The samples were subsequently incubated with 10ng/mL trypsin (Promega) overnight at 37 °C. The reaction was stopped with 10% trifluoroacetic acid and the supernatants were preserved at -20°C.

6.2.6 Mass spectrometry

Tryptic peptides were also separated by using an Easy nLC II (Thermo Scientific) nanoflow HPLC system connected to a LTQ-Orbitrap XL mass spectrometer (Thermo, Bremen, Germany). Each full MS spectrum was followed by 12MS/MS spectra (13 scan events) from which the 12 most abundant multiply charged ions were selected for MS/MS sequencing. Tandem MS experiments were performed using collision-induced dissociation in the linear ion trap.

6.2.7 Data Analysis

The mass spectral raw data were analyzed using the Comet search engine. The selected variable modifications were deamidation (N), oxidation (M) and pyro-formation of N-terminal glutamine, while carbamidomethylation of cysteine was considered a fixed modification. Sequences were imported in fasta format and were then assembled in contigs using the Blast2Go software (<http://www.geneontology.org>) to acquire gene annotations (CONESA et al., 2005). Gene ontology (GO) terms were applied to proteins using the default parameters and pie charts were generated using the second level of the GO hierarchy, were each filtered at 2% (in percentage) in Blast2GO by the number of sequences collected for each. The identified proteins were grouped into three different categories according to the biological process, cellular component and molecular functions. Annotations were made with default parameters; the pre-eValue-Hit-Filter was 1×10^{-6} , a cut-off value of 55 for annotation and 5 for gene ontology (GO) weight. A criterion for protein identification-Scaffold (Version Scaffold_4.2.0, Proteome Software Inc., Portland, OR) was used to validate MS/MS based peptide and protein identifications. Peptide identifications were accepted if they could be established at greater than 95.0% probability as specified by the Peptide Prophet and contained at least three identified peptides. Sequences from the list of proteins were scanned for N-terminal signal peptides using SignalP 4.1 (PETERSEN et al., 2011).

6.3 Results

6.3.1 Protein identification

There were identified 272 proteins in three of the antigens analyzed, 158 in CSS, 62 in CSV and 52 in ESPSV (Figure 1). In this study, no excretory/secretory products from *S. stercoralis* were obtained. Thirteen proteins were shared between CSS and CSV, 8 were common to both CSS and ESPSV and 10 were shared between CSV and ESPSV. A total of 108 proteins was exclusively found in CSS, 10 in CSV and 5 in ESPSV (Figure 1).

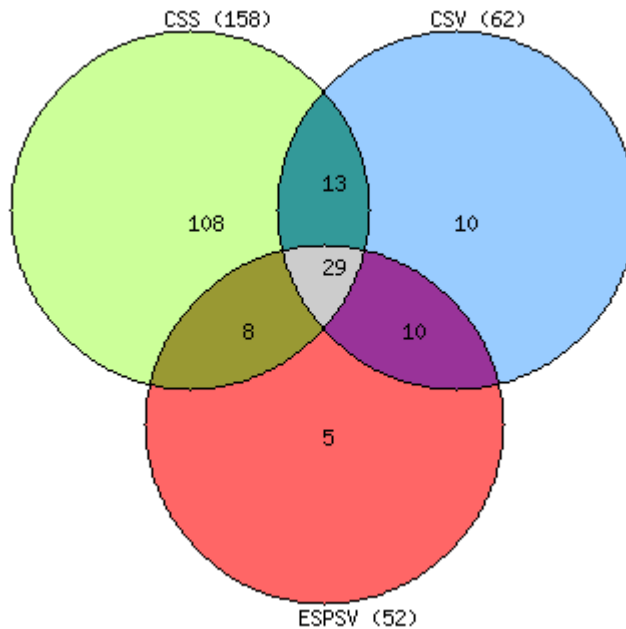


Figure 1. Distribution of peptides from crude antigens of *S. stercoralis* (CSS) and of *S. venezuelensis* (CSV) and excretory/secretory antigens of *S. venezuelensis* (ESPSV). The Venn diagram shows the numbers of proteins shared among the three antigens.

When grouped by homology, the 108 exclusive CSS proteins were mostly from histone and myosin families. However, there were found other representatives, such as succinate dehydrogenase, adenine nucleotide translocator, phosphate carrier protein, arginine kinase, calcium-transporting ATPase sarcoplasmic, ADP-ribosylation factor, tubulin, citrate synthase, paramyosin, phosphoenolpyruvate carboxykinase, ATP synthase, troponin, vacuolar ATP synthase, ribosomal protein, 40S ribosomal protein S4 and actinin (Table S1). From the 10 CSV non-shared proteins, three were of heat shock response and other three of H28O16.1 isoform, two troponins, one myosin and one tropomyosin (Table S2). Of the five ESPSV proteins, four belonged to the ubiquitin and one of the actin families (Table S3).

From the 13 proteins common to both CSS and CSV antigens, six were heat shock, three belonged to calponin, two to ATP synthase alpha, one to LEV-11 isoform and one to TPA inf: eukaryotic translation elongation factor 1A families (Table S4). From the eight proteins shared between CSS and ESPSV, most had homology with calmodulin, two with calponin and one with myosin. When evaluating the 10 common proteins between the CSV and ESPSV, eight peptides were of the actin, one of papilin and one of eukaryotic translation elongation factor alpha. The 29 proteins shared by the three antigens were from actin, tropomyosin, troponin, EF hand, Protein UNC-87 isoform and calmodulin families (Table 6S). Screening the peptide data against all GenBank proteins also identified hits against mammalian keratin and BSA, excluded from the results.

Grouping of peptides according to biological process, cellular component and molecular function showed that: (1) the molecular functions like “binding” and “catalytic activity” were commonly found in CSS, CSV and ESPSV (Fig. 2, 3 and 4), while “antioxidant activity”, “structural molecule activity” and “transporter activity” was not detected in ESPSV (Fig. 4); (2) the cellular component “cell”, “macromolecular complex” and “organelle” were found in all three antigens, while “extracellular matrix” was only identified in CSV and ESPSV (Fig. 2, 3 and 4); (3) proteins related to biological process such “cellular process”, “metabolic process” and “single-organism process” were present in the three antigens (Fig. 2, 3 and 4). The “response to stimulus” and “signaling” related proteins were not found in CSV (Fig. 3).

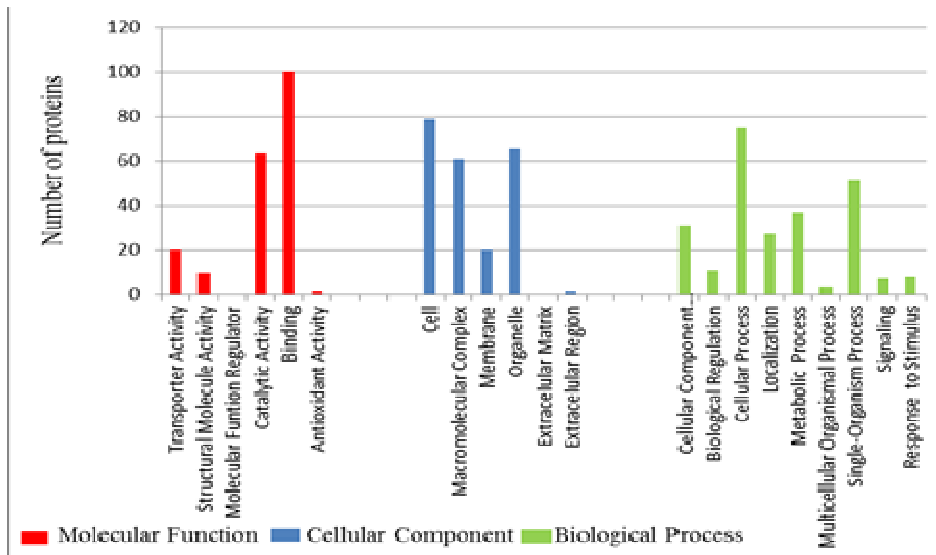


Figure 2. Level 2 Gene Ontology (GO) classification of CSS proteins. The identified proteins were classified on the basis of the molecular function, biological processes and cellular component terms.

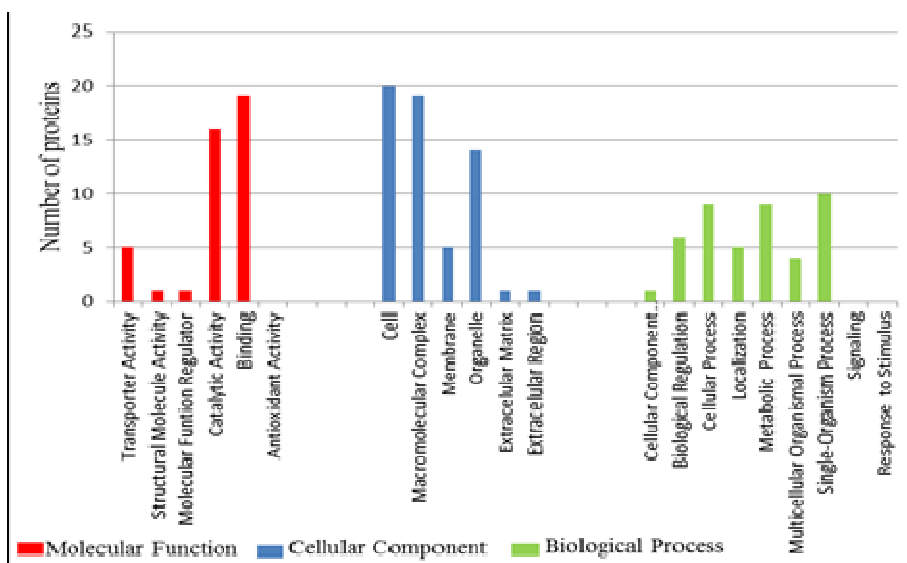


Figure 3. Level 2 Gene Ontology (GO) classification of CSV proteins. The identified proteins were classified on the basis of the molecular function, biological processes and cellular component terms.

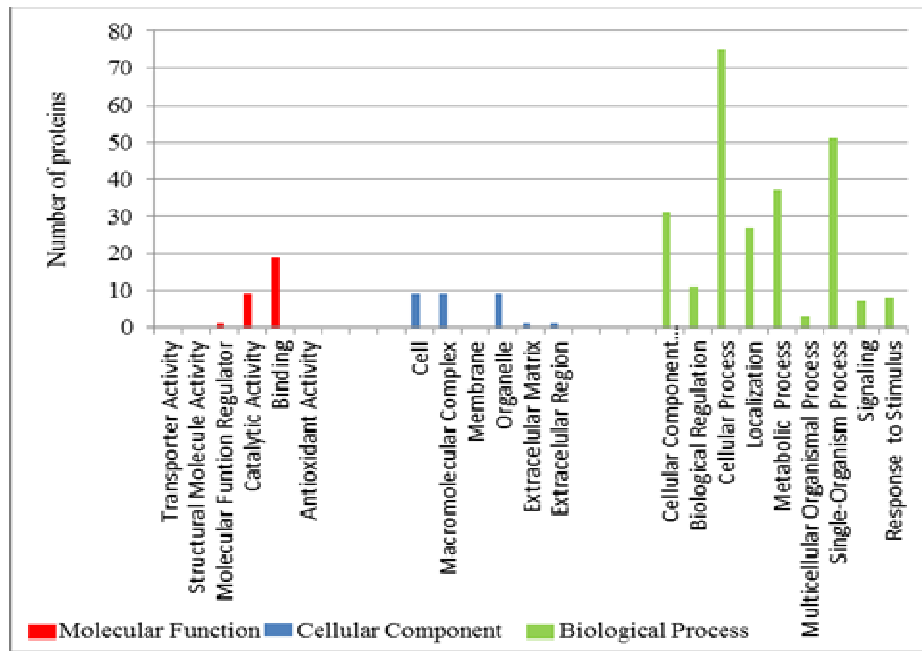


Figure 4. Level 2 Gene Ontology (GO) classification of ESPSV proteins. The identified proteins were classified on the basis of the molecular function, biological processes and cellular component terms.

The three antigens were scanned for N-terminal signal peptide sequence using Signal P 4.1 (Petersen, 2010). Two proteins of CSS, eosinophil peroxidase and metalloproteinase precursors, exhibited signal peptides. In CSV, a 70 kDa heat shock and a putative 70 kDa heat shock proteins had signal peptides. Proteins of ESPSV did not present sequences of signal peptide.

6.4 Discussion

Escape mechanisms of parasite are poorly understood. The host-parasite interaction is maintained through the molecular base where several proteins can protect parasites from host immune responses. Excretory/secretory products of parasites act as immune-regulatory molecules that can interfere with host immunity (LIGHTOWLERS; RICKARD, 1988; HEWITSON et al., 2008). Advances in proteomic studies became possible to determine parasite proteins, including excretory-secretory products and tegumentary molecules. In this sense, parasite specific proteins can be selected for diagnosis and immunomodulation approaches. This work aims to characterize the *S. strongyloides* and *S. venezuelensis* proteins and identify potential strongyloidiasis biomarkers.

The CSS antigen displayed 10 and 20 times more non-shared proteins compared to CSV

and ESPSV, respectively. However, among the CSS antigens, there were eight proteins with *Strongyloides sp* homology. The MIF (Macrophage migration inhibitory factor) (1), identified in CSS, was also characterized in *Strongyloides ratti* as a MIF-like protein (Sra-MIF) (YOUNIS et al., 2011). The response to Sra-MIF by the host immune system was confirmed by high IgG reactivities in sera, as well the release of IL-10 by monocytes from infected or immunized hosts (YOUNIS et al., 2011). Another protein identified, a metalloproteinase (2), is associated to important functional roles of nematodes, including host tissue penetration by infective L3, cuticle formation, ecdysis and digestion (GOMEZ GALLEGO et al., 2005; LAI et al., 2005; STEPEK; MCCORMACK; PAGE, 2010; STEPEK et al., 2011). Metalloproteinases have been described in infective larval stages of related skin-invasive nematodes, such as *S. stercoralis*, *Ancylostoma caninum*, *Onchocerca volvulus* and *Angiostrongylus cantonensis* (MCKERROW, 1995; GOMEZ GALLEGO et al., 2005; SOBLIK et al., 2011; STEPEK et al., 2015). The enzyme may represent a target for future nematode control as potential vaccine candidate, since this is essential for the procollagen cleavage step of cuticle synthesis, a crucial phase in parasitic nematode development (HOTEZ et al., 2003; NOVELLI; PAGE; HODGKIN, 2006; BARNARD et al., 2012; STEPEK et al., 2015).

The L3NIEAg.01 (3) is frequently found in the excretory/secretory proteins from all stages of *S. ratti* (SOBLIK, 2009) and also a member of the protein secreted by *Ancylostoma* (HAWDON et al., 1996). The recombinant antigen L3NIEAg was used in an ELISA for detection of IgG anti-*S. Stercoralis* and in the luciferase immunoprecipitation system assay (NIE-LIPS) (RAMANATHAN et al., 2008). The 14-3-3.2 isoforms protein zeta-type ("pro-tumorigenic") (4) was isolated from *S. japonicum*, *E. granulosus* and *E. multilocularis* metacystode stages and have been identified as regulatory molecules associated to intracellular signaling pathways and cell cycle control (NUNES et al., 2004). The recombinant proteins based in both 14-3-3.2 isoform and 26 kDa glutathione-S-transferase were used to diagnose *S.*

japonicum by ELISA, showing 94.4% and 80.7% of sensitivity and specificity, respectively (LUO et al., 2009). The nucleoside diphosphate kinase (NDK) (5), also identified in this study, is an enzyme localized in cellular organelles and distributed in various organs of prokaryotes and eukaryotes. Besides the genus *Strongyloides*, the homologous protein has been found in the fungus *Neurospora crassa* and in *Mycobacterium tuberculosis* (YOSHIDA; HASUNUMA, 2006; SUN, 2012). This protein regulates several biological processes such as metastasis, cellular proliferation and differentiation, and stimulates tumor cell growth (POSTEL et al., 1993). Furthermore, biochemical analyses indicate that NDKs interacts with signal transducers such as GTP-binding protein and phosphatase, heat shock proteins such as HSP70 and antioxidative enzymes such as catalases (KIMURA et al., 1990; LEUNG; HIGHTOWER, 1997; HIROMURA et al., 1998; FUKAMATSU; YABE; HASUNUMA, 2003).

The glyceraldehyde-3-phosphatedehydrogenase (GAPDH) (6) is one of several moonlighting proteins of glycolytic pathway with a catalytic activity and has been studied as a vaccine candidate to human filariasis (ERTTMANN et al., 2005; STEISLINGER et al., 2015). The tubulin (7) is involved with the formation of the cytoskeleton, the mitotic spindle and the intracellular transport (DEMELER et al., 2013). There are evidences that the tubulin-encoding gene is responsible for the resistance of *S. stercoralis* and *S. rattio* benzimidazole compounds (WINTERROWD et al., 2003; ALBONICO; WRIGHT; BICKLE, 2004; DROGEMULLER; SCHNIEDER; SAMSON-HIMMELSTJERNA, 2004; MELVILLE; SYKES; MCCARTHY, 2006; GHISI; KAMINSKY; MÄSER, 2007). The allergen polyprotein homolog (8) has been found in filarial nematodes and *Ascaris*. The allergen polyprotein is biologically meaningful; its diverse lipid-binding activity can be involved in capturing important lipids for the parasites (KENNEDY, 2000).

The eight proteins found in CSS described above, with homologs in all species of *Strongyloides*, could be tested for their potential as diagnostic tool searching for the development

of high sensitivity and specificity serological assays. Moreover, these proteins could be obtained from *Strongyloides* experimental infections of rodents, as they are shared by different species.

The excretory-secretory proteins released by helminths can be potential immunomodulators (SYKES; MCCARTHY, 2011). These molecules appear to have unique properties, with specific epitopes different from those found in the total extracts and may confer high specificity and sensitivity for parasite diagnosis (NOORDIN et al., 2005; WATTHANAKULPANICH et al., 2008). The use of molecules spontaneously released into culture medium has the advantage to easily purify the parasite product. In addition, secreted/excreted proteins are directly exposed to the host immune system and are capable of inducing a strong humoral response, generating specific antibodies (BOLÁS-FERNANDEZ; CORRAL BEZARA, 2006). In this study, a protein from the ubiquitin family was the most frequent found at ESPSV. Ubiquitin is a polypeptide expressed in all eukaryotic cells and conserved in humans (reviewed in WILKINSON et al., 1995). The modification of proteins by chains of ubiquitin mediates the targeting of cytosolic and nuclear proteins to degradation by proteasomes (BONIFACINO; WEISSMAN, 1998). The presence of ubiquitin-proteasome system in *S. ratti*, *S. stercoralis* and *Parastrongyloides trichosuri* have been described (DE PAULA et al., 2009). This system plays an important role in a variety of cellular processes, such as DNA repair, gene transcription, metabolic adaptation, apoptosis, stress, cell trafficking, and modulation of immune and inflammatory responses (HERSHKO; CIECHANOVER, 1998; CIECHANOVER; BEN-SAADON, 2004; WOLF; SOMMER; HILT, 2004; HERSHKO, 2005; WANG; MALDONADO, 2006).

Analyses of the graphics gene ontology terms revealed the presence of proteins associated with several functions, with differences in numbers of protein families according to the antigen studied. As expected, the ESPSV products had fewer proteins and lacked some GO terms, with proteins notably grouped at “biological process”. It is also noticeable the high number of CSS

proteins related to “binding molecular function”, compared to other two antigens. The differences on GO classification and numbers of proteins observed may have been influenced by the species of *Strongyloides* and type of antigen studied.

The majority of identified proteins lacked the classical molecular signatures of secretory/excretory proteins, except in CSS, that the eosinophil peroxidase precursor, metalloproteinase precursor and V-type ATPase, B subunit, exhibit a signal peptide. Moreover, the CSV heat shock 70 kDa and heat shock 70 kDa putative also showed signal peptides. Despite the nature of ESPSV, no protein sequences had a signal peptide. These data support the previous hypothesis that secretory/excretory proteins from *S. venezuelensis* occurs primarily through non-classical pathways likely exosomal and/or the presence of proteins associated with the surface in relation to the tegumental turnover (ANDRESEN et al., 1989; SOTILLO et al., 2010; CHEHAYEB et al., 2014).

The study described herein, corroborate that immunogenic proteins of *Strongyloides* can be identified in proteomics studies, which can be used as candidates for vaccination strategies and diagnosis approaches. According to our data, it seems that the use of human specific parasite specie (*S. stercoralis*) may provide a higher diversity of specific antigens for future studies in that field, although specific proteins shared by different *Strongyloides* species may be obtained from rodent experimental models as well.

6.5 References

- ALBONICO, M.; WRIGHT, V.; BICKLE, Q. Molecular Analysis of the Beta-Tubulin Gene of Human Hookworms as a Basis for Possible Benzimidazole Resistance on Pemba Island. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 134, n. 2, p. 281–284, abr. 2004.
- ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; DOS SANTOS, A. B.; MENDONÇA, L. R.; FIGUEIREDO, C. A. V.; PONTES-DE-CARVALHO, L. An improved method to obtain antigen-excreting *Toxocara canis* larvae. **Experimental Parasitology**, v. 119, n. 3, p. 349–351, jul. 2008.

- ANDRESEN, K.; SIMONSEN, P. E.; ANDERSEN, B. J.; BIRCH-ANDERSEN, A. *Echinostoma caproni* in mice: Shedding of antigens from the surface of an intestinal trematode. **International Journal for Parasitology**, v. 19, n. 1, p. 111–118, 1 fev. 1989.
- BAEK, B. K.; ISLAM, M. K.; KIM, B. S.; LIM, C. W.; HUR, J.; OLUOCH, A. O.; KIM, C. H.; KAKOMA, I. Characterization of the Protective Response against a Homologous Challenge Infection with *Strongyloides venezuelensis* in Rats. **Veterinary Parasitology**, v. 113, n. 3-4, p. 217–227, 1 maio 2003.
- BARNARD, A.-C.; NIJHOF, A. M.; GASPAR, A. R. M.; NEITZ, A. W. H.; JONGEJAN, F.; MARITZ-OLIVIER, C. Expression Profiling, Gene Silencing and Transcriptional Networking of Metzincin Metalloproteases in the Cattle Tick, *Rhipicephalus* (Boophilus) Microplus. **Veterinary Parasitology**, v. 186, n. 3-4, p. 403–414, 25 maio 2012.
- BENNURU, S.; SEMNANI, R.; MENG, Z.; RIBEIRO, J. M. C.; VEENSTRA, T. D.; NUTMAN, T. B. *Brugia malayi* Excreted/Secreted Proteins at the Host/Parasite Interface: Stage- and Gender-Specific Proteomic Profiling. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 4, 7 abr. 2009.
- BOLÁS-FERNANDEZ, F.; CORRAL BEZARA, L. D. TSL-1 Antigens of *Trichinella*: An Overview of Their Potential Role in Parasite Invasion, Survival and Serodiagnosis of Trichinellosis. **Research in Veterinary Science**, v. 81, n. 3, p. 297–303, dez. 2006.
- BONIFACINO, J. S.; WEISSMAN, A. M. Ubiquitin and the Control of Protein Fate in the Secretory and Endocytic Pathways. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 14, p. 19–57, 1998.
- BRANDT, J. R.; GEERTS, S.; DE DEKEN, R.; KUMAR, V.; CEULEMANS, F.; BRIJS, L.; FALLA, N. A Monoclonal Antibody-Based ELISA for the Detection of Circulating Excretory-Secretory Antigens in *Taenia saginata* Cysticercosis. **International Journal for Parasitology**, v. 22, n. 4, p. 471–477, jul. 1992.
- CHEHAYEB, J. F.; ROBERTSON, A. P.; MARTIN, R. J.; GEARY, T. G. Proteomic Analysis of Adult *Ascaris suum* Fluid Compartments and Secretory Products. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 6, 5 jun. 2014.
- CIECHANOVER, A.; BEN-SAADON, R. N-Terminal Ubiquitination: More Protein Substrates Join in. **Trends in Cell Biology**, v. 14, n. 3, p. 103–106, mar. 2004.
- CIMINO, R. O.; KROLEWIECKI, A. The Epidemiology of Human Strongyloidiasis. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 1, n. 4, p. 216–222, 1 dez. 2014.
- CONESA, A.; GÖTZ, S.; GARCÍA-GÓMEZ, J. M.; TEROL, J.; TALÓN, M.; ROBLES, M. Blast2GO: A Universal Tool for Annotation, Visualization and Analysis in Functional Genomics Research. **Bioinformatics (Oxford, England)**, v. 21, n. 18, p. 3674–3676, 15 set. 2005.
- CUERVO, P.; DOMONT, G. B.; DE JESUS, J. B. Proteomics of Trypanosomatids of Human Medical Importance. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 5, p. 845–867, 10 mar. 2010.
- DEMELER, J.; KRÜGER, N.; KRÜCKEN, J.; VON DER HEYDEN, V. C.; RAMÜNKE, S.; KÜTTLER, U.; MILTSCH, S.; LÓPEZ CEPEDA, M.; KNOX, M.; VERCRUYSSSE, J.; GELDHOF, P.; HARDER, A.; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Phylogenetic

Characterization of β -Tubulins and Development of Pyrosequencing Assays for Benzimidazole Resistance in Cattle Nematodes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, 12 ago. 2013.

DE PAULA, F. M.; CASTRO-BORGES, W.; JÚNIOR, O. S. P.; DE SOUZA GOMES, M.; UETA, M. T.; RODRIGUES, V. The Ubiquitin-Proteasome System in Strongyloididae. Biochemical Evidence for Developmentally Regulated Proteolysis in *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology Research**, v. 105, n. 2, p. 567–576, ago. 2009.

DROGEMULLER, M.; SCHNIEDER, T.; SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Beta-Tubulin Complementary DNA Sequence Variations Observed Between Cyathostomins From Benzimidazole-Susceptible and -Resistant Populations. **Journal of Parasitology**, v. 90, n. 4, p. 868–870, 1 ago. 2004.

ERTTMANN, K. D.; KLEENSANG, A.; SCHNEIDER, E.; HAMMERSCHMIDT, S.; BÜTTNER, D. W.; GALLIN, M. Cloning, Characterization and DNA Immunization of an *Onchocerca volvulus* Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (Ov-GAPDH). **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1741, n. 1-2, p. 85–94, 30 jun. 2005.

FERREIRA, C. M.; PEREIRA, A. T. M.; DE SOUZA, R. S.; CASSALI, G. D.; SOUZA, D. G.; LEMOS, V. S.; TEIXEIRA, M. M.; NEGRÃO-CORRÊA, D. Prevention of Changes in Airway Function Facilitates *Strongyloides venezuelensis* Infection in Rats. **Microbes and Infection / Institut Pasteur**, v. 9, n. 7, p. 813–820, jun. 2007.

FUKAMATSU, Y.; YABE, N.; HASUNUMA, K. Arabidopsis NDK1 Is a Component of ROS Signaling by Interacting with Three Catalases. **Plant & Cell Physiology**, v. 44, n. 10, p. 982–989, out. 2003.

GHISI, M.; KAMINSKY, R.; MÄSER, P. Phenotyping and Genotyping of *Haemonchus contortus* Isolates Reveals a New Putative Candidate Mutation for Benzimidazole Resistance in Nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 144, n. 3-4, p. 313–320, 31 mar. 2007.

GOMEZ GALLEGO, S.; LOUKAS, A.; SLADE, R. W.; NEVA, F. A.; VARATHARAJALU, R.; NUTMAN, T. B.; BRINDLEY, P. J. Identification of an Astacin-like Metallo-Proteinase Transcript from the Infective Larvae of *Strongyloides stercoralis*. **Parasitology International**, v. 54, n. 2, p. 123–133, jun. 2005.

HAWDON, J. M.; JONES, B. F.; HOFFMAN, D. R.; HOTEZ, P. J. Cloning and Characterization of *Ancylostoma*-Secreted Protein. A Novel Protein Associated with the Transition to Parasitism by Infective Hookworm Larvae. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 12, p. 6672–6678, 22 mar. 1996.

HENDIL, K. B.; KRISTENSEN, P.; UERKVITZ, W. Human proteasomes analysed with monoclonal antibodies. **Biochemical Journal**, v. 305, n. Pt 1, p. 245–252, 1 jan. 1995.

HERSHKO, A. The Ubiquitin System for Protein Degradation and Some of Its Roles in the Control of the Cell Division Cycle. **Cell Death and Differentiation**, v. 12, n. 9, p. 1191–1197, set. 2005.

HERSHKO, A.; CIECHANOVER, A. The Ubiquitin System. **Annual Review of Biochemistry**, v. 67, p. 425–479, 1998.

- HEWITSON, J. P.; HARCUS, Y. M.; CURWEN, R. S.; DOWLE, A. A.; ATMADJA, A. K.; ASHTON, P. D.; WILSON, A.; MAIZELS, R. M. The secretome of the filarial parasite, *Brugia malayi*: Proteomic profile of adult excretory–secretory products. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 160, n. 1, p. 8–21, jul. 2008.
- HIROMURA, M.; YANO, M.; MORI, H.; INOUE, M.; KIDO, H. Intrinsic ADP-ATP Exchange Activity Is a Novel Function of the Molecular Chaperone, Hsp70. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 10, p. 5435–5438, 6 mar. 1998.
- HOTEZ, P. J.; ASHCOM, J.; ZHAN, B.; BETHONY, J.; LOUKAS, A.; HAWDON, J.; WANG, Y.; JIN, Q.; JONES, K. C.; DOBARDZIC, A.; DOBARDZIC, R.; BOLDEN, J.; ESSIET, I.; BRANDT, W.; RUSSELL, P. K.; ZOOK, B. C.; HOWARD, B.; CHACON, M. Effect of Vaccination with a Recombinant Fusion Protein Encoding an Astacinlike Metalloprotease (MTP-1) Secreted by Host-Stimulated *Ancylostoma Caninum* Third-Stage Infective Larvae. **The Journal of Parasitology**, v. 89, n. 4, p. 853–855, ago. 2003.
- INÊS, E. de J.; SILVA, M. L. S.; SOUZA, J. N.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. The role of glycosylated epitopes in the serodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 76, n. 1, p. 31–35, maio 2013.
- JU, J.-W.; JOO, H.-N.; LEE, M.-R.; CHO, S.-H.; CHEUN, H.-I.; KIM, J.-Y.; LEE, Y.-H.; LEE, K.-J.; SOHN, W.-M.; KIM, D.-M.; KIM, I.-C.; PARK, B. C.; KIM, T.-S. Identification of a Serodiagnostic Antigen, Legumain, by Immunoproteomic Analysis of Excretory-Secretory Products of *Clonorchis sinensis* Adult Worms. **PROTEOMICS**, v. 9, n. 11, p. 3066–3078, 2009.
- KEISER, P. B.; NUTMAN, T. B. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n. 1, p. 208–217, 1 jan. 2004.
- KENNEDY, M. W. The polyprotein lipid binding proteins of nematodes. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1476, p.149-164, 9 Feb. 2000.
- KIMURA, N.; SHIMADA, N.; NOMURA, K.; WATANABE, K. Isolation and Characterization of a cDNA Clone Encoding Rat Nucleoside Diphosphate Kinase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 265, n. 26, p. 15744–15749, 15 set. 1990.
- LAI, S. C.; JIANG, S. T.; CHEN, K. M.; LEE, H. H. Matrix Metalloproteinases Activity Demonstrated in the Infective Stage of the Nematodes, *Angiostrongylus cantonensis*. **Parasitology Research**, v. 97, n. 6, p. 466–471, dez. 2005.
- LEUNG, S. M.; HIGHTOWER, L. E. A 16-kDa Protein Functions as a New Regulatory Protein for Hsc70 Molecular Chaperone and Is Identified as a Member of the Nm23/nucleoside Diphosphate Kinase Family. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 5, p. 2607–2614, 31 jan. 1997.
- LEVENHAGEN, M. A.; COSTA-CRUZ, J. M. Update on immunologic and molecular diagnosis of human strongyloidiasis. **Acta Tropica**, v. 135, p. 33–43, jul. 2014.
- LIGHTOWLERS, M. W.; RICKARD, M. D. Excretory-Secretory Products of Helminth Parasites: Effects on Host Immune Responses. **Parasitology**, v. 96 Suppl, p. S123–166, 1988.

- LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–275, 11 jan. 1951.
- LUO, Q.-L.; QIAO, Z.-P.; ZHOU, Y.-D.; LI, X.-Y.; ZHONG, Z.-R.; YU, Y.-J.; ZHANG, S.-H.; LIU, M.; ZHENG, M.-J.; BIAN, M.-H.; SHEN, J.-L. Application of Signaling Protein 14-3-3 and 26 kDa Glutathione-S-Transferase to Serological Diagnosis of Schistosomiasis Japonica. **Acta Tropica**, v. 112, n. 2, p. 91–96, nov. 2009.
- MACHADO, E. R.; UETA, M. T.; DE FÁTIMA GONÇALVES-PIRES, M. do R.; ALVES DE OLIVEIRA, J. B.; FACCIOLI, L. H.; COSTA-CRUZ, J. M. *Strongyloides venezuelensis* Alkaline Extract for the Diagnosis of Human Strongyloidiasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 6, p. 849–851, set. 2003.
- MARCILLA, A.; GARG, G.; BERNAL, D.; RANGANATHAN, S.; FORMENT, J.; ORTIZ, J.; MUÑOZ-ANTOLÍ, C.; DOMINGUEZ, M. V.; PEDROLA, L.; MARTINEZ-BLANCH, J.; SOTILLO, J.; TRELIS, M.; TOLEDO, R.; ESTEBAN, J. G. The Transcriptome Analysis of *Strongyloides stercoralis* L3i Larvae Reveals Targets for Intervention in a Neglected Disease. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 2, p. e1513, 2012.
- MARCILLA, A.; SOTILLO, J.; PÉREZ-GARCIA, A.; IGUAL-ADELL, R.; VALERO, M. L.; SÁNCHEZ-PINO, M. M.; BERNAL, D.; MUÑOZ-ANTOLÍ, C.; TRELIS, M.; TOLEDO, R.; ESTEBAN, J. G. Proteomic analysis of *Strongyloides stercoralis* L3 larvae. **Parasitology**, v. 137, n. 10, p. 1577–1583, set. 2010.
- MCKERROW, J. H. Cysteine Proteases of Parasites: A Remarkable Diversity of Function. **Perspectives in Drug Discovery and Design**, v. 2, n. 3, p. 437–444, jul. 1995.
- MELVILLE, L. A.; SYKES, A. M.; MCCARTHY, J. S. The Beta-Tubulin Genes of Two *Strongyloides* Species. **Experimental Parasitology**, v. 112, n. 3, p. 144–151, mar. 2006.
- MULVENNA, J.; HAMILTON, B.; NAGARAJ, S. H.; SMYTH, D.; LOUKAS, A.; GORMAN, J. J. Proteomics Analysis of the Excretory/Secretory Component of the Blood-Feeding Stage of the Hookworm, *Ancylostoma caninum*. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 8, n. 1, p. 109–121, 1 jan. 2009.
- NAGAYASU, E.; OGURA, Y.; ITOH, T.; YOSHIDA, A.; CHAKRABORTY, G.; HAYASHI, T.; MARUYAMA, H. Transcriptomic analysis of four developmental stages of *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology International**, v. 62, n. 1, p. 57–65, fev. 2013.
- NOORDIN, R.; SMITH, H. V.; MOHAMAD, S.; MAIZELS, R. M.; FONG, M. Y. Comparison of IgG-ELISA and IgG4-ELISA for *Toxocara* Serodiagnosis. **Acta Tropica**, v. 93, n. 1, p. 57–62, jan. 2005.
- NOVELLI, J.; PAGE, A. P.; HODGKIN, J. The C Terminus of Collagen SQT-3 Has Complex and Essential Functions in Nematode Collagen Assembly. **Genetics**, v. 172, n. 4, p. 2253–2267, abr. 2006.
- NUNES, C. P.; ZAHA, A.; GOTTSTEIN, B.; MÜLLER, N.; SILES-LUCAS, M. del M. 14-3-3 Gene Characterization and Description of a Second 14-3-3 Isoform in Both *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*. **Parasitology Research**, v. 93, n. 5, p. 403–409, ago. 2004.

- PÉREZ-SÁNCHEZ, R.; VALERO, M. L.; RAMAJO-HERNÁNDEZ, A.; SILES-LUCAS, M.; RAMAJO-MARTÍN, V.; OLEAGA, A. A Proteomic Approach to the Identification of Tegumental Proteins of Male and Female *Schistosoma bovis* Worms. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 161, n. 2, p. 112–123, out. 2008.
- PETERSEN, T. N.; BRUNAK, S.; VON HEIJNE, G.; NIELSEN, H. SignalP 4.0: Discriminating Signal Peptides from Transmembrane Regions. **Nature Methods**, v. 8, n. 10, p. 785–786, 2011.
- POSTEL, E. H.; BERBERICH, S. J.; FLINT, S. J.; FERRONE, C. A. Human c-Myc Transcription Factor PuF Identified as nm23-H2 Nucleoside Diphosphate Kinase, a Candidate Suppressor of Tumor Metastasis. **Science**, v. 261, n. 5120, p. 478–480, 23 jul. 1993.
- RAMANATHAN, R.; BURBELO, P. D.; GROOT, S.; IADAROLA, M. J.; NEVA, F. A.; NUTMAN, T. B. A Luciferase Immunoprecipitation Systems Assay Enhances the Sensitivity and Specificity of Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 3, p. 444–451, 1 ago. 2008.
- REQUENA-MÉNDEZ, A.; CHIODINI, P.; BISOFFI, Z.; BUONFRATE, D.; GOTUZZO, E.; MUÑOZ, J. The Laboratory Diagnosis and Follow up of Strongyloidiasis: A Systematic Review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 1, p. e2002, 2013.
- ROBINSON, M. W.; GREIG, R.; BEATTIE, K. A.; LAMONT, D. J.; CONNOLLY, B. Comparative analysis of the excretory–secretory proteome of the muscle larva of *Trichinella pseudospiralis* and *Trichinella spiralis*. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 2, p. 139–148, fev. 2007.
- RUGAI, E.; MATTOS, T.; BRISOLA, A. P. Nova técnica para isolar larvas de nematóides das fezes: modificação do método de Baermann. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 14, p. 5–8, 1954.
- SAUGAR, J. M.; MERINO, F. J.; MARTÍN-RABADÁN, P.; FERNÁNDEZ-SOTO, P.; ORTEGA, S.; GÁRATE, T.; RODRÍGUEZ, E. Application of real-time PCR for the detection of *Strongyloides* spp. in clinical samples in a reference center in Spain. **Acta Tropica**, v. 142, p. 20–25, fev. 2015.
- SOBLIK, H. **Proteomic analysis of excretory/secretory proteins from parasitic and free-living stages of strongyloides ratti**. 2009. Hamburg Univity, Hamburg, 2009.
- SOBLIK, H.; YOUNIS, A. E.; MITREVA, M.; RENARD, B. Y.; KIRCHNER, M.; GEISINGER, F.; STEEN, H.; BRATTIG, N. W. Life Cycle Stage-Resolved Proteomic Analysis of the Excretome/Secretome from *Strongyloides ratti*—Identification of Stage-Specific Proteases. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 10, n. 12, p. M111.010157, 12 jan. 2011.
- SOTILLO, J.; VALERO, M. L.; SÁNCHEZ DEL PINO, M. M.; FRIED, B.; ESTEBAN, J. G.; MARCILLA, A.; TOLEDO, R. Excretory/secretory Proteome of the Adult Stage of *Echinostoma Caproni*. **Parasitology Research**, v. 107, n. 3, p. 691–697, ago. 2010.
- SOUZA, J. N. de; MACHADO, P. R. L.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. Recurrence of *Strongyloides stercoralis* Infection in a Patient with Hansen’s Disease: A Case Report. **Leprosy Review**, v. 85, n. 1, p. 58–62, mar. 2014.

STEISLINGER, V.; KORTEN, S.; BRATTIG, N. W.; ERTTMANN, K. D. DNA vaccine encoding the moonlighting protein *Onchocerca volvulus* glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (Ov-GAPDH) leads to partial protection in a mouse model of human filariasis. **Vaccine**, v. 33, n. 43, p. 5861–5867, 26 out. 2015.

STEPEK, G.; MCCORMACK, G.; BIRNIE, A. J.; PAGE, A. P. The Astacin Metalloprotease Moulting Enzyme NAS-36 Is Required for Normal Cuticle Ecdysis in Free-Living and Parasitic Nematodes. **Parasitology**, v. 138, n. 2, p. 237–248, fev. 2011.

STEPEK, G.; MCCORMACK, G.; PAGE, A. P. Collagen Processing and Cuticle Formation Is Catalysed by the Astacin Metalloprotease DPY-31 in Free-Living and Parasitic Nematodes. **International Journal for Parasitology**, v. 40, n. 5, p. 533–542, abr. 2010.

STEPEK, G.; MCCORMACK, G.; WINTER, A. D.; PAGE, A. P. A highly conserved, inhibitable astacin metalloprotease from *Teladorsagia circumcincta* is required for cuticle formation and nematode development. **International Journal for Parasitology**, v. 45, n. 5, p. 345–355, abr. 2015.

SUN, J. **Role of mycobacterium tuberculosis nucleoside diphosphate kinase in the pathogenesis of tuberculosis**. 2012. University of British Columbia, USA, 2012.

SYKES, A. M.; MCCARTHY, J. S. A Coproantigen Diagnostic Test for *Strongyloides* Infection. **c**, v. 5, n. 2, p. e955, 8 fev. 2011.

TAZIR, Y.; STEISLINGER, V.; SOBLIK, H.; YOUNIS, A. E.; BECKMANN, S.; GREVELDING, C. G.; STEEN, H.; BRATTIG, N. W.; ERTTMANN, K. D. Molecular and functional characterisation of the heat shock protein 10 of *Strongyloides ratti*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 168, n. 2, p. 149–157, dez. 2009.

WANG, J.; MALDONADO, M. A. The Ubiquitin-Proteasome System and Its Role in Inflammatory and Autoimmune Diseases. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 3, n. 4, p. 255–261, ago. 2006.

WATTHANAKULPANICH, D.; SMITH, H. V.; HOBBS, G.; WHALLEY, A. J.; BILLINGTON, D. Application of *Toxocara canis* Excretory-Secretory Antigens and IgG Subclass Antibodies (IgG1-4) in Serodiagnostic Assays of Human Toxocariasis. **Acta Tropica**, v. 106, n. 2, p. 90–95, maio 2008.

WILLIS, H.H. A Simple Levitation Method for the Detection of Hookworm Ova. **Medical Journal of Australia**, v. 2, p.375-376, 1921.

WILKINSON, K. D.; TASHAYEV, V. L.; O'CONNOR, L. B.; LARSEN, C. N.; KASPEREK, E.; PICKART, C. M. Metabolism of the Polyubiquitin Degradation Signal: Structure, Mechanism, and Role of Isopeptidase T. **Biochemistry**, v. 34, n. 44, p. 14535–14546, 7 nov. 1995.

WINTERROWD, C. A.; POMROY, W. E.; SANGSTER, N. C.; JOHNSON, S. S.; GEARY, T. G. Benzimidazole-Resistant Beta-Tubulin Alleles in a Population of Parasitic Nematodes (*Cooperia Oncophora*) of Cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 117, n. 3, p. 161–172, 14 nov. 2003.

WOLF, D. H.; SOMMER, T.; HILT, W. Death Gives Birth to Life: The Essential Role of the Ubiquitin-Proteasome System in Biology. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1695, n. 1-3, p. 1-2, 29 nov. 2004.

YATSUDA, A. P.; KRIJGSVELD, J.; CORNELISSEN, A. W. C. A.; HECK, A. J. R.; VRIES, E. de. Comprehensive Analysis of the Secreted Proteins of the Parasite *Haemonchus contortus* Reveals Extensive Sequence Variation and Differential Immune Recognition. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 19, p. 16941-16951, 5 set. 2003.

YOSHIDA, Y.; HASUNUMA, K. Light-Dependent Subcellular Localization of Nucleoside Diphosphate Kinase-1 in *Neurospora Crassa*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 261, n. 1, p. 64-68, 1 ago. 2006.

YOSHIDA A, NAGAYASU E, NISHIMAKI A, SAWAGUCHI A, YANAGAWA S, MARUYAMA H. Transcripts analysis of infective larvae of an intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitol Int.**;v.60, n.1,p.75-83.1 out. 2011

YOUNIS, A. E.; GEISINGER, F.; AJONINA-EKOTI, I.; SOBLIK, H.; STEEN, H.; MITREVA, M.; ERTTMANN, K. D.; PERBANDT, M.; LIEBAU, E.; BRATTIG, N. W. Stage-specific excretory/secretory small heat shock proteins from the parasitic nematode *Strongyloides ratti*: putative links to host's intestinal mucosal defense system. **The FEBS journal**, v. 278, n. 18, p. 3319-3336, set. 2011.

7. CONCLUSÃO

Neste estudo foi demonstrado que a frequência da infecção por *S. stercoralis* foi mais elevada em pacientes alcoolistas (23,5%) do que em pacientes que não fazem uso crônico de álcool (5,4%), aproximadamente quatro vezes maior. Além dos hábitos de higiene dos pacientes alcoolistas ser um fator que predispõe à infecção por *Strongyloides stercoralis*, provavelmente as alterações bioquímicas e imunológicas, pelo uso crônico do álcool agrava a infecção parasitária, uma vez que a elevação do cortisol nos pacientes alcoolistas foi correlacionada com a elevação da carga parasitária. Porém, os níveis de cortisol elevado nestes pacientes não foram correlacionados com a predisposição a infecção por *S. stercoralis*.

A atividade de PON1 foi significativamente menor nos pacientes infectados com *S. stercoralis* independentemente de serem ou não alcoolistas, quando comparada aos pacientes não infectados ($p < 0,05$), provavelmente a infecção parasitária estimula a resposta a inflamação, a qual atua inibindo a atividade da paraoxonase, uma vez que estes pacientes ainda não apresentavam alterações significativas dos níveis das enzimas hepáticas.

Uma correlação positiva foi observada entre a atividade da paraoxonase e a concentração de cortisol em indivíduos alcoolistas não infectados com *S. stercoralis* ($p < 0,05$). A produção endógena de cortisol, estimulada pelo efeito agudo do álcool, provavelmente estimulou a atividade da paraoxonase. Por outro lado, uma correlação negativa foi demonstrada entre a atividade da paraoxonase e a concentração de cortisol em indivíduos não alcoolistas infectados com *S. stercoralis* ($p < 0,05$), possivelmente pela inibição da atividade da PON1 pela infecção parasitária e não estimulação da produção de cortisol, uma vez que estes pacientes não faziam uso crônico do álcool.

Os níveis de HDL-C foram maiores nos alcoolistas independente da infecção (OR: 2,31; IC 95% = 1,14 -4,70; $p < 0,05$). No entanto, não foi encontrada associação significativa entre PON1 e HDL-C (OR: 0,90; IC 95% = 0,45-1,81; $p > 0,05$), embora o metabolismo destas duas moléculas estejam relacionados, outros fatores podem influenciar na concentração do HDL-C e/ou da atividade da PON1.

Os pacientes alcoolistas infectados com *S. stercoralis* apresentaram um perfil lipídico compatível com um padrão anti-aterogênico: níveis de triglicérides, LDL-C e VLDL-C reduzidos e HDL elevado, ao contrário os não infectados apresentam um perfil compatível com aterosclerose.

Neste estudo, o diagnóstico da estrogiloidiase através da detecção de IgG anti-*S. stercoralis* demonstrou 88,6% de sensibilidade e 98,4% de especificidade. Através da análise

proteômica é possível estabelecer proteínas com maior especificidade a serem utilizadas para em ensaios de diagnóstico e/ou imunomodulação. A análise proteômica dos antígenos de *S. stercoralis* e *S. venezuelensis* identificou um total de 272 proteínas, destas 158 foram encontradas em antígeno bruto de *S. stercoralis* (CSS), 62 em antígeno bruto de *S. venezuelensis* (CSV) e 52 nos produtos secretados/excretados de *S. venezuelensis* (ESPSV). Os termos de ontologia gênica revelou uma presença de proteínas associadas a várias funções, provavelmente isso reflete diferentes espécies de parasito ou tipos de antígenos. Nos antígenos analisados foram encontradas proteínas não sobrepostas entre eles: No CSS, 108 proteínas e destas oito são homologas a proteínas do *Stongyloides sp*; 10 no CSV e 5 no ESPSV. A ubiquitina foi a proteína mais representativa dos produtos secretados/excretados de *S. venezuelensis* (ESPSV) no entanto, não apresentou peptídeo sinal, enquanto que três proteínas do CSS (Precursor de peroxidase eosinofílica, precursor de metaloproteinase e tipo-V ATPase, subunidade B) e duas do CSV (70 kDa e heat shock 70 kDa suposto) apresentaram peptídios sinais, sugerindo que múltiplas vias de secreção pode ser utilizada pelas proteínas.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-FATTAH, M. M.; NASR, M. E.; YOUSEF, S. M.; IBRAHEEM, M. I.; ABDUL-WAHHAB, S. E.; SOLIMAN, H. M. Efficacy of ELISA in Diagnosis of Strongyloidiasis among the Immune-Compromised Patients. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, v. 25, n. 2, p. 491–498, ago. 1995.
- ABRESCIA, F. F.; FALDA, A.; CARAMASCHI, G.; SCALZINI, A.; GOBBI, F.; ANGHEBEN, A.; GOBBO, M.; SCHIAVON, R.; ROVERE, P.; BISOFFI, Z. Reemergence of Strongyloidiasis, Northern Italy. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1531–1533, set. 2009.
- ADDOLORATO, G.; CAPRISTO, E.; GASBARRINI, G.; STEFANINI, G. F. Depression, Alcohol Abuse and Orocaecal Transit Time. **Gut**, v. 41, n. 3, p. 417–417, 9 jan. 1997.
- AKBAS, H. S.; BASYIGIT, S.; SULEYMANLAR, I.; KEMALOGLU, D.; KOC, S.; DAVRAN, F.; DEMIR, I.; SULEYMANLAR, G. The assessment of carotid intima media thickness and serum Paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* positive subjects. **Lipids in Health and Disease**, v. 9, p. 92, 30 ago. 2010.
- ALBONICO, M.; WRIGHT, V.; BICKLE, Q. Molecular Analysis of the Beta-Tubulin Gene of Human Hookworms as a Basis for Possible Benzimidazole Resistance on Pemba Island. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 134, n. 2, p. 281–284, abr. 2004.
- ALCÂNTARA-NEVES, N. M.; DOS SANTOS, A. B.; MENDONÇA, L. R.; FIGUEIREDO, C. A. V.; PONTES-DE-CARVALHO, L. An improved method to obtain antigen-excreting *Toxocara canis* larvae. **Experimental Parasitology**, v. 119, n. 3, p. 349–351, jul. 2008.
- ALLEN, J. E.; MAIZELS, R. M. Immunology of Human Helminth Infection. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 109, n. 1, p. 3–10, jan. 1996.
- ANAGNOSTIS, P.; ATHYROS, V. G.; TZIOMALOS, K.; KARAGIANNIS, A.; MIKHAILIDIS, D. P. Clinical Review: The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 8, p. 2692–2701, ago. 2009.
- ANDERSON, N. L.; ANDERSON, N. G. Proteome and Proteomics: New Technologies, New Concepts, and New Words. **Electrophoresis**, v. 19, n. 11, p. 1853–1861, ago. 1998.
- ANDRESEN, K.; SIMONSEN, P. E.; ANDERSEN, B. J.; BIRCH-ANDERSEN, A. *Echinostoma caproni* in mice: Shedding of antigens from the surface of an intestinal trematode. **International Journal for Parasitology**, v. 19, n. 1, p. 111–118, 1 fev. 1989.
- ARAKAKI, T.; HASEGAWA, H.; ASATO, R.; IKESHIRO, T.; KINJO, F.; SAITO, A.; IWANAGA, M. A New Method to Detect *Strongyloides stercoralis* from Human Stool. **Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 16, n. 1, p. 11–17, 1988.
- ARAKAKI, T.; IWANAGA, M.; KINJO, F.; SAITO, A.; ASATO, R.; IKESHIRO, T. Efficacy of Agar-Plate Culture in Detection of *Strongyloides stercoralis* Infection. **The Journal of Parasitology**, v. 76, n. 3, p. 425–428, jun. 1990.

ARRIOLA, L.; MARTINEZ-CAMBLOR, P.; LARRAÑAGA, N.; BASTERRETXEA, M.; AMIANO, P.; MORENO-IRIBAS, C.; CARRACEDO, R.; AGUDO, A.; ARDANAZ, E.; BARRICARTE, A.; BUCKLAND, G.; CIRERA, L.; CHIRLAQUE, M. D.; MARTINEZ, C.; MOLINA, E.; NAVARRO, C.; QUIRÓS, J. R.; RODRIGUEZ, L.; SANCHEZ, M. J.; TORMO, M. J.; GONZÁLEZ, C. A.; DORRONSORO, M. Alcohol Intake and the Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 96, n. 2, p. 124–130, jan. 2010.

ATKINS; CONWAY; LINDO; BAILEY; BUNDY. L3 Antigen-Specific Antibody Isotype Responses in Human Strongyloidiasis: Correlations with Larval Output. **Parasite Immunology**, v. 21, n. 10, p. 517–526, 1 out. 1999.

AVIRAM, M. Modified Forms of Low Density Lipoprotein and Atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 98, n. 1, p. 1–9, 4 jan. 1993.

AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M.; BILLECKE, S.; EROGUL, J.; SORENSON, R.; BISGAIER, C. L.; NEWTON, R. S.; LA DU, B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 7–8, p. 892–904, abr. 1999.

BACHMANN, M. F.; OXENIUS, A. Interleukin 2: from immunostimulation to immunoregulation and back again. **EMBO Reports**, v. 8, n. 12, p. 1142–1148, dez. 2007.

BADRICK, E.; BOBAK, M.; BRITTON, A.; KIRSCHBAUM, C.; MARMOT, M.; KUMARI, M. The Relationship between Alcohol Consumption and Cortisol Secretion in an Aging Cohort. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 3, p. 750–757, mar. 2008.

BAEK, B. K.; ISLAM, M. K.; KIM, B. S.; LIM, C. W.; HUR, J.; OLUOCH, A. O.; KIM, C. H.; KAKOMA, I. Characterization of the Protective Response against a Homologous Challenge Infection with *Strongyloides venezuelensis* in Rats. **Veterinary Parasitology**, v. 113, n. 3-4, p. 217–227, 1 maio 2003.

BAGASRA, O.; HOWEEDY, A.; DORIO, R.; KAJDACSZY-BALLA, A. Functional analysis of T-cell subsets in chronic experimental alcoholism. **Immunology**, v. 61, n. 1, p. 63–69, maio 1987.

BANSAL, D.; BHATTI, H. S.; SEHGAL, R. Role of Cholesterol in Parasitic Infections. **Lipids in Health and Disease**, v. 4, n. 1, p. 10, 9 maio 2005.

BAPTISTA, J. L.; VERVOORT, T.; VAN DER STUYFT, P.; WÉRY, M. [Changes in plasma lipid levels as a function of *Plasmodium falciparum* infection in São Tomé]. **Parasite (Paris, France)**, v. 3, n. 4, p. 335–340, dez. 1996.

BARNARD, A.-C.; NIJHOF, A. M.; GASPAR, A. R. M.; NEITZ, A. W. H.; JONGEJAN, F.; MARITZ-OLIVIER, C. Expression Profiling, Gene Silencing and Transcriptional Networking of Metzincin Metalloproteases in the Cattle Tick, *Rhipicephalus* (Boophilus) Microplus. **Veterinary Parasitology**, v. 186, n. 3-4, p. 403–414, 25 maio 2012.

BEISIEGEL, U. New aspects on the role of plasma lipases in lipoprotein catabolism and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 124, n. 1, p. 1–8, jul. 1996.

- BEKAERT, E. D.; KALLEL, R.; BOUMA, M.-E.; LONTIE, J.-F.; MEBAZAA, A.; MALMENDIER, C. L.; AYRAULT-JARRIER, M. Plasma lipoproteins in infantile visceral Leishmaniasis: deficiency of apolipoproteins A-I and A-II. **Clinica Chimica Acta**, v. 184, n. 2, p. 181–191, 29 set. 1989.
- BELKAID, Y. Regulatory T Cells and Infection: A Dangerous Necessity. **Nature Reviews. Immunology**, v. 7, n. 11, p. 875–888, nov. 2007.
- BENINCASA, C. C.; AZEVEDO, F. O.; CANABARRO, M. S.; VALENTIM, H. M.; SILVA, V. D. da; SUPERTI, S. V.; DIAS, F. S. Hiper-infecção por *Strongyloides stercoralis*: relato de caso. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 19, n. 1, p. 128–131, mar. 2007.
- BENNURU, S. Understanding Hidden Antigens and Targeting Parasitic Nematodes. **EBioMedicine**, v. 2, n. 9, p. 1010–1011, set. 2015.
- BENNURU, S.; SEMNANI, R.; MENG, Z.; RIBEIRO, J. M. C.; VEENSTRA, T. D.; NUTMAN, T. B. *Brugia malayi* Excreted/Secreted Proteins at the Host/Parasite Interface: Stage- and Gender-Specific Proteomic Profiling. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 4, 7 abr. 2009.
- BIADUÑ, W. [Studies of serum lipids in guinea pigs with larval ascariasis]. **Wiadomości parazytologiczne**, v. 36, n. 1-3, p. 15–26, dez. 1989.
- BISOFFI, Z.; BUONFRATE, D.; SEQUI, M.; MEJIA, R.; CIMINO, R. O.; KROLEWIECKI, A. J.; ALBONICO, M.; GOBBO, M.; BONAFINI, S.; ANGHEBEN, A.; REQUENA-MENDEZ, A.; MUÑOZ, J.; NUTMAN, T. B. Diagnostic Accuracy of Five Serologic Tests for *Strongyloides stercoralis* Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 1, 9 jan. 2014.
- BITTENCOURT, A. L.; DOURADO, I.; FILHO, P. B.; SANTOS, M.; VALADÃO, E.; ALCANTARA, L. C.; GALVÃO-CASTRO, B. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection among Pregnant Women in Northeastern Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 26, n. 5, p. 490–494, 15 abr. 2001.
- BOLÁS-FERNANDEZ, F.; CORRAL BEZARA, L. D. TSL-1 Antigens of *Trichinella*: An Overview of Their Potential Role in Parasite Invasion, Survival and Serodiagnosis of Trichinellosis. **Research in Veterinary Science**, v. 81, n. 3, p. 297–303, dez. 2006.
- BONIFACINO, J. S.; WEISSMAN, A. M. Ubiquitin and the Control of Protein Fate in the Secretory and Endocytic Pathways. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 14, p. 19–57, 1998.
- BORDA, C. E.; REA, M. J.; ROSA, J. R.; MAIDANA, C. Intestinal Parasitism in San Cayetano, Corrientes, Argentina. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, v. 30, n. 3, p. 227–233, set. 1996.
- BORIGHT, A. P.; CONNELLY, P. W.; BRUNT, J. H.; SCHERER, S. W.; TSUI, L.-C.; HEGELE, R. A. Genetic variation in paraoxonase-1 and paraoxonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Alberta Hutterites. **Atherosclerosis**, v. 139, n. 1, p. 131–136, jul. 1998.
- BRANDT, J. R.; GEERTS, S.; DE DEKEN, R.; KUMAR, V.; CEULEMANS, F.; BRIJS, L.; FALLA, N. A Monoclonal Antibody-Based ELISA for the Detection of Circulating Excretory-

Secretory Antigens in *Taenia Saginata* Cysticercosis. **International Journal for Parasitology**, v. 22, n. 4, p. 471–477, jul. 1992.

BRASITUS, T. A.; GOLD, R. P.; KAY, R. H.; MAGUN, A. M.; LEE, W. M. Intestinal Strongyloidiasis. A Case Report and Review of the Literature. **The American journal of gastroenterology**, v. 73, n. 1, p. 65–69, jan. 1980.

BUONFRATE, D.; FORMENTI, F.; PERANDIN, F.; BISOFFI, Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 6, p. 543–552, jun. 2015.

CAMPOS, D. M. B. *Strongyloides cebus* Darling, 1911: confirmação de espécie. **Revista de patologia tropical**, v. 14, n. 2, p. 173–219, dez. 1985.

CARVALHO, E. M.; PORTO, A. da F. Epidemiological and Clinical Interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunology**, v. 26, n. 11-12, p. 487–497, 1 nov. 2004.

CARVALHO FILHO, E. Strongyloidiasis. **Clinics in Gastroenterology**, v. 7, n. 1, p. 179–200, jan. 1978.

CHACÍN BONILLA, L. Estrongiloidiasis sistémica: revision. **Investigación clínica**, v. 32, n. 3, p. 131–45, 1991.

CHANG, M.-P.; WANG, Q.; NORMAN, D. C. Diminished Proliferation of B Blast Cell in Response to Cytokines in Ethanol-Consuming Mice. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 24, n. 1, p. 69–82, fev. 2002.

CHEBLI, J. M. F.; GABURRI, P. D.; SOUZA, A. F. M. de; OLIVEIRA, L. dos R. P. de; SILVA, F. S.; VIANNA, L. de P. Azatioprina na doença inflamatória intestinal seria um fator de risco para *Strongyloides stercoralis*? **HU revista**, v. 32, n. 2, p. 33–35, jun. 2006.

CHEHAYEB, J. F.; ROBERTSON, A. P.; MARTIN, R. J.; GEARY, T. G. Proteomic Analysis of Adult *Ascaris suum* Fluid Compartments and Secretory Products. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 6, 5 jun. 2014.

CHIEFFI, P. P.; CHIATTONE, C. S.; FELTRIM, E. N.; ALVES, R. C.; PASCHOALOTTI, M. A. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo city, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, n. 5, p. 711–712, out. 2000.

CHIUMIENTO, L.; BRUSCHI, F. Enzymatic Antioxidant Systems in Helminth Parasites. **Parasitology Research**, v. 105, n. 3, p. 593–603, set. 2009.

CHOUDHRY, M. A.; LI, X.; CHAUDRY, I. H. A Role for Corticosterone in Impaired Intestinal Immunity and Barrier Function in a Rodent Model of Acute Alcohol Intoxication and Burn Injury. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 1, n. 4, p. 428–434, 1 ago. 2006.

CHU, Y. T.; CHIOU, S. S. Painless Massive Ascites and Hypoalbuminemia as the Major Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi**, v. 39, n. 1, p. 78–81, fev. 2006.

- CIECHANOVER, A.; BEN-SAADON, R. N-Terminal Ubiquitination: More Protein Substrates Join in. **Trends in Cell Biology**, v. 14, n. 3, p. 103–106, mar. 2004.
- CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. **Parasitologia humana e seus fundamentos gerais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- CIMERMAN, S.; CASTAÑEDA, C. G.; JULIANO, W. A.; PALACIOS, R. Perfil das enteroparasitoses diagnosticadas em pacientes com infecção pelo vírus HIV na era da terapia antiretroviral potente em um centro de referência em São Paulo: Brasil. **Parasitología latinoamericana**, v. 57, n. 3/4, p. 111–118, dez. 2002.
- CIMERMAN, S.; TEIXEIRA, M. C.; GIRIO, D.; VIEIRA, T. de O.; CALORE, E. E.; BARRA, L. A. C. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* em paciente com Aids. **Revista panamericana de infectología**, v. 8, n. 2, p. 32–34, jun. 2006.
- CIMINO, R. O.; KROLEWIECKI, A. The Epidemiology of Human Strongyloidiasis. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 1, n. 4, p. 216–222, 1 dez. 2014.
- CIRIONI, O.; GIACOMETTI, A.; BURZACCHINI, F.; BALDUCCI, M.; SCALISE, G. *Strongyloides stercoralis* First-Stage Larvae in the Lungs of a Patient with AIDS: Primary Localization or a Noninvasive Form of Dissemination? **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 22, n. 4, p. 737, abr. 1996.
- CLOW, A.; HUCKLEBRIDGE, F.; STALDER, T.; EVANS, P.; THORN, L. The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Psychophysiological Biomarkers of Health. v. 35, n. 1, p. 97–103, set. 2010.
- CONCHA, R.; HARRINGTON, W.; ROGERS, A. I. Intestinal Strongyloidiasis: Recognition, Management, and Determinants of Outcome. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 39, n. 3, p. 203–211, mar. 2005.
- CONESA, A.; GÖTZ, S.; GARCÍA-GÓMEZ, J. M.; TEROL, J.; TALÓN, M.; ROBLES, M. Blast2GO: A Universal Tool for Annotation, Visualization and Analysis in Functional Genomics Research. **Bioinformatics (Oxford, England)**, v. 21, n. 18, p. 3674–3676, 15 set. 2005.
- COSTA-CRUZ, J. M.; MADALENA, J.; SILVA, D. A. de O.; SOPELETE, M. C.; CAMPOS, D. M. B.; TAKETOMI, E. A. Heterologous antigen extract in ELISA for the detection of human IgE anti-*Strongyloides stercoralis*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 45, n. 5, p. 265–268, out. 2003.
- COSTA, L. G.; COLE, T. B.; JARVIK, G. P.; FURLONG, C. E. Functional Genomics of the Paraoxonase (PON1) Polymorphisms: Effects on Pesticide Sensitivity, Cardiovascular Disease, and Drug Metabolism. **Annual Review of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 371–392, 2003.
- COSTA, L. G.; VITALONE, A.; COLE, T. B.; FURLONG, C. E. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 69, n. 4, p. 541–550, 15 fev. 2005.
- CREWS, F. T.; BECHARA, R.; BROWN, L. A.; GUIDOT, D. M.; MANDREKAR, P.; OAK, S.; QIN, L.; SZABO, G.; WHEELER, M.; ZOU, J. Cytokines and Alcohol. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 4, p. 720–730, abr. 2006a.

CREWS, F. T.; BECHARA, R.; BROWN, L. A.; GUIDOT, D. M.; MANDREKAR, P.; OAK, S.; QIN, L.; SZABO, G.; WHEELER, M.; ZOU, J. Cytokines and Alcohol. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 4, p. 720–730, 1 abr. 2006b.

CUERVO, P.; DE JESUS, J. B.; SABOIA-VAHIA, L.; MENDONÇA-LIMA, L.; DOMONT, G. B.; CUPOLILLO, E. Proteomic Characterization of the Released/secreted Proteins of *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* Promastigotes. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 1, p. 79–92, 2 nov. 2009.

CUERVO, P.; DOMONT, G. B.; DE JESUS, J. B. Proteomics of Trypanosomatids of Human Medical Importance. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 5, p. 845–867, 10 mar. 2010.

DA SILVA, C. V.; FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S.; COSTA-CRUZ, J. M. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients: Experience at a teaching hospital in central Brazil. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 37, n. 3, p. 211–215, 1 jan. 2005.

DEAKIN, S. P.; BIOLETTO, S.; BOCHATON-PIALLAT, M.-L.; JAMES, R. W. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 50, n. 1, p. 102–109, 1 jan. 2011.

DE BONA, S.; BASSO, R. M. C. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* associada ao uso crônico de corticosteróide. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 40, n. 4, p. 247–250, 2008.

DE CARLI, A. G. **Parasitologia clínica: seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

DE KAMINSKY, R. G. Evaluation of Three Methods for Laboratory Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **The Journal of Parasitology**, v. 79, n. 2, p. 277, abr. 1993.

DE LA MONTE, S.; DERDAK, Z.; WANDS, J. R. Alcohol, Insulin Resistance and the Liver–brain Axis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 27, p. 33–41, 1 mar. 2012.

DEMELER, J.; KRÜGER, N.; KRÜCKEN, J.; VON DER HEYDEN, V. C.; RAMÜNKE, S.; KÜTTLER, U.; MILTSCH, S.; LÓPEZ CEPEDA, M.; KNOX, M.; VERCRUYSSSE, J.; GELDHOF, P.; HARDER, A.; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Phylogenetic Characterization of β -Tubulins and Development of Pyrosequencing Assays for Benzimidazole Resistance in Cattle Nematodes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, 12 ago. 2013.

DEMERDASH, Z. A.; DIAB, T. M.; ALY, I. R.; MOHAMED, S. H.; MAHMOUD, F. S.; ZOHEIRY, M. K.; MANSOUR, W. A.; ATTIA, M. E.; EL-BASSIOUNY, A. E. Diagnostic efficacy of monoclonal antibody based sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of *Fasciola gigantica* excretory/secretory antigens in both serum and stool. **Parasites & Vectors**, v. 4, p. 176, 15 set. 2011.

DE PAULA, F. M.; CASTRO-BORGES, W.; JÚNIOR, O. S. P.; DE SOUZA GOMES, M.; UETA, M. T.; RODRIGUES, V. The Ubiquitin-Proteasome System in Strongyloididae. Biochemical Evidence for Developmentally Regulated Proteolysis in *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology Research**, v. 105, n. 2, p. 567–576, ago. 2009.

DE PAULA, F. M.; DE CASTRO, E.; GONÇALVES-PIRES, M. d.; MARÇAL, M. d.; CAMPOS, D. M.; COSTA-CRUZ, J. M. Parasitological and Immunological Diagnoses of Strongyloidiasis in Immunocompromised and Non-Immunocompromised Children at

Uberlândia, State of Minas Gerais, Brazil. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo**, v. 42, n. 1, p. 51–55, fev. 2000.

DE PAULA, F. M.; MALTA, F. de M.; MARQUES, P. D.; SITTA, R. B.; PINHO, J. R. R.; GRYSCHER, R. C. B.; CHIEFFI, P. P. Molecular Diagnosis of Strongyloidiasis in Tropical Areas: A Comparison of Conventional and Real-Time Polymerase Chain Reaction with Parasitological Methods. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 2, p. 272–274, abr. 2015.

DEVAULT, G. A.; KING, J. W.; ROHR, M. S.; LANDRENEAU, M. D.; BROWN, S. T.; MCDONALD, J. C. Opportunistic Infections with *Strongyloides stercoralis* in Renal Transplantation. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 653–671, ago. 1990.

DE WIT, M.; JONES, D. G.; SESSLER, C. N.; ZILBERBERG, M. D.; WEAVER, M. F. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. **Chest**, v. 138, n. 4, p. 994–1003, 1 out. 2010.

DOMÍNGUEZ-SANTALLA, M. J.; VIDAL, C.; VIÑUELA, J.; PÉREZ, L. F.; GONZÁLEZ-QUINTELA, A. Increased Serum IgE in Alcoholics: Relationship With Th1/Th2 Cytokine Production by Stimulated Blood Mononuclear Cells. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 25, n. 8, p. 1198–1205, 1 ago. 2001.

DOS SANTOS, K. r.; CARLOS, B. c.; PADUAN, K. s.; KADRI, S. m.; BARRELLA, T. h.; AMARANTE, M. r. v.; RIBOLLA, P. e. m.; DA SILVA, R. j. Morphological and molecular characterization of *Strongyloides ophidiae* (Nematoda, Strongyloidea). **Journal of Helminthology**, v. 84, n. 02, p. 136–142, jun. 2010.

DOWLING, D. K.; SIMMONS, L. W. Reactive oxygen species as universal constraints in life-history evolution. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 276, n. 1663, p. 1737–1745, 22 maio 2009.

DRAGANOV, D. I.; TEIBER, J. F.; SPEELMAN, A.; OSAWA, Y.; SUNAHARA, R.; DU, B. N. L. Human Paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) Are Lactonases with Overlapping and Distinct Substrate Specificities. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 6, p. 1239–1247, 6 jan. 2005.

DREYER, G.; FERNANDES-SILVA, E.; ALVES, S.; ROCHA, A.; ALBUQUERQUE, R.; ADDISS, D. Patterns of Detection of *Strongyloides stercoralis* in Stool Specimens: Implications for Diagnosis and Clinical Trials. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 34, n. 10, p. 2569–2571, 10 jan. 1996.

DROGEMULLER, M.; SCHNIEDER, T.; SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Beta-Tubulin Complementary DNA Sequence Variations Observed Between Cyathostomins From Benzimidazole-Susceptible and -Resistant Populations. **Journal of Parasitology**, v. 90, n. 4, p. 868–870, 1 ago. 2004.

DUTCHER, J. P.; MARCUS, S. L.; TANOWITZ, H. B.; WITTNER, M.; FUKS, J. Z.; WIERNIK, P. H. Disseminated Strongyloidiasis with Central Nervous System Involvement Diagnosed Antemortem in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Burkitts Lymphoma. **Cancer**, v. 66, n. 11, p. 2417–2420, 1 dez. 1990.

ERICSSON, C. D.; STEFFEN, R.; SIDDIQUI, A. A.; BERK, S. L. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 7, p. 1040–1047, 10 jan. 2001.

- ERTTMANN, K. D.; KLEENSANG, A.; SCHNEIDER, E.; HAMMERSCHMIDT, S.; BÜTTNER, D. W.; GALLIN, M. Cloning, Characterization and DNA Immunization of an *Onchocerca Volvulus* Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (Ov-GAPDH). **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1741, n. 1-2, p. 85–94, 30 jun. 2005.
- FARDET, L.; GÉNÉREAU, T.; POIROT, J.-L.; GUIDET, B.; KETTANEH, A.; CABANE, J. Severe Strongyloidiasis in Corticosteroid-Treated Patients: Case Series and Literature Review. **The Journal of Infection**, v. 54, n. 1, p. 18–27, jan. 2007.
- FARID, A. S.; MIDO, S.; LINH, B. K.; HAYASHI, T.; HORII, Y. An Atherogenic Lipid Profile with Low Serum Paraoxonase-1 Activity during Nematode Infection in Rats. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 40, n. 11, p. 984–993, 1 nov. 2010.
- FARID, A. S.; NAKAHARA, K.; MURAKAMI, N.; HAYASHI, T.; HORII, Y. Decreased Serum Paraoxonase-1 Activity during Intestinal Nematode (*Nippostrongylus brasiliensis*) Infection in Rats. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 5, p. 770–776, 5 jan. 2008.
- FARID, A. S.; SHIMOHIRA, T.; KOBAYASHI, I.; SAWADA, J.; HORII, Y. Intestinally Implanted *Nippostrongylus brasiliensis* Adult Worms Decrease Serum Paraoxonase-1 Activity in Rats. **Parasitology international**, v. 58, n. 2, p. 178–183, jun. 2009.
- FEINGOLD, K. R.; MEMON, R. A.; MOSER, A. H.; GRUNFELD, C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. **Atherosclerosis**, v. 139, n. 2, p. 307–315, 4 ago. 1998.
- FEINGOLD, K. R.; POLLOCK, A. S.; MOSER, A. H.; SHIGENAGA, J. K.; GRUNFELD, C. Discordant Regulation of Proteins of Cholesterol Metabolism during the Acute Phase Response. **Journal of Lipid Research**, v. 36, n. 7, p. 1474–1482, 7 jan. 1995.
- FEITOSA, G.; BANDEIRA, A. C.; SAMPAIO, D. P.; BADARÓ, R.; BRITES, C. High Prevalence of Giardiasis and Strongyloidiasis among HIV-Infected Patients in Bahia, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 5, n. 6, p. 339–344, dez. 2001.
- FELICIANO, N. D.; GONZAGA, H. T.; GONÇALVES-PIRES, M. do R. F.; GONÇALVES, A. L. R.; RODRIGUES, R. M.; UETA, M. T.; COSTA-CRUZ, J. M. Hydrophobic fractions from *Strongyloides venezuelensis* for use in the human immunodiagnosis of strongyloidiasis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 67, n. 2, p. 153–161, jun. 2010.
- FERNÁNDEZ-MIRANDA, C.; PULIDO, F.; CARRILLO, J. L.; LARUMBE, S.; GÓMEZ IZQUIERDO, T.; ORTUÑO, B.; RUBIO, R.; DEL PALACIO, A. Lipoprotein Alterations in Patients with HIV Infection: Relation with Cellular and Humoral Immune Markers. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 274, n. 1, p. 63–70, 8 jun. 1998.
- FERREIRA, C. M.; PEREIRA, A. T. M.; DE SOUZA, R. S.; CASSALI, G. D.; SOUZA, D. G.; LEMOS, V. S.; TEIXEIRA, M. M.; NEGRÃO-CORRÊA, D. Prevention of Changes in Airway Function Facilitates *Strongyloides venezuelensis* Infection in Rats. **Microbes and Infection / Institut Pasteur**, v. 9, n. 7, p. 813–820, jun. 2007.

FERRÉ, N.; CAMPS, J.; FERNÁNDEZ-BALLART, J.; ARIJA, V.; MURPHY, M. M.; CERUELO, S.; BIARNÉS, E.; VILELLA, E.; TOUS, M.; JOVEN, J. Regulation of Serum Paraoxonase Activity by Genetic, Nutritional, and Lifestyle Factors in the General Population. **Clinical Chemistry**, v. 49, n. 9, p. 1491–1497, 9 jan. 2003.

FESSEL, W. J.; FOLLANSBEE, S. E.; REGO, J. High-Density Lipoprotein Cholesterol Is Low in HIV-Infected Patients with Lipodystrophic Fat Expansions: Implications for Pathogenesis of Fat Redistribution. **AIDS (London, England)**, v. 16, n. 13, p. 1785–1789, 6 set. 2002.

FINKELMAN, F. D.; SHEA-DONOHUE, T.; GOLDHILL, J.; SULLIVAN, C. A.; MORRIS, S. C.; MADDEN, K. B.; GAUSE, W. C.; URBAN, J. F. Cytokine Regulation of Host Defense against Parasitic Gastrointestinal Nematodes: Lessons from Studies with Rodent Models. **Annual Review of Immunology**, v. 15, p. 505–533, 1997.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 6 jan. 1972.

FUHRMAN, B.; PARTOUSH, A.; AVIRAM, M. Acetylcholine esterase protects LDL against oxidation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 322, n. 3, p. 974–978, 24 set. 2004.

FUHRMAN, B.; VOLKOVA, N.; AVIRAM, M. Paraoxonase 1 (PON1) Is Present in Postprandial Chylomicrons. **Atherosclerosis**, v. 180, n. 1, p. 55–61, maio 2005.

FUKAMATSU, Y.; YABE, N.; HASUNUMA, K. Arabidopsis NDK1 Is a Component of ROS Signaling by Interacting with Three Catalases. **Plant & Cell Physiology**, v. 44, n. 10, p. 982–989, out. 2003.

FURTADO, K. C. Y. O.; COSTA, C. A. da; FERREIRA, L. de S. C.; MARTINS, L. C.; LINHARES, A. da C.; ISHIKAWA, E. A. Y.; BATISTA, E. de J. O.; SOUSA, M. S. de. Occurrence of Strongyloidiasis among Patients with HTLV-1/2 Seen at the Outpatient Clinic of the Núcleo de Medicina Tropical, Belém, State of Pará, Brazil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 46, n. 2, p. 241–243, abr. 2013.

GABURRI, D.; AK, G.; E, H.; MH, L.; AM, R.; GA, de P.; FH, P.; PD, G.; AT, O.; JO, F.; JM, C.; LE, F.; AF, de S. [Intestinal parasitosis and hepatic cirrhosis]. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 34, n. 1, p. 7–12, dez. 1996.

GALDURÓZ, J. C. F.; CAETANO, R. Epidemiology of alcohol use in Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 3–6, maio 2004.

GALIOTO, A. M.; HESS, J. A.; NOLAN, T. J.; SCHAD, G. A.; LEE, J. J.; ABRAHAM, D. Role of Eosinophils and Neutrophils in Innate and Adaptive Protective Immunity to Larval *Strongyloides stercoralis* in Mice. **Infection and Immunity**, v. 74, n. 10, p. 5730–5738, 10 jan. 2006.

GAMBOA, M. I.; KOZUBSKY, L. E.; COSTAS, M. E.; GARRAZA, M.; CARDOZO, M. I.; SUSEVICH, M. L.; MAGISTRELLO, P. N.; NAVONE, G. T. [Associations between geohelminths and socioenvironmental conditions among different human populations in Argentina]. **Revista Panamericana De Salud Pública**, v. 26, n. 1, p. 1–8, jul. 2009.

GAMLIEL-LAZAROVICH, A.; GANTMAN, A.; SHINER, M.; COLEMAN, R.; AVIRAM, M.; KEIDAR, S. Paraoxonase 1 deficiency in mice is associated with reduced steroid biosynthesis: Effects on HDL binding, cholesteryl ester accumulation and scavenger receptor type BI expression. **Atherosclerosis**, v. 211, n. 1, p. 130–135, jul. 2010.

GARVY, B. A.; KING, L. E.; TELFORD, W. G.; MORFORD, L. A.; FRAKER, P. J. Chronic Elevation of Plasma Corticosterone Causes Reductions in the Number of Cycling Cells of the B Lineage in Murine Bone Marrow and Induces Apoptosis. **Immunology**, v. 80, n. 4, p. 587–592, dez. 1993.

GENTA, R. M. Global Prevalence of Strongyloidiasis: Critical Review with Epidemiologic Insights into the Prevention of Disseminated Disease. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 11, n. 5, p. 755–767, out. 1989.

GENTA, R. M. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 5, n. 4, p. 345–355, out. 1992.

GENTA, R. M. *Strongyloides stercoralis*. In: **Infections of the gastrointestinal tract**. Nova York: Raven Press, 1995. p. 1197–207.

GHISI, M.; KAMINSKY, R.; MÄSER, P. Phenotyping and Genotyping of *Haemonchus Contortus* Isolates Reveals a New Putative Candidate Mutation for Benzimidazole Resistance in Nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 144, n. 3-4, p. 313–320, 31 mar. 2007.

GIANOULAKIS, C.; DAI, X.; BROWN, T. Effect of Chronic Alcohol Consumption on the Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Pituitary β -Endorphin as a Function of Alcohol Intake, Age, and Gender. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 27, n. 3, p. 410–423, 1 mar. 2003.

GILMORE, J. M.; WASHBURN, M. P. Advances in Shotgun Proteomics and the Analysis of Membrane Proteomes. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 11, p. 2078–2091, 10 out. 2010.

GLASSMAN, A. B.; BENNETT, C. E.; RANDALL, C. L. Effects of Ethyl Alcohol on Human Peripheral Lymphocytes. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 109, n. 6, p. 540–542, jun. 1985.

GOMEZ GALLEGO, S.; LOUKAS, A.; SLADE, R. W.; NEVA, F. A.; VARATHARAJALU, R.; NUTMAN, T. B.; BRINDLEY, P. J. Identification of an Astacin-like Metallo-Proteinase Transcript from the Infective Larvae of *Strongyloides stercoralis*. **Parasitology International**, v. 54, n. 2, p. 123–133, jun. 2005.

GONÇALVES, A. L. R.; ROCHA, C. A.; GONZAGA, H. T.; GONÇALVES-PIRES, M. do R. de F.; UETA, M. T.; COSTA-CRUZ, J. M. Specific IgG and IgA to larvae, parthenogenetic females, and eggs of *Strongyloides venezuelensis* in the immunodiagnosis of human strongyloidiasis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 72, n. 1, p. 79–84, jan. 2012.

GORDON, S. M.; GAL, A. A.; SOLOMON, A. R.; BRYAN, J. A. Disseminated Strongyloidiasis with Cutaneous Manifestations in an Immunocompromised Host. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 31, n. 2 Pt 1, p. 255–259, ago. 1994.

GOTTESFELD, Z.; ULLRICH, S. E. Prenatal alcohol exposure selectively suppresses cell-mediated but not humoral immune responsiveness. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 17, n. 3, p. 247–254, mar. 1995.

GRAEFF-TEIXEIRA, C.; LEITE, C. S.; SPERHACKE, C. L.; FASSINA, K.; PETRY, S. M.; MUCENIC, T.; PANDOLFI, C.; BARCELLOS, S.; JOB, F. Prospective Study of Strongyloidosis in Patients with Hematologic Malignancies. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 30, n. 5, p. 355–357, out. 1997.

GROVE, D. I. Human Strongyloidiasis. **Advances in parasitology**, v. 38, p. 251–309, dez. 1995.

GUPTA, N.; GILL, K.; SINGH, S. Paraoxonases: Structure, Gene Polymorphism & Role in Coronary Artery Disease. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 130, n. 4, p. 361–368, out. 2009.

HARCUS, Y. M.; PARKINSON, J.; FERNÁNDEZ, C.; DAUB, J.; SELKIRK, M. E.; BLAXTER, M. L.; MAIZELS, R. M. Signal sequence analysis of expressed sequence tags from the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* and the evolution of secreted proteins in parasites. **Genome Biology**, v. 5, n. 6, p. R39, 2004.

HAWDON, J. M.; JONES, B. F.; HOFFMAN, D. R.; HOTEZ, P. J. Cloning and Characterization of *Ancylostoma*-Secreted Protein. A Novel Protein Associated with the Transition to Parasitism by Infective Hookworm Larvae. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 12, p. 6672–6678, 22 mar. 1996.

HELMY, M. M. F.; MAHMOUD, S. S.; FAHMY, Z. H. *Schistosoma mansoni*: Effect of dietary zinc supplement on egg granuloma in Swiss mice treated with praziquantel. **Experimental Parasitology**, v. 122, n. 4, p. 310–317, ago. 2009.

HENDIL, K. B.; KRISTENSEN, P.; UERKVITZ, W. Human proteasomes analysed with monoclonal antibodies. **Biochemical Journal**, v. 305, n. Pt 1, p. 245–252, 1 jan. 1995.

HENDRIKS, H. F. J.; VEENSTRA, J.; TOL, A. V.; GROENER, J. E. M.; SCHAAFSMA, G. Moderate Doses of Alcoholic Beverages with Dinner and Postprandial High Density Lipoprotein Composition. **Alcohol and Alcoholism**, v. 33, n. 4, p. 403–410, 1 jul. 1998.

HERSHKO, A. The Ubiquitin System for Protein Degradation and Some of Its Roles in the Control of the Cell Division Cycle. **Cell Death and Differentiation**, v. 12, n. 9, p. 1191–1197, set. 2005.

HERSHKO, A.; CIECHANOVER, A. The Ubiquitin System. **Annual Review of Biochemistry**, v. 67, p. 425–479, 1998.

HEWITSON, J. P.; HARCUS, Y. M.; CURWEN, R. S.; DOWLE, A. A.; ATMADJA, A. K.; ASHTON, P. D.; WILSON, A.; MAIZELS, R. M. The secretome of the filarial parasite, *Brugia malayi*: Proteomic profile of adult excretory–secretory products. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 160, n. 1, p. 8–21, jul. 2008.

HILGERT, J. B. Estresse, cortisol e periodontite : achados clínicos e biológicos em uma população com 50 anos ou mais. 2004. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/4645>>. Acesso em: 26 nov. 2015.

HIROMURA, M.; YANO, M.; MORI, H.; INOUE, M.; KIDO, H. Intrinsic ADP-ATP Exchange Activity Is a Novel Function of the Molecular Chaperone, Hsp70. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 10, p. 5435–5438, 6 mar. 1998.

HOLBROOK, T. L.; BARRETT-CONNOR, E.; WINGARD, D. L. A Prospective Population-Based Study of Alcohol Use and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **American Journal of Epidemiology**, v. 132, n. 5, p. 902–909, 11 jan. 1990.

HO, P. L.; LUK, W. K.; CHAN, A. C.; YUEN, K. Y. Two Cases of Fatal Strongyloidiasis in Hong Kong. **Pathology**, v. 29, n. 3, p. 324–326, ago. 1997.

HOTEZ, P. J.; ASHCOM, J.; ZHAN, B.; BETHONY, J.; LOUKAS, A.; HAWDON, J.; WANG, Y.; JIN, Q.; JONES, K. C.; DOBARDZIC, A.; DOBARDZIC, R.; BOLDEN, J.; ESSLET, I.; BRANDT, W.; RUSSELL, P. K.; ZOOK, B. C.; HOWARD, B.; CHACON, M. Effect of Vaccination with a Recombinant Fusion Protein Encoding an Astacinlike Metalloprotease (MTP-1) Secreted by Host-Stimulated *Ancylostoma Caninum* Third-Stage Infective Larvae. **The Journal of Parasitology**, v. 89, n. 4, p. 853–855, ago. 2003.

HUAMAN, M. C.; SATO, Y.; AGUILAR, J. L.; TERASHIMA, A.; GUERRA, H.; GOTUZZO, E.; KANBARA, H. Gelatin Particle Indirect Agglutination and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Strongyloidiasis Using *Strongyloides venezuelensis* Antigen. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 5, p. 535–538, out. 2003.

HURTADO-GUERRERO, A. F.; ALENCAR, F. H.; HURTADO-GUERRERO, J. C. Ocorrência de enteroparasitas na população geronte de Nova Olinda do Norte Amazonas, Brasil. **Acta amazônica**, v. 35, n. 4, p. 487–490, dez. 2005.

HUSNI, R. N.; GORDON, S. M.; LONGWORTH, D. L.; ADAL, K. A. Disseminated *Strongyloides stercoralis* Infection in an Immunocompetent Patient. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 663–663, 9 jan. 1996.

INÊS, E. de J.; SILVA, M. L. S.; SOUZA, J. N.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. The role of glycosylated epitopes in the serodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 76, n. 1, p. 31–35, maio 2013.

INÊS, E. de J.; SOUZA, J. N.; SANTOS, R. C.; SOUZA, E. S.; SANTOS, F. L.; SILVA, M. L. S.; SILVA, M. P.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. **Acta Tropica**, v. 120, n. 3, p. 206–210, dez. 2011.

JERRELLS, T. R.; MARIETTA, C. A.; WEIGHT, F. F.; ECKARDT, M. J. Effect of Adrenalectomy on Ethanol-Associated Immunosuppression. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 12, n. 4, p. 435–442, 1990.

JOHNSTON, F. H.; MORRIS, P. S.; SPEARE, R.; MCCARTHY, J.; CURRIE, B.; EWALD, D.; PAGE, W.; DEMPSEY, K. Strongyloidiasis: A Review of the Evidence for Australian Practitioners. **The Australian Journal of Rural Health**, v. 13, n. 4, p. 247–254, ago. 2005.

JONAS, A. Lecithin Cholesterol Acyltransferase. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1529, n. 1-3, p. 245–256, 15 dez. 2000.

- JONGWUTIWES, S.; CHAROENKORN, M.; SITTHICHAREONCHAI, P.; AKARABORVORN, P.; PUTAPORNTIP, C. Increased Sensitivity of Routine Laboratory Detection of *Strongyloides stercoralis* and Hookworm by Agar-Plate Culture. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 4, p. 398–400, ago. 1999.
- JU, J.-W.; JOO, H.-N.; LEE, M.-R.; CHO, S.-H.; CHEUN, H.-I.; KIM, J.-Y.; LEE, Y.-H.; LEE, K.-J.; SOHN, W.-M.; KIM, D.-M.; KIM, I.-C.; PARK, B. C.; KIM, T.-S. Identification of a Serodiagnostic Antigen, Legumain, by Immunoproteomic Analysis of Excretory-Secretory Products of *Clonorchis sinensis* Adult Worms. **PROTEOMICS**, v. 9, n. 11, p. 3066–3078, 2009.
- JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. The Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, Glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 189–201, set. 2004.
- KÁROLYI, Z.; ERÖS, N.; KRISTON, R. [Cutaneous manifestations of strongyloidosis]. **Orvosi hetilap**, v. 140, n. 4, p. 191–194, jan. 1999.
- KEDAGE, V.; MUTTIGI, M. S.; SHETTY, M. S.; SUVARNA, R.; RAO, S. S.; JOSHI, C.; PRAKASH, M. Serum Paraoxonase 1 Activity Status in Patients with Liver Disorders. **Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 16, n. 2, p. 79–83, abr. 2010.
- KEISER, P. B.; NUTMAN, T. B. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n. 1, p. 208–217, 1 jan. 2004.
- KEULEN, E. T. P.; VOORS-PETTE, C.; DE BRUIN, T. W. A. Familial dyslipidemic hypertension syndrome: familial combined hyperlipidemia, and the role of abdominal fat mass. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 4, p. 357–363, abr. 2001.
- KHOVIDHUNKIT, W.; MEMON, R. A.; FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. Infection and Inflammation-Induced Proatherogenic Changes of Lipoproteins. **Journal of Infectious Diseases**, v. 181, n. Supplement 3, p. S462–S472, 6 jan. 2000.
- KIMURA, N.; SHIMADA, N.; NOMURA, K.; WATANABE, K. Isolation and Characterization of a cDNA Clone Encoding Rat Nucleoside Diphosphate Kinase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 265, n. 26, p. 15744–15749, 15 set. 1990.
- KOBAYASHI, J.; HASEGAWA, H.; FORLI, A. A.; NISHIMURA, N. F.; YAMANAKA, A.; SHIMABUKURO, T.; SATO, Y. Prevalence of intestinal parasitic infection in five farms in Holambra, São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 37, n. 1, p. 13–18, fev. 1995.
- KOBAYASHI, J.; HASEGAWA, H.; SOARES, E. C.; TOMA, H.; DACAL, C.; DO, A. R.; BRITO, M. C.; YAMANAKA, A.; FOLI, A. A.; SATO, Y. Studies on prevalence of *Strongyloides* infection in Holambra and Maceió, Brazil, by the agar plate faecal culture method. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 38, n. 4, p. 279–284, ago. 1996.
- KOGA, K.; KASUYA, S.; KHAMBOONRUANG, C.; K, S.; M, I.; N, T.; K, K.; H, O. A Modified Agar Plate Method for Detection of *Strongyloides stercoralis*. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 45, n. 4, p. 518–521, out. 1991.

KOGA, K. K.; KASUYA, S.; OHTOMO, H. How Effective Is the Agar Plate Method for *Strongyloides stercoralis*? **The Journal of parasitology**, v. 78, n. 1, p. 155–156, fev. 1992.

KONTUSH, A.; CHAPMAN, M. J. Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A New Therapeutic Target at the Crossroads of Dyslipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis. **Pharmacological Reviews**, v. 58, n. 3, p. 342–374, 9 jan. 2006.

KOOSHA, S.; FESHARAKI, M.; ROKNI, M. B. Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Indirect Immunofluorescence Assay in the Diagnosis of Human Strongyloidiasis. **Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology**, v. 23, n. 6, p. 214–216, dez. 2004.

KOTHARY, N. N.; MUSKIE, J. M.; MATHUR, S. C. Residents' Teaching Files. **RadioGraphics**, v. 19, n. 4, p. 1077–1081, 1 jul. 1999.

KOTICHA, A.; KUYARE, S.; NAIR, J.; ATHVALE, A.; MEHTA, P. *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection Syndrome in Patients on Prolonged Steroid Treatment: Two Case Reports. **Journal of the Indian Medical Association**, v. 111, n. 4, p. 272–274, abr. 2013.

KROLEWIECKI, A. J.; LEON, S.; SCOTT, P. A.; NOLAN, T. J.; SCHAD, G. A.; ABRAHAM, D. Effect of Chronic Ethanol Consumption on Protective T-Helper 1 and T-Helper 2 Immune Responses Against the Parasites *Leishmania Major* and *Strongyloides stercoralis* in Mice. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 25, n. 4, p. 571–578, 1 abr. 2001.

KROLEWIECKI, A. J.; RAMANATHAN, R.; FINK, V.; MCAULIFFE, I.; CAJAL, S. P.; WON, K.; JUAREZ, M.; DI PAOLO, A.; TAPIA, L.; ACOSTA, N.; LEE, R.; LAMMIE, P.; ABRAHAM, D.; NUTMAN, T. B. Improved Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Using Recombinant Antigen-Based Serologies in a Community-Wide Study in Northern Argentina. **Clinical and Vaccine Immunology : CVI**, v. 17, n. 10, p. 1624–1630, out. 2010.

LA DU, B. N. Structural and Functional Diversity of Paraoxonases. **Nature Medicine**, v. 2, n. 11, p. 1186–1187, nov. 1996.

LAI, C.-P.; HSU, Y.-H.; WANG, J.-H.; LIN, C.-M. *Strongyloides stercoralis* Infection with Bloody Pericardial Effusion in a Non-Immunosuppressed Patient. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 66, n. 6, p. 613–614, jun. 2002.

LAI, S. C.; JIANG, S. T.; CHEN, K. M.; LEE, H. H. Matrix Metalloproteinases Activity Demonstrated in the Infective Stage of the Nematodes, *Angiostrongylus Cantonensis*. **Parasitology Research**, v. 97, n. 6, p. 466–471, dez. 2005.

LAM, C. S.; TONG, M. K. H.; CHAN, K. M.; SIU, Y. P. Disseminated Strongyloidiasis: A Retrospective Study of Clinical Course and Outcome. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 14–18, 18 jan. 2006.

LASHOF, A. O.; LESTERHUIS, W. J.; WANTEN, G.; BECKERS, P.; KEUTER, M. Colitis in an Alcohol-Dependent Woman. **The Lancet**, v. 369, n. 9578, p. 2050, jun. 2007.

LÁSZLÓ, F. A.; VARGA, C.; PÁVÓ, I.; GARDI, J.; VECSENYÉS, M.; GÁLFI, M.; MORSCHL, É.; LÁSZLÓ, F.; MAKARA, G. B. Vasopressin Pressor Receptor-Mediated Activation of HPA Axis by Acute Ethanol Stress in Rats. **American Journal of Physiology -**

Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, v. 280, n. 2, p. R458–R465, 1 fev. 2001.

LE MOINE, O.; MARCHANT, A.; DE GROOTE, D.; AZAR, C.; GOLDMAN, M.; DEVIÈRE, J. Role of Defective Monocyte Interleukin-10 Release in Tumor Necrosis Factor-Alpha Overproduction in Alcoholics Cirrhosis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 22, n. 5, p. 1436–1439, nov. 1995.

LE MOS, L. B.; QU, Z.; LAUCIRICA, R.; FRED, H. L. Hyperinfection syndrome in strongyloidiasis: Report of two cases. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 7, n. 2, p. 87–94, abr. 2003.

LESSNAU, K. D.; CAN, S.; TALAVERA, W. Disseminated *Strongyloides stercoralis* in human immunodeficiency virus-infected patients. treatment failure and a review of the literature. **Chest**, v. 104, n. 1, p. 119–122, 1 jul. 1993.

LEUNG, S. M.; HIGHTOWER, L. E. A 16-kDa Protein Functions as a New Regulatory Protein for Hsc70 Molecular Chaperone and Is Identified as a Member of the Nm23/nucleoside Diphosphate Kinase Family. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 5, p. 2607–2614, 31 jan. 1997.

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

LIBEROPOULOS, E.; ALEXANDRIDIS, G.; BAIRAKTARI, E.; ELISAF, M. Severe Hypocholesterolemia with Reduced Serum Lipoprotein(a) in a Patient with Visceral Leishmaniasis. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 32, n. 3, p. 305–308, 7 jan. 2002.

LIGHTOWLERS, M. W.; RICKARD, M. D. Excretory-Secretory Products of Helminth Parasites: Effects on Host Immune Responses. **Parasitology**, v. 96 Suppl, p. S123–166, 1988.

LI, J. M.; MUKAMAL, K. J. An Update on Alcohol and Atherosclerosis. **Current Opinion in Lipidology**, v. 15, n. 6, p. 673–680, dez. 2004.

LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 169–178, jun. 2006.

LIN, A. L.; KESSIMIAN, N.; BENDITT, J. O. Restrictive Pulmonary Disease due to Interlobular Septal Fibrosis Associated with Disseminated Infection by *Strongyloides stercoralis*. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 151, n. 1, p. 205–209, jan. 1995.

LISCUM, L.; MUNN, N. J. Intracellular Cholesterol Transport. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1438, n. 1, p. 19–37, 19 abr. 1999.

LIU, L. X.; WELLER, P. F. Strongyloidiasis and Other Intestinal Nematode Infections. **Infectious disease clinics of North America**, v. 7, n. 3, p. 655–682, set. 1993.

LI, X.; RANA, S. N.; SCHWACHA, M. G.; CHAUDRY, I. H.; CHOUDHRY, M. A. A Novel Role for IL-18 in Corticosterone-Mediated Intestinal Damage in a Two-Hit Rodent Model of

Alcohol Intoxication and Injury. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 80, n. 2, p. 367–375, 8 jan. 2006.

LÓPEZ, J. L. Two-dimensional electrophoresis in proteome expression analysis. **Journal of Chromatography B**, Analytical Tools for Proteomics. v. 849, n. 1–2, p. 190–202, 15 abr. 2007.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–275, 11 jan. 1951.

LUCAS, S. B. Missing Infections in AIDS. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84 Suppl 1, p. 34–38, 1990.

LUDWIG, K. M.; FREI, F.; ALVARES FILHO, F.; RIBEIRO-PAES, J. T. Correlação entre condições de saneamento básico e parasitoses intestinais na população de Assis, Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, p. 547–55, out. 1999.

LUO, Q.-L.; QIAO, Z.-P.; ZHOU, Y.-D.; LI, X.-Y.; ZHONG, Z.-R.; YU, Y.-J.; ZHANG, S.-H.; LIU, M.; ZHENG, M.-J.; BIAN, M.-H.; SHEN, J.-L. Application of Signaling Protein 14-3-3 and 26 kDa Glutathione-S-Transferase to Serological Diagnosis of Schistosomiasis Japonica. **Acta Tropica**, v. 112, n. 2, p. 91–96, nov. 2009.

MACGREGOR, R. R. Alcohol and Immune Defense. **JAMA**, v. 256, n. 11, p. 1474–1479, 19 set. 1986.

MACHADO, E. R.; TEIXEIRA, E. M.; GONÇALVES-PIRES, M. do rosário F.; LOUREIRO, Z. M.; ARAÚJO, R. A.; COSTA-CRUZ, J. M. Parasitological and immunological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in patients with gastrointestinal cancer. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 40, n. 2, p. 154–158, 1 jan. 2008.

MACHADO, E. R.; UETA, M. T.; DE FÁTIMA GONÇALVES-PIRES, M. do R.; ALVES DE OLIVEIRA, J. B.; FACCIOLI, L. H.; COSTA-CRUZ, J. M. *Strongyloides venezuelensis* Alkaline Extract for the Diagnosis of Human Strongyloidiasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 6, p. 849–851, set. 2003.

MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 79, n. 6, p. 647–662, dez. 2004.

MACKNESS, B.; HINE, D.; LIU, Y.; MASTORIKOU, M.; MACKNESS, M. Paraoxonase-1 Inhibits Oxidised LDL-Induced MCP-1 Production by Endothelial Cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 318, n. 3, p. 680–683, 4 jun. 2004.

MACKNESS, B.; MACKNESS, M. Anti-Inflammatory Properties of Paraoxonase-1 in Atherosclerosis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 660, p. 143–151, 2010.

MACKNESS, M. I. “A”-esterases: Enzymes looking for a role? **Biochemical Pharmacology**, v. 38, n. 3, p. 385–390, 1 fev. 1989.

MACKNESS, M. I.; ARROL, S.; DURRINGTON, P. N. Paraoxonase Prevents Accumulation of Lipoperoxides in Low-Density Lipoprotein. **FEBS letters**, v. 286, n. 1-2, p. 152–154, 29 jul. 1991.

MACKNESS, M. I.; MACKNESS, B.; DURRINGTON, P. N. Paraoxonase and coronary heart disease. **Atherosclerosis Supplements**, v. 3, n. 4, p. 49–55, dez. 2002.

MACKNESS, M. I.; MACKNESS, B.; DURRINGTON, P. N.; CONNELLY, P. W.; HEGELE, R. A. Paraoxonase: Biochemistry, Genetics and Relationship to Plasma Lipoproteins. **Current Opinion in Lipidology**, v. 7, n. 2, p. 69–76, abr. 1996.

MAIZELS, R. M.; BALIC, A. Resistance to Helminth Infection: The Case for Interleukin-5-Dependent Mechanisms. **Journal of Infectious Diseases**, v. 190, n. 3, p. 427–429, 8 jan. 2004.

MALEK, T. R.; YU, A.; ZHU, L.; MATSUTANI, T.; ADEEGBE, D.; BAYER, A. L. IL-2 Family of Cytokines in T Regulatory Cell Development and Homeostasis. **Journal of Clinical Immunology**, v. 28, n. 6, p. 635–639, 26 ago. 2008.

MANDREKAR, P.; CATALANO, D.; DOLGANIUC, A.; KODYS, K.; SZABO, G. Inhibition of Myeloid Dendritic Cell Accessory Cell Function and Induction of T Cell Anergy by Alcohol Correlates with Decreased IL-12 Production. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 173, n. 5, p. 3398–3407, 1 set. 2004.

MARCILLA, A.; GARG, G.; BERNAL, D.; RANGANATHAN, S.; FORMENT, J.; ORTIZ, J.; MUÑOZ-ANTOLÍ, C.; DOMINGUEZ, M. V.; PEDROLA, L.; MARTINEZ-BLANCH, J.; SOTILLO, J.; TRELIS, M.; TOLEDO, R.; ESTEBAN, J. G. The Transcriptome Analysis of *Strongyloides stercoralis* L3i Larvae Reveals Targets for Intervention in a Neglected Disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, p. e1513, 2012.

MARCILLA, A.; SOTILLO, J.; PÉREZ-GARCIA, A.; IGUAL-ADELL, R.; VALERO, M. L.; SÁNCHEZ-PINO, M. M.; BERNAL, D.; MUÑOZ-ANTOLÍ, C.; TRELIS, M.; TOLEDO, R.; ESTEBAN, J. G. Proteomic analysis of *Strongyloides stercoralis* L3 larvae. **Parasitology**, v. 137, n. 10, p. 1577–1583, set. 2010.

MARQUES, C. C.; ZAGO-GOMES, M. da P.; GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L. Alcoholism and *Strongyloides stercoralis*: Daily Ethanol Ingestion Has a Positive Correlation with the Frequency of *Strongyloides* Larvae in the Stools. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 6, p. e717, 22 jun. 2010.

MARQUES, T.; MÁRCIA, S.; BANDEIRA, C.; MARINHO DE QUADROS, R. Prevalência de enteroparasitoses em Concórdia, Santa Catarina, Brasil. **Parasitología latinoamericana**, v. 60, n. 1-2, p. 78–81, jun. 2005.

MARSILLACH, J.; FERRÉ, N.; VILA, M. C.; LLIGOÑA, A.; MACKNESS, B.; MACKNESS, M.; DEULOFEU, R.; SOLÁ, R.; PARÉS, A.; PEDRO-BOTET, J.; JOVEN, J.; CABALLERIA, J.; CAMPS, J. Serum paraoxonase-1 in chronic alcoholics: Relationship with liver disease. **Clinical Biochemistry**, v. 40, n. 9–10, p. 645–650, jun. 2007.

MARTÍN-RABADÁN, P.; MUÑOZ, P.; PALOMO, J.; BOUZA, E. Strongyloidiasis: The Harada—Mori Test Revisited. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 5, n. 6, p. 374–376, 1 jun. 1999.

- MARUYAMA, H.; NISHIMAKI, A.; TAKUMA, Y.; KURIMOTO, M.; SUZUKI, T.; SAKATOKU, Y.; ISHIKAWA, M.; OHTA, N. Successive changes in tissue migration capacity of developing larvae of an intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology**, v. 132, n. 03, p. 411–418, mar. 2006.
- MCGEE, D. W.; BAMBERG, T.; VITKUS, S. J.; MCGHEE, J. R. A synergistic relationship between TNF-alpha, IL-1 beta, and TGF-beta 1 on IL-6 secretion by the IEC-6 intestinal epithelial cell line. **Immunology**, v. 86, n. 1, p. 6–11, set. 1995.
- MCKERROW, J. H. Cysteine Proteases of Parasites: A Remarkable Diversity of Function. **Perspectives in Drug Discovery and Design**, v. 2, n. 3, p. 437–444, jul. 1995.
- MCNEIL, K. S.; KNOX, D. P.; PROUDFOOT, L. Anti-Inflammatory Responses and Oxidative Stress in *Nippostrongylus brasiliensis*-Induced Pulmonary Inflammation. **Parasite Immunology**, v. 24, n. 1, p. 15–22, 1 jan. 2002.
- MELONI, J. N.; LARANJEIRA, R. The social and health burden of alcohol abuse. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 7–10, maio 2004.
- MELVILLE, L. A.; SYKES, A. M.; MCCARTHY, J. S. The Beta-Tubulin Genes of Two *Strongyloides* Species. **Experimental Parasitology**, v. 112, n. 3, p. 144–151, mar. 2006.
- MIDO, S.; FATH, E. M.; FARID, A. S.; NONAKA, N.; OKU, Y.; HORII, Y. *Trichinella spiralis*: Infection changes serum paraoxonase-1 levels, lipid profile, and oxidative status in rats. **Experimental Parasitology**, v. 131, n. 2, p. 190–194, jun. 2012.
- MINÉ, J. C. [UNESP. Caracterização de cepas de *Strongyloides stercoralis* (Bavay, 1876) Stiles & Hassal, 1902 (Rhabditida, Strongyloididae) isoladas de pacientes com e sem sintomatologia da região de Araraquara-SP. **Aleph**, p. 126 f., 25 nov. 2009.
- MORAES, R. G. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrogiloidíase no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 1, p. 507–624, 1948.
- MOSMANN, T. R.; COFFMAN, R. L. TH1 and TH2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. **Annual Review of Immunology**, v. 7, p. 145–173, 1989.
- MOTA-FERREIRA, D. M. L.; GONÇALVES-PIRES, M. do R. F.; JÚNIOR, A. F.; SOPELETE, M. C.; ABDALLAH, V. O. S.; COSTA-CRUZ, J. M. Specific IgA and IgG Antibodies in Paired Serum and Breast Milk Samples in Human Strongyloidiasis. **Acta Tropica**, v. 109, n. 2, p. 103–107, fev. 2009.
- MULVENNA, J.; HAMILTON, B.; NAGARAJ, S. H.; SMYTH, D.; LOUKAS, A.; GORMAN, J. J. Proteomics Analysis of the Excretory/Secretory Component of the Blood-Feeding Stage of the Hookworm, *Ancylostoma caninum*. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 8, n. 1, p. 109–121, 1 jan. 2009.
- NAGAYASU, E.; OGURA, Y.; ITOH, T.; YOSHIDA, A.; CHAKRABORTY, G.; HAYASHI, T.; MARUYAMA, H. Transcriptomic analysis of four developmental stages of *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology International**, v. 62, n. 1, p. 57–65, fev. 2013.

NEUGER, L.; RUGE, T.; MAKOVEICHUK, E.; VLODAVSKY, I.; OLIVECRONA, G. Effects of the heparin-mimicking compound RG-13577 on lipoprotein lipase and on lipase mediated binding of LDL to cells. **Atherosclerosis**, v. 157, n. 1, p. 13–21, jul. 2001.

NEVES, D. P.; DE MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia humana**. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

NEWBERRY, A. M.; WILLIAMS, D. N.; STAUFFER, W. M.; BOULWARE, D. R.; HENDEL-PATERSON, B. R.; WALKER, P. F. *Strongyloides* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis*. **Chest**, v. 128, n. 5, p. 3681–3684, 1 nov. 2005.

NICKEL, W. Pathways of Unconventional Protein Secretion. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 21, n. 5, p. 621–626, out. 2010.

NIETO, C. G.; BARRERA, R.; HABELA, M. A.; NAVARRETE, I.; MOLINA, C.; JIMÉNEZ, A.; SERRERA, J. L. Changes in the Plasma Concentrations of Lipids and Lipoprotein Fractions in Dogs Infected with *Leishmania infantum*. **Veterinary Parasitology**, v. 44, n. 3-4, p. 175–182, out. 1992.

NILSSON-EHLE, I.; NILSSON-EHLE, P. Changes in Plasma Lipoproteins in Acute Malaria. **Journal of Internal Medicine**, v. 227, n. 3, p. 151–155, 1 mar. 1990.

NOORDIN, R.; SMITH, H. V.; MOHAMAD, S.; MAIZELS, R. M.; FONG, M. Y. Comparison of IgG-ELISA and IgG4-ELISA for *Toxocara* Serodiagnosis. **Acta Tropica**, v. 93, n. 1, p. 57–62, jan. 2005.

NOVELLI, J.; PAGE, A. P.; HODGKIN, J. The C Terminus of Collagen SQT-3 Has Complex and Essential Functions in Nematode Collagen Assembly. **Genetics**, v. 172, n. 4, p. 2253–2267, abr. 2006.

NUNES, C. P.; ZAHA, A.; GOTTSTEIN, B.; MÜLLER, N.; SILES-LUCAS, M. del M. 14-3-3 Gene Characterization and Description of a Second 14-3-3 Isoform in Both *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*. **Parasitology Research**, v. 93, n. 5, p. 403–409, ago. 2004.

OGILVIE, K.; LEE, S.; WEISS, B.; RIVIER, C. Mechanisms Mediating the Influence of Alcohol on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Immune and Nonimmune Signals. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 22, p. 243S–247S, 1 ago. 1998.

OLIVEIRA, L. C. M. de; RIBEIRO, C. T.; MENDES, D. de M.; OLIVEIRA, T. C.; COSTA-CRUZ, J. M. Frequency of *Strongyloides stercoralis* Infection in Alcoholics. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 119–121, jan. 2002.

OLSEN, A.; LIESHOUT, L. van; MARTI, H.; POLDERMAN, T.; POLMAN, K.; STEINMANN, P.; STOTHARD, R.; THYBO, S.; VERWEIJ, J. J.; MAGNUSSEN, P. Strongyloidiasis – the Most Neglected of the Neglected Tropical Diseases? **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 10, p. 967–972, 10 jan. 2009.

OTTOSSON, M.; VIKMAN-ADOLFSSON, K.; ENERBÄCK, S.; OLIVECRONA, G.; BJÖRNTORP, P. The Effects of Cortisol on the Regulation of Lipoprotein Lipase Activity in Human Adipose Tissue. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 79, n. 3, p. 820–825, set. 1994.

- PADIGEL, U. M.; HESS, J. A.; LEE, J. J.; LOK, J. B.; NOLAN, T. J.; SCHAD, G. A.; ABRAHAM, D. Eosinophils Act as Antigen-Presenting Cells to Induce Immunity to *Strongyloides stercoralis* in Mice. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. 12, p. 1844–1851, 15 dez. 2007.
- PADIGEL, U. M.; LEE, J. J.; NOLAN, T. J.; SCHAD, G. A.; ABRAHAM, D. Eosinophils Can Function as Antigen-Presenting Cells To Induce Primary and Secondary Immune Responses to *Strongyloides stercoralis*. **Infection and Immunity**, v. 74, n. 6, p. 3232–3238, 6 jan. 2006.
- PARK, H.; KIM, K. Association of Alcohol Consumption with Lipid Profile in Hypertensive Men. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, v. 47, n. 3, p. 282–287, jun. 2012.
- PARRA, S.; ALONSO-VILLAVERDE, C.; COLL, B.; FERRÉ, N.; MARSILLACH, J.; ARAGONÈS, G.; MACKNESS, M.; MACKNESS, B.; MASANA, L.; JOVEN, J.; CAMPS, J. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. **Atherosclerosis**, v. 194, n. 1, p. 175–181, set. 2007.
- PÉREZ-SÁNCHEZ, R.; VALERO, M. L.; RAMAJO-HERNÁNDEZ, A.; SILES-LUCAS, M.; RAMAJO-MARTÍN, V.; OLEAGA, A. A Proteomic Approach to the Identification of Tegumental Proteins of Male and Female *Schistosoma bovis* Worms. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 161, n. 2, p. 112–123, out. 2008.
- PETERSEN, T. N.; BRUNAK, S.; VON HEIJNE, G.; NIELSEN, H. SignalP 4.0: Discriminating Signal Peptides from Transmembrane Regions. **Nature Methods**, v. 8, n. 10, p. 785–786, 2011.
- PIRES, M. L.; DREYER, G. Revendo a importancia do *Strongyloides stercoralis*. **Revista do hospital das clínicas**, v. 48, n. 4, p. 175–82, ago. 1993.
- PORTO, A. F.; NEVA, F. A.; BITTENCOURT, H.; LISBOA, W.; THOMPSON, R.; ALCÂNTARA, L.; CARVALHO, E. M. HTLV-1 Decreases Th2 Type of Immune Response in Patients with Strongyloidiasis. **Parasite Immunology**, v. 23, n. 9, p. 503–507, set. 2001.
- PORTO, M. A. F.; MUNIZ, A.; OLIVEIRA JÚNIOR, J.; CARVALHO, E. M. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 641–649, dez. 2002.
- POSTEL, E. H.; BERBERICH, S. J.; FLINT, S. J.; FERRONE, C. A. Human c-Myc Transcription Factor PuF Identified as nm23-H2 Nucleoside Diphosphate Kinase, a Candidate Suppressor of Tumor Metastasis. **Science**, v. 261, n. 5120, p. 478–480, 23 jul. 1993.
- PRIMO-PARMO, S. L.; SORENSON, R. C.; TEIBER, J.; DU, B. N. L. The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase Gene (PON1) Is One Member of a Multigene Family. **Genomics**, v. 33, n. 3, p. 498–507, 1 maio 1996.
- PRUETT, S. B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. **International Immunopharmacology**, Unraveling Mechanisms and Discovering Novel Roles for Complement. v. 1, n. 3, p. 507–520, mar. 2001.
- RAMANATHAN, R.; BURBELO, P. D.; GROOT, S.; IADAROLA, M. J.; NEVA, F. A.; NUTMAN, T. B. A Luciferase Immunoprecipitation Systems Assay Enhances the Sensitivity and Specificity of Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 3, p. 444–451, 1 ago. 2008.

- RAMOS, T. M. de B.; VASCONCELOS, A. S. de; CARVALHO, V. C. O. de; LIMA, V. L. de M. Alterations in cholesterol, triglyceride and total phospholipid levels in plasma of *Callithrix jacchus* (sagüi) reinfected by *Schistosoma mansoni*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 1, p. 37–40, fev. 2004.
- RAO, M. N.; MARMILLOT, P.; GONG, M.; PALMER, D. A.; SEEFF, L. B.; STRADER, D. B.; LAKSHMAN, M. R. Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. **Metabolism**, v. 52, n. 10, p. 1287–1294, out. 2003.
- RAVI, V.; RAMACHANDRAN, S.; THOMPSON, R. W.; ANDERSEN, J. F.; NEVA, F. A. Characterization of a recombinant immunodiagnostic antigen (NIE) from *Strongyloides stercoralis* L3-stage larvae. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 125, n. 1–2, p. 73–81, nov. 2002.
- REQUENA-MÉNDEZ, A.; CHIODINI, P.; BISOFFI, Z.; BUONFRATE, D.; GOTUZZO, E.; MUÑOZ, J. The Laboratory Diagnosis and Follow up of Strongyloidiasis: A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, p. e2002, 2013.
- REY, L. **Parasitologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- ROBINSON, M. W.; GREIG, R.; BEATTIE, K. A.; LAMONT, D. J.; CONNOLLY, B. Comparative analysis of the excretory–secretory proteome of the muscle larva of *Trichinella pseudospiralis* and *Trichinella spiralis*. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 2, p. 139–148, fev. 2007.
- RODRIGUES, R. M.; DE OLIVEIRA, M. C.; SOPELETE, M. C.; SILVA, D. A. O.; CAMPOS, D. M. B.; TAKETOMI, E. A.; COSTA-CRUZ, J. M. IgG1, IgG4, and IgE Antibody Responses in Human Strongyloidiasis by ELISA Using *Strongyloides ratti* Saline Extract as Heterologous Antigen. **Parasitology Research**, v. 101, n. 5, p. 1209–1214, out. 2007.
- RONAN, S. G.; REDDY, R. L.; MANALIGOD, J. R.; ALEXANDER, J.; FU, T. Disseminated strongyloidiasis presenting as purpura. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 21, n. 5, Part 2, p. 1123–1125, nov. 1989.
- ROSENGREN, A.; WILHELMSSEN, L.; WEDEL, H. Separate and Combined Effects of Smoking and Alcohol Abuse in Middle-Aged Men. **Acta Medica Scandinavica**, v. 223, n. 2, p. 111–118, 12 jan. 1988.
- ROSSI, G.; KULEŠ, J.; RAFAJ, R. B.; MRLJAK, V.; LAUZI, S.; GIORDANO, A.; PALTRINIERI, S. Relationship between paraoxonase 1 activity and high density lipoprotein concentration during naturally occurring babesiosis in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 97, n. 2, p. 318–324, out. 2014.
- ROUZER, C. A.; CERAMI, A. Hypertriglyceridemia associated with *Trypanosoma brucei* infection in rabbits: Role of defective triglyceride removal. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 2, n. 1, p. 31–38, 1980.
- ROZENBERG, O.; SHIH, D. M.; AVIRAM, M. Human Serum Paraoxonase 1 Decreases Macrophage Cholesterol Biosynthesis Possible Role for Its Phospholipase-A2–Like Activity and Lysophosphatidylcholine Formation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 3, p. 461–467, 3 jan. 2003.

RUGAI, E.; MATTOS, T.; BRISOLA, A. P. Nova técnica para isolar larvas de nematóides das fezes: modificação do método de Baermann. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 14, p. 5–8, 1954.

SABESIN, S.; HAWKINS, H.; KUIKEN, K.; RAGLAND, J. Abnormal Plasma Lipoproteins and Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency in Alcoholic Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 72, n. 3, p. 510–518, mar. 1977.

SANTOS, L. P.; SANTOS, F. L. N.; SOARES, N. M. Prevalência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos no Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Salvador- Bahia. **Revista de patologia tropical**, v. 36, n. 3, p. 237–246, dez. 2007.

SANTOS, L. P.; SANTOS, F. L. N.; SOARES, N. M. Prevalência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos no Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Salvador - Bahia. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 3, p. 237–246, 22 jan. 2008.

SANTOS, R. D.; WATERS, D. D.; TARASENKO, L.; MESSIG, M.; JUKEMA, J. W.; CHIANG, C.-W.; FERRIERES, J.; FOODY, J. M. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: The Lipid Treatment Assessment Project 2. **Atherosclerosis**, v. 224, n. 1, p. 150–153, set. 2012.

SATO, Y.; INOUE, F.; MATSUYAMA, R.; SHIROMA, Y. Immunoblot Analysis of Antibodies in Human Strongyloidiasis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 3, p. 403–406, 6 jan. 1990.

SATO, Y.; J, K.; H, T.; Y, S. Efficacy of Stool Examination for Detection of *Strongyloides* Infection. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 53, n. 3, p. 248–250, set. 1995.

SATO, Y.; TAKARA, M.; OTSURU, M. Detection of Antibodies in Strongyloidiasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 1, p. 51–55, 1985.

SAUGAR, J. M.; MERINO, F. J.; MARTÍN-RABADÁN, P.; FERNÁNDEZ-SOTO, P.; ORTEGA, S.; GÁRATE, T.; RODRÍGUEZ, E. Application of real-time PCR for the detection of *Strongyloides* spp. in clinical samples in a reference center in Spain. **Acta Tropica**, v. 142, p. 20–25, fev. 2015.

SCHAFFEL, R.; NUCCI, M.; CARVALHO, E.; BRAGA, M.; ALMEIDA, L.; PORTUGAL, R.; PULCHERI, W. The Value of an Immunoenzymatic Test (enzyme-Linked Immunosorbent Assay) for the Diagnosis of Strongyloidiasis in Patients Immunosuppressed by Hematologic Malignancies. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 4, p. 346–350, 10 jan. 2001.

SCHÄR, F.; TROSTDORF, U.; GIARDINA, F.; KHIEU, V.; MUTH, S.; MARTI, H.; VOUNATSOU, P.; ODERMATT, P. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 7, p. e2288, 11 jul. 2013.

SHIH, D. M.; GU, L.; XIA, Y.-R.; NAVAB, M.; LI, W.-F.; HAMA, S.; CASTELLANI, L. W.; FURLONG, C. E.; COSTA, L. G.; FOGELMAN, A. M.; LUSIS, A. J. Mice Lacking Serum Paraoxonase Are Susceptible to Organophosphate Toxicity and Atherosclerosis. **Nature**, v. 394, n. 6690, p. 284–287, 16 jul. 1998.

SHINTOKU, Y.; TAKAGI, H.; KADOSAKA, T.; NAGAOKA, F.; KONDO, S.; ITOH, M.; HONDA, S.; KIMURA, E. *Strongyloides ratti*: transplantation of adults recovered from the small intestine at different days after infection into the colon of naive and infection-primed Wistar rats, and the effect of antioxidant treatment on large intestinal parasitism. **Parasitology**, v. 138, n. 08, p. 1053–1060, jul. 2011.

SHIWAKU, K.; CHIGUSA, Y.; KADOSAKA, T.; KANEKO, K. Factors Influencing Development of Free-Living Generations of *Strongyloides stercoralis*. **Parasitology**, v. 97 (Pt 1), p. 129–138, ago. 1988.

SIERKSMA, A.; VAN DER GAAG, M. S.; VAN TOL, A.; JAMES, R. W.; HENDRIKS, H. F. J. Kinetics of HDL Cholesterol and Paraoxonase Activity in Moderate Alcohol Consumers. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 26, n. 9, p. 1430–1435, 1 set. 2002.

SIERKSMA, A.; VERMUNT, S. H. F.; LANKHUIZEN, I. M.; VAN DER GAAG, M. S.; SCHEEK, L. M.; GROBBEE, D. E.; VAN TOL, A.; HENDRIKS, H. F. J. Effect of Moderate Alcohol Consumption on Parameters of Reverse Cholesterol Transport in Postmenopausal Women. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 28, n. 4, p. 662–666, abr. 2004.

SILVA, E. R. D. O. e; FOSTER, D.; HARPER, M. M.; SEIDMAN, C. E.; SMITH, J. D.; BRESLOW, J. L.; BRINTON, E. A. Alcohol Consumption Raises HDL Cholesterol Levels by Increasing the Transport Rate of Apolipoproteins A-I and A-II. **Circulation**, v. 102, n. 19, p. 2347–2352, 11 jul. 2000.

SILVA, L. P.; BARCELOS, I. S. da C.; PASSOS-LIMA, A. B.; ESPINDOLA, F. S.; CAMPOS, D. M. B.; COSTA-CRUZ, J. M. Western Blotting Using *Strongyloides ratti* Antigen for the Detection of IgG Antibodies as Confirmatory Test in Human Strongyloidiasis. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 5, p. 687–691, jul. 2003.

SILVA, M. L. S. **Associação entre a infecção por *Strongyloides stercoralis* e a produção de cortisol induzida pelo álcool: diagnóstico e prevenção da hiperinfecção em pacientes alcoólistas**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2014.

SILVERMAN, J. M.; CHAN, S. K.; ROBINSON, D. P.; DWYER, D. M.; NANDAN, D.; FOSTER, L. J.; REINER, N. E. Proteomic analysis of the secretome of *Leishmania donovani*. **Genome Biology**, v. 9, n. 2, p. R35, 2008.

SOARES, N. M.; LEAL, T. F.; FIÚZA, M. C.; REIS, E. a. G.; SOUZA, M. a. L.; DOS-SANTOS, W. L.; PONTES-DE-CARVALHO, L. Plasma Lipoproteins in Visceral Leishmaniasis and Their Effect on *Leishmania*-Infected Macrophages. **Parasite Immunology**, v. 32, n. 4, p. 259–266, 1 abr. 2010.

SOBLIK, H. **Proteomic analysis of excretory/secretory proteins from parasitic and free-living stages of *Strongyloides ratti***. 2009. Hamburg Univity, Hamburg, 2009.

SOBLIK, H.; YOUNIS, A. E.; MITREVA, M.; RENARD, B. Y.; KIRCHNER, M.; GEISINGER, F.; STEEN, H.; BRATTIG, N. W. Life Cycle Stage-Resolved Proteomic Analysis of the Excretome/Secretome from *Strongyloides ratti*—Identification of Stage-Specific Proteases. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 10, n. 12, p. M111.010157, 12 jan. 2011.

SORENSEN, R. C.; PRIMO-PARMO, S. L.; CAMPER, S. A.; LA DU, B. N. The Genetic Mapping and Gene Structure of Mouse Paraoxonase/Arylesterase. **Genomics**, v. 30, n. 3, p. 431–438, 10 dez. 1995.

SOTILLO, J.; VALERO, M. L.; SÁNCHEZ DEL PINO, M. M.; FRIED, B.; ESTEBAN, J. G.; MARCILLA, A.; TOLEDO, R. Excretory/secretory Proteome of the Adult Stage of *Echinostoma Caproni*. **Parasitology Research**, v. 107, n. 3, p. 691–697, ago. 2010.

SOUZA, J. N. de; MACHADO, P. R. L.; TEIXEIRA, M. C. A.; SOARES, N. M. Recurrence of *Strongyloides stercoralis* Infection in a Patient with Hansen's Disease: A Case Report. **Leprosy Review**, v. 85, n. 1, p. 58–62, mar. 2014.

SOZIO, M.; CRABB, D. W. Alcohol and Lipid Metabolism. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 1, p. E10–E16, 1 jul. 2008.

STEGMAYER, C.; KEHLENBACH, A.; TOURNAVITI, S.; WEGEHINGEL, S.; ZEHE, C.; DENNY, P.; SMITH, D. F.; SCHWAPPACH, B.; NICKEL, W. Direct Transport across the Plasma Membrane of Mammalian Cells of *Leishmania* HASPB as Revealed by a CHO Export Mutant. **Journal of Cell Science**, v. 118, n. 3, p. 517–527, 1 fev. 2005.

STEINBERG, D.; PARTHASARATHY, S.; CAREW, T. E.; KHOO, J. C.; WITZTUM, J. L. Beyond Cholesterol. Modifications of Low-Density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity. **The New England Journal of Medicine**, v. 320, n. 14, p. 915–924, 6 abr. 1989.

STEISLINGER, V.; KORTEN, S.; BRATTIG, N. W.; ERTTMANN, K. D. DNA vaccine encoding the moonlighting protein *Onchocerca volvulus* glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (Ov-GAPDH) leads to partial protection in a mouse model of human filariasis. **Vaccine**, v. 33, n. 43, p. 5861–5867, 26 out. 2015.

STEPEK, G.; MCCORMACK, G.; BIRNIE, A. J.; PAGE, A. P. The Astacin Metalloprotease Moulting Enzyme NAS-36 Is Required for Normal Cuticle Ecdysis in Free-Living and Parasitic Nematodes. **Parasitology**, v. 138, n. 2, p. 237–248, fev. 2011.

STEPEK, G.; MCCORMACK, G.; PAGE, A. P. Collagen Processing and Cuticle Formation Is Catalysed by the Astacin Metalloprotease DPY-31 in Free-Living and Parasitic Nematodes. **International Journal for Parasitology**, v. 40, n. 5, p. 533–542, abr. 2010.

STEPEK, G.; MCCORMACK, G.; WINTER, A. D.; PAGE, A. P. A highly conserved, inhibitable astacin metalloprotease from *Teladorsagia circumcincta* is required for cuticle formation and nematode development. **International Journal for Parasitology**, v. 45, n. 5, p. 345–355, abr. 2015.

SUAREZ, A.; SÁNCHEZ, C. [*Strongyloides stercoralis*: histopathological findings of duodenal mucosa (1999-2005)]. **Revista De Gastroenterología Del Perú: Órgano Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Perú**, v. 26, n. 1, p. 44–48, mar. 2006.

SUDRÉ, A. P.; MACEDO, H. W. de; PERALTA, R. H. S.; PERALTA, J. M. Diagnóstico da estrogiloidíase humana: importância e técnicas. **Revista de patologia tropical**, v. 35, n. 3, p. 173–184, dez. 2006.

SUDRÉ, A. P.; SIQUEIRA, R. C.; BARRETO, M. G. M.; PERALTA, R. H. S.; MACEDO, H. W.; PERALTA, J. M. Identification of a 26-kDa Protein Fraction as an Important Antigen for

Application in the Immunodiagnosis of Strongyloidiasis. **Parasitology Research**, v. 101, n. 4, p. 1117–1123, 14 jun. 2007.

SULTANA, Y.; JEOFFREYS, N.; WATTS, M. R.; GILBERT, G. L.; LEE, R. Real-Time Polymerase Chain Reaction for Detection of *Strongyloides stercoralis* in Stool. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 6, p. 1048–1051, jun. 2013.

SUN, J. **Role of *Mycobacterium tuberculosis* nucleoside diphosphate kinase in the pathogenesis of tuberculosis**. 2012. University of British Columbia, USA, 2012.

SYKES, A. M.; MCCARTHY, J. S. A Coproantigen Diagnostic Test for *Strongyloides* Infection. **c**, v. 5, n. 2, p. e955, 8 fev. 2011.

SZABO, G. Consequences of Alcohol Consumption on Host Defence. **Alcohol and Alcoholism**, v. 34, n. 6, p. 830–841, 1 nov. 1999.

SZABO, G.; MANDREKAR, P.; CATALANO, D. Inhibition of Superantigen-Induced T Cell Proliferation and Monocyte IL-1 Beta, TNF-Alpha, and IL-6 Production by Acute Ethanol Treatment. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 58, n. 3, p. 342–350, set. 1995.

SZABO, G.; MANDREKAR, P.; DOLGANIUC, A.; CATALANO, D.; KODYS, K. Reduced Alloreactive T-Cell Activation after Alcohol Intake Is due to Impaired Monocyte Accessory Cell Function and Correlates with Elevated IL-10, IL-13, and Decreased IFN γ Levels. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 25, n. 12, p. 1766–1772, dez. 2001.

SZABO, G.; VERMA, B.; CATALANO, D. Selective Inhibition of Antigen-Specific T Lymphocyte Proliferation by Acute Ethanol Exposure: The Role of Impaired Monocyte Antigen Presentation Capacity and Mediator Production. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 54, n. 6, p. 534–544, dez. 1993.

TAVARES, A. de M. Prevalence of strongyloidiasis in ten municipalities of the Amazon State, Brazil, and its relation with soil and water physical chemical composition. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 1, p. 107–108, fev. 2000.

TAVARES DIAS, M.; GRANDINI, A. A. Prevalência e aspectos epidemiológicos de enteroparasitoses na população de São José da Bela Vista, São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 1, p. 63–5, fev. 1999.

TAZIR, Y.; STEISLINGER, V.; SOBLIK, H.; YOUNIS, A. E.; BECKMANN, S.; GREVELDING, C. G.; STEEN, H.; BRATTIG, N. W.; ERTTMANN, K. D. Molecular and functional characterisation of the heat shock protein 10 of *Strongyloides ratti*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 168, n. 2, p. 149–157, dez. 2009.

TEIXEIRA, A.; SAMPAIO, T. Iauand. *Strongyloides stercoralis*: frequência em exames parasitológicos do Hospital de Clínicas da UNICAMP e análise morfológica das larvas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 1997.

TEIXEIRA, M. C. A.; INÊS, E. J.; PACHECO, F. T. F.; SILVA, R. K. N. R.; MENDES, A. V.; ADORNO, E. V.; LIMA, F. M.; SOARES, N. M. Asymptomatic *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection in an Alcoholic Patient with Intense Anemia. **The Journal of Parasitology**, v. 96, n. 4, p. 833–835, ago. 2010.

THAYER, J. F.; HALL, M.; SOLLERS III, J. J.; FISCHER, J. E. Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. **International Journal of Psychophysiology**, Cortisol and the Addictions. v. 59, n. 3, p. 244–250, mar. 2006.

THOMAS, M. C.; COSTELLO, S. A. Disseminated Strongyloidiasis Arising from a Single Dose of Dexamethasone before Stereotactic Radiosurgery. **International Journal of Clinical Practice**, v. 52, n. 7, p. 520–521, out. 1998.

THOMAS-MOYÀ, E.; GIANOTTI, M.; PROENZA, A. M.; LLADÓ, I. Paraoxonase 1 Response to a High-Fat Diet: Gender Differences in the Factors Involved. **Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 13, n. 3-4, p. 203–209, abr. 2007.

TIEGS, G. Cellular and Cytokine-Mediated Mechanisms of Inflammation and Its Modulation in Immune-Mediated Liver Injury. **Zeitschrift Für Gastroenterologie**, v. 45, n. 1, p. 63–70, jan. 2007.

UPARANUKRAW, P.; PHONGSRI, S.; MORAKOTE, N. Fluctuations of Larval Excretion in *Strongyloides stercoralis* Infection. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 6, p. 967–973, 6 jan. 1999.

VADLAMUDI, R. S.; CHI, D. S.; KRISHNASWAMY, G. Intestinal Strongyloidiasis and Hyperinfection Syndrome. **Clinical and Molecular Allergy**, v. 4, n. 1, p. 8, 30 maio 2006.

VALAR, C.; KEITEL, E.; DAL PRÁ, R. L.; GNATTA, D.; SANTOS, A. F.; BIANCO, P. D.; SUKIENNIK, T. C. T.; PEGAS, K. L.; BITTAR, A. E.; OLIVEIRA, K. T.; GARCIA, V. D. Parasitic Infection in Renal Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 2, p. 460–462, mar. 2007.

VALLADA, E. P. **Manual de exames de fezes – coprologia e parasitologia**. São Paulo: Atheneu, 1993.

VANDEBOSCH, S.; MANA, F.; GOOSSENS, A.; URBAIN, D. *Strongyloides stercoralis* Infection Associated with Repetitive Bacterial Meningitis and SIADH: A Case Report. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**, v. 71, n. 4, p. 413–417, dez. 2008.

VAN DE CROMMENACKER, J.; RICHARDSON, D. S.; KOLTZ, A. M.; HUTCHINGS, K.; KOMDEUR, J. Parasitic infection and oxidative status are associated and vary with breeding activity in the Seychelles warbler. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 279, n. 1733, p. 1466–1476, 22 abr. 2012.

VAN DER GAAG, M. S.; TOL, A. van; VERMUNT, S. H. F.; SCHEEK, L. M.; SCHAAFSMA, G.; HENDRIKS, H. F. J. Alcohol Consumption Stimulates Early Steps in Reverse Cholesterol Transport. **Journal of Lipid Research**, v. 42, n. 12, p. 2077–2083, 12 jan. 2001.

VAN DER GAAG, M. S.; VAN TOL, A.; SCHEEK, L. M.; JAMES, R. W.; URGERT, R.; SCHAAFSMA, G.; HENDRIKS, H. F. J. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. **Atherosclerosis**, v. 147, n. 2, p. 405–410, dez. 1999.

VAN DOORN, H. R.; KOELEWIJN, R.; HOFWEGEN, H.; GILIS, H.; WETSTEYN, J. C. F. M.; WISMANS, P. J.; SARFATI, C.; VERVOORT, T.; GOOL, T. van. Use of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Dipstick Assay for Detection of *Strongyloides stercoralis* Infection in Humans. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 2, p. 438–442, 2 jan. 2007.

VARATHARAJALU, R.; PARANDAMAN, V.; NDAO, M.; ANDERSEN, J. F.; NEVA, F. A. *Strongyloides stercoralis* Excretory/secretory Protein Strongylastacin Specifically Recognized by IgE Antibodies in Infected Human Sera. **Microbiology and Immunology**, v. 55, n. 2, p. 115–122, 1 fev. 2011.

VERWEIJ, J. J.; CANALES, M.; POLMAN, K.; ZIEM, J.; BRIENEN, E. A. T.; POLDERMAN, A. M.; LIESHOUT, L. van. Molecular Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in Faecal Samples Using Real-Time PCR. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 4, p. 342–346, 4 jan. 2009.

VICENTE-GUTIÉRREZ, M. M.; DIEZ RUIZ, A.; GIL EXTREMER, B.; BERMÚDEZ GARCÍA, J. M.; GUTIÉRREZ GEA, F. Low Serum Levels of Alpha-Interferon, Gamma-Interferon, and Interleukin-2 in Alcoholic Cirrhosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 36, n. 9, p. 1209–1212, set. 1991.

VIEIRA, E. A.; CARVALHO, W. A.; ARAS JÚNIOR, R.; COUTO, F. D.; COUTO, R. D. Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 47, n. 2, p. 113–118, abr. 2011.

VINCENT-VIRY, M.; SASS, M.; BASTIEN, S.; AGUILLON, D.; SIEST, G.; VISVIKIS, S. PON1-192 Phenotype and Genotype Assessments in 918 Subjects of the Stanislas Cohort Study: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 41, n. 4, p. 535–540, 2003.

VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. de C. G.; COSTA, N. M. B.; MINIM, V. P. R.; STRINGUETA, P. C.; BRESSAN, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 537–549, abr. 2008.

WANG, J.; MALDONADO, M. A. The Ubiquitin-Proteasome System and Its Role in Inflammatory and Autoimmune Diseases. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 3, n. 4, p. 255–261, ago. 2006.

WATSON, A. D.; BERLINER, J. A.; HAMA, S. Y.; LA DU, B. N.; FAULL, K. F.; FOGELMAN, A. M.; NAVAB, M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. **Journal of Clinical Investigation**, v. 96, n. 6, p. 2882–2891, dez. 1995.

WATTHANAKULPANICH, D.; SMITH, H. V.; HOBBS, G.; WHALLEY, A. J.; BILLINGTON, D. Application of Toxocara Canis Excretory-Secretory Antigens and IgG Subclass Antibodies (IgG1-4) in Serodiagnostic Assays of Human Toxocariasis. **Acta Tropica**, v. 106, n. 2, p. 90–95, maio 2008.

WEGENER, D. M.; SCHAFFSTEIN, J.; DILGER, U.; COENEN, C.; WEDMANN, B.; SCHMIDT, G. Gastrointestinal Transit of Solid-Liquid Meal in Chronic Alcoholics. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 36, n. 7, p. 917–923, 1 jul. 1991.

WEISS, W.; WEILAND, F.; GÖRG, A. Protein Detection and Quantitation Technologies for Gel-Based Proteome Analysis. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 564, p. 59–82, 2009.

WHO, W. H. O. WHO/CDC case definition for AIDS. v. 61, p. 69–73, 1986.

WHO, W. H. O. D. of S. Global Status Report on Alcohol 2004. 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/42971>>. Acesso em: 26 nov. 2015.

WIEDERMANN, U.; STEMBERGER, H.; UNFRIED, E.; WIDHALM, K.; KUNDI, M.; ALTENRIEDERER, M.; SAVEDRA, M.; WIEDERMANN, G. Intestinal Worm Burden and Serum Cholesterol or Lipid Concentration in a Shipibo Population (Peru). **Zentralblatt für Bakteriologie**, v. 275, n. 2, p. 279–286, jun. 1991.

WILKINS, M. R.; SANCHEZ, J. C.; GOOLEY, A. A.; APPEL, R. D.; HUMPHERY-SMITH, I.; HOCHSTRASSER, D. F.; WILLIAMS, K. L. Progress with Proteome Projects: Why All Proteins Expressed by a Genome Should Be Identified and How to Do It. **Biotechnology & Genetic Engineering Reviews**, v. 13, p. 19–50, 1996.

WILKINSON, K. D.; TASHAYEV, V. L.; O'CONNOR, L. B.; LARSEN, C. N.; KASPEREK, E.; PICKART, C. M. Metabolism of the Polyubiquitin Degradation Signal: Structure, Mechanism, and Role of Isopeptidase T. **Biochemistry**, v. 34, n. 44, p. 14535–14546, 7 nov. 1995.

WINTERROWD, C. A.; POMROY, W. E.; SANGSTER, N. C.; JOHNSON, S. S.; GEARY, T. G. Benzimidazole-Resistant Beta-Tubulin Alleles in a Population of Parasitic Nematodes (*Cooperia Oncophora*) of Cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 117, n. 3, p. 161–172, 14 nov. 2003.

WITZTUM, J. L.; STEINBERG, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, n. 6, p. 1785–1792, dez. 1991.

WOLF, D. H.; SOMMER, T.; HILT, W. Death Gives Birth to Life: The Essential Role of the Ubiquitin-Proteasome System in Biology. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1695, n. 1-3, p. 1–2, 29 nov. 2004.

WORTHINGTON, B. S.; MESEROLE, L.; SYROTUCK, J. A. Effect of Daily Ethanol Ingestion on Intestinal Permeability to Macromolecules. **The American Journal of Digestive Diseases**, v. 23, n. 1, p. 23–32, jan. 1978.

WURTZ, R.; MIROT, M.; FRONDA, G.; PETERS, C.; KOCKA, F. Short Report: Gastric Infection by *Strongyloides stercoralis*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 51, n. 3, p. 339–340, set. 1994.

YATSUDA, A. P.; KRIJGSVELD, J.; CORNELISSEN, A. W. C. A.; HECK, A. J. R.; VRIES, E. de. Comprehensive Analysis of the Secreted Proteins of the Parasite *Haemonchus contortus* Reveals Extensive Sequence Variation and Differential Immune Recognition. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 19, p. 16941–16951, 5 set. 2003.

YOSHIDA, Y.; HASUNUMA, K. Light-Dependent Subcellular Localization of Nucleoside Diphosphate Kinase-1 in *Neurospora Crassa*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 261, n. 1, p. 64–68, 1 ago. 2006.

YOUNIS, A. E.; GEISINGER, F.; AJONINA-EKOTI, I.; SOBLIK, H.; STEEN, H.; MITREVA, M.; ERTTMANN, K. D.; PERBANDT, M.; LIEBAU, E.; BRATTIG, N. W. Stage-specific excretory/secretory small heat shock proteins from the parasitic nematode *Strongyloides ratti*: putative links to host's intestinal mucosal defense system. **The FEBS journal**, v. 278, n. 18, p. 3319–3336, set. 2011.

ZAGO-GOMES, M. P.; AIKAWA, K. F.; PERAZZIO, S. F.; GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L. Prevalence of intestinal nematodes in alcoholic patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 571–574, dez. 2002.

ZEMEL, M. B.; SUN, X.; SOBHANI, T.; WILSON, B. Effects of Dairy Compared with Soy on Oxidative and Inflammatory Stress in Overweight and Obese Subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 1, p. 16–22, jan. 2010.

ZHENG, W.; TIAN, X.; LI, L.; JING, H.; LI, F.; ZENG, X.; TANG, F. Protein-Losing Enteropathy in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of the Clinical Features of Fifteen Patients. **Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, v. 13, n. 6, p. 313–316, dez. 2007.

ANEXO 1

Table 1- The 108 specific proteins CSS analyzed byblast2go and SignalP 4.1

GiAccession	Signal peptide	MolWt (MH)	Protein	Species
Family Succinate Dehydrogenase Ubiquinone Flavoprotein Subunit, Mitochondrial				
351020812	No	70336,3	Protein SDHA-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
351018228	No	70363	Protein SDHA-2	<i>Caenorhabditis elegans</i>
22096345	No	70336,3	RecName: Full=Succinate dehydrogenase [ubiquinone] flavoprotein subunit, mitochondrial; AltName: Full=Flavoprotein subunit of complex II; Short=FP; Flags: Precursor	
2282574	No	70396,2	Flavoprotein subunit of complex II	<i>Caenorhabditis elegans</i>
541041036	No	70822,6	Succinate dehydrogenase flavoprotein	<i>Ascaris suum</i>
Family Adenine Nucleotide Translocator				
17542128	No	34316,2	Protein ANT-1.4	<i>Caenorhabditis elegans</i>
541038896	No	32892,6	Carrier protein 1	<i>Ascaris suum</i>
351061226	No	33332,3	Protein ANT-1.2	<i>Caenorhabditis elegans</i>
17541180	No	34344,2	Protein ANT-1.3	<i>Caenorhabditis elegans</i>
Family Histone				
351061542	No	11344,3	Protein HIS-60	<i>Caenorhabditis elegans</i>
351062101	No	11344,3	Protein HIS-5	<i>Caenorhabditis elegans</i>
351061121	No	11344,3	Protein HIS-50	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3881590	No	11344,3	Protein HIS-14	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3877575	No	11344,3	Protein HIS-56	<i>Caenorhabditis elegans</i>
568294401	No	11344,3	Core histone H2A/H2B/H3/H4	<i>Necator americanus</i>
351064081	No	11344,3	Protein HIS-18	<i>Caenorhabditis elegans</i>
17561984	No	11344,3	Protein HIS-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3880073	No	11344,3	Protein HIS-67	<i>Caenorhabditis elegans</i>
17537811	No	11344,3	Protein HIS-26	<i>Caenorhabditis elegans</i>
2495141	No	11355,3	RecName: Full=Histone H4	
351064259	No	11344,3	Protein HIS-38	<i>Caenorhabditis elegans</i>
170588045	No	11374,3	Histone H4	<i>Brugia malayi</i>
158603140	No	11344,3	Histone H4, putative	<i>Brugia malayi</i>
316973032	No	29278,6	Histone H4	<i>Trichinella spiralis</i>
17562018	No	11344,3	Protein HIS-37	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3876196	No	11344,3	Protein HIS-64	<i>Caenorhabditis elegans</i>
351064071	No	11344,3	Protein HIS-28	<i>Caenorhabditis elegans</i>
17541086	No	11344,3	Protein HIS-31	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3881588	No	11344,3	Protein HIS-10	<i>Caenorhabditis elegans</i>
568268169	No	51868,5	Calponin family repeat-containing domain protein	<i>Necator americanus</i>
45644941	No	13474,3	RecName: Full=Histone H2B 1	
Family Phosphate carrier protein, mitochondrial				
472906	No	36632	Phosphate carrier protein	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3875464	No	36632	Protein F01G4.6, isoform a	<i>Caenorhabditis elegans</i>
110431060	No	42044,8	Protein F01G4.6, isoform b	<i>Caenorhabditis elegans</i>
730051	No	36632	RecName: Full=Phosphate carrier protein,	

mitochondrial; Short=PTP; Flags: Precursor				
Family Arginine Kinase				
31247902	No	39919,6	Arginine kinase	<i>Heterodera glycines</i>
68056749	No	44121,5	RecName: Full=Probable arginine kinase F46H5.3; Short=AK	
373254443	No	39947,5	Protein F46H5.3, isoform b	<i>Caenorhabditis elegans</i>
373254442	No	44121,5	Protein F46H5.3, isoform a	<i>Caenorhabditis elegans</i>
568294808	No	41515,4	Arginine kinase	<i>Necator americanus</i>
Family Calcium ATPase				
568269922	No	116848,5	Calcium-translocating P-type ATPase, SERCA-type	<i>Necator americanus</i>
158596594	No	117590,1	Calcium-transporting ATPase sarcoplasmic/endoplasmic reticulum type, putative	<i>Brugia malayi</i>
170582704	No	117590,1	Calcium-transporting ATPase sarcoplasmic/endoplasmic reticulum type	<i>Brugia malayi</i>
3878520	No	115419	Protein SCA-1, isoform a	<i>Caenorhabditis elegans</i>
71988506	No	109628,9	Protein SCA-1, isoform b	<i>Caenorhabditis elegans</i>
193210130	No	101180,8	Protein SCA-1, isoform c	<i>Caenorhabditis elegans</i>
541047153	No	112432,7	Calcium-transporting atpase sarcoplasmic endoplasmic reticulum type	<i>Ascaris suum</i>
Family ADP-ribosylation Factor				
158589198	No	18792,6	ADP-ribosylation factor 1, putative	<i>Brugia malayi</i>
351065551	No	20490,5	Protein ARF-1.2	<i>Caenorhabditis elegans</i>
339259102	No	37121	ADP-ribosylation factor 1	<i>Trichinella spiralis</i>
1703373	No	20490,5	RecName: Full=ADP-ribosylation factor 1-like 2; AltName: Full=ADP-ribosylation factor-related protein 1.2	
541040049	No	20574,6	ADP-ribosylation factor 1	<i>Ascaris suum</i>
568293132	No	30788	ADP-ribosylation factor family protein	<i>Necator americanus</i>
170596696	No	18792,6	ADP-ribosylation factor 1	<i>Brugia malayi</i>
Family Beta-Tubulin				
62836537	No	50024,7	Beta-tubulin	<i>Strongyloides ratti</i>
62836527	No	49941,6	Beta-tubulin	<i>Strongyloides stercoralis</i>
374718489	No	50001,8	Beta-tubulin	<i>Strongyloides papillosus</i>
Family Citrate Synthase, Mitochondrial				
17555174	No	51489,5	Protein CTS-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
390098846	No	51372,4	Citrate synthase, partial	<i>Ditylenchus destructor</i>
461743	No	51489,5	RecName: Full=Probable citrate synthase, mitochondrial; Flags: Precursor	
Family Myosin				
170593755	No	229102,8	Myosin tail family protein	<i>Brugia malayi</i>
55584154	No	222892,7	RecName: Full=Myosin-2; AltName: Full=Myosin heavy chain C; Short=MHC C	
3878843	No	223167,3	Protein MYO-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
339247611	No	223850,4	Putative myosin head	<i>Trichinella spiralis</i>
25150292	No	222892,7	Protein MYO-2	<i>Caenorhabditis elegans</i>
127737	No	225353,2	RecName: Full=Myosin-3; AltName: Full=Myosin heavy chain A; Short=MHC A	
33300386	No	225353,2	Protein MYO-3	<i>Caenorhabditis elegans</i>

541041720	No	672626,4	Hypothetical protein ASU_11006 RecName: Full=Myosin-1; AltName: Full=Lethal	<i>Ascaris suum</i>
205829470	No	223167,3	Protein 75; AltName: Full=Myosin heavy chain D; Short=MHC D	
Family Paramyosin				
390098848	No	29586,3	Paramyosin, partial	<i>Ditylenchus destructor</i>
541038992	No	100236	Paramyosin	<i>Ascaris suum</i>
Family Phosphoenolpyruvate Carboxykinase				
316970478	No	71084,2	Phosphoenolpyruvate carboxykinase	<i>Trichinella spiralis</i>
541048631	No	77522,8	Phosphoenolpyruvate carboxykinase	<i>Ascaris suum</i>
Family ATP Synthase				
568290660	No	58019,2	ATP synthase F1, beta subunit	<i>Necator americanus</i>
25144756	No	57472,9	Protein ATP-2	<i>Caenorhabditis elegans</i>
21431750	No	57472,9	RecName: Full=ATP synthase subunit beta, mitochondrial; Flags: Precursor	
Family EF Hand				
158591292	No	18471,9	EF hand family protein	<i>Brugia malayi</i>
541043068	No	21377,4	Troponin isoform 2	<i>Ascaris suum</i>
Family vacuolar ATP synthase subunit B				
568296437	Yes	57110,1	V-type ATPase, B subunit	<i>Necator americanus</i>
158599847	No	55992,7	Vacuolar ATP synthase subunit B, putative	<i>Brugia malayi</i>
170577077	No	55992,7	Vacuolar ATP synthase subunit B	<i>Brugia malayi</i>
Family Ribosomal S				
568291573	No	23703,3	Ribosomal protein S7	<i>Necator americanus</i>
17542204	No	23122,2	Protein RPS-5	<i>Caenorhabditis elegans</i>
1351001	No	23122,2	RecName: Full=40S ribosomal protein S5	
Family 40S Ribosomal				
158601466	No	29733	40S ribosomal protein S4, putative	<i>Brugia malayi</i>
170574388	No	29733	40S ribosomal protein S4	<i>Brugia malayi</i>
541044220	No	29536	40S ribosomal protein S4	<i>Ascaris suum</i>
Family Alpha-Actinin				
170594019	No	108331,5	Alpha-actinin	<i>Brugia malayi</i>
158590705	No	108331,5	Alpha-actinin, putative	<i>Brugia malayi</i>
Other Families				
568288375	No	94680,5	Elongation factor 2	<i>Necator americanus</i>
568290265	No	98820,9	Glycogen phosphorylase	<i>Necator americanus</i>
541043961	No	123831,5	Plasma membrane calcium-transporting atpase 3	<i>Ascaris suum</i>
145966840	Yes	81310,5	Eosinophil peroxidase precursor	<i>Mus musculus</i>
198448303	No	13664	Macrophage migration inhibitory factor	<i>Strongyloides ratti</i>
5669875	No	26274,4	L3NieAg.01	<i>Strongyloides stercoralis</i>
568267467	No	39388,3	Fructose-bisphosphate aldolase class-I	<i>Necator americanus</i>
568292476	No	44752	Isocitrate dehydrogenase, NADP-dependent	<i>Necator americanus</i>
2801531	No	10978,5	Allergen polyprotein homolog	<i>Strongyloides stercoralis</i>
17865392	Yes	42763,7	Metalloproteinase precursor	<i>Strongyloides stercoralis</i>
568300712	No	22860,5	EF-1 guanine nucleotide exchange domain protein	<i>Necator americanus</i>
584596240	No	27923	14-3-3 zeta	<i>Strongyloides ratti</i>
568281679	No	66063,6	Intermediate filament tail domain protein	<i>Necator americanus</i>
3876337	No	17087,6	Protein NDK-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
374718487	No	18254,2	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,	<i>Strongyloides papillosus</i>

568268169	No	51868,5	partial Calponin family repeat-containing domain protein	<i>Necator americanus</i>
45644941	No	13474,3	RecName: Full=Histone H2B 1	
339250594	No	41062,9	Fructose-bisphosphate aldolase class-I	<i>Trichinella spiralis</i>
158600003	No	49028,2	26S protease regulatory subunit 6A, putative	<i>Brugia malayi</i>

ANEXO 2

Table 2- The 10 specific proteins CSV analyzed by blast2go and SignalP 4.1

Gi Accession	Signal peptide	MolWt (MH)	Protein	Species
Family Troponin T				
568297928	No	48633,2	Troponin T family protein	<i>Necator americanus</i>
568293069	No	118726,2	Hypothetical protein NECAME_02448	<i>Necator americanus</i>
Family Heat Shock				
443497052	No	20102,3	Heat shock protein 70A, partial	<i>Bursaphelenchus xylophilus</i>
568271083	No	70336,8	Putative chaperone protein DnaK	<i>Necator americanus</i>
316972704	No	112103,6	Heat shockprotein A	<i>Trichinella spiralis</i>
Other families				
71988063	No	57733,6	Protein H28O16.1, isoform a	<i>Caenorhabditis elegans</i>
42733088	No	54968	Protein H28O16.1, isoform d	<i>Caenorhabditis elegans</i>
75029335	No	57733,6	RecName: Full=ATP synthase subunit alpha, mitochondrial; Flags: Precursor	
586830498	No	224598,9	Myosin-4	<i>Caenorhabditis elegans</i>
541041893	No	41804,3	Tropomyosin	<i>Ascaris suum</i>

ANEXO 3

Table 3- The 5 specific proteins ESPSV analyzed byblast2go and SignalP 4.1

Gi Accession	Signal peptide	MolWt (MH)	Protein	Species
Family Ubiquitin				
316979561	No	36008,9	Ubiquitin family protein	<i>Trichinella spiralis</i>
300791206	No	20293,9	Ubiquitin-Like family	<i>Prionchulus punctatus</i>
339261298	No	14365,6	Putative ubiquitin family protein	<i>Trichinella spiralis</i>
316957291	No	7982,2	Conserved domain protein	<i>Trichinella spiralis</i>
Other Families				
158597135	No	41759,8	Actin 2, putative	<i>Brugia malayi</i>

ANEXO 4

Table 4 – The 13 proteins shared between crude of *S. venezuelensis* and *S. stercoralis* antigens

Gi Accession	Signal peptide	MolWt (MH)	Protein	Species
Family Calponin				
170593053	No	39775,5	Calponin homolog OV9M	<i>Brugia malayi</i>
114152904	No	62670,9	RecName: Full=Protein unc-87; AltName: Full=Uncoordinated protein 87	
541047947	No	40687,1	Calponin-like protein ov9m	<i>Ascaris suum</i>
Family ATP Synthase				
170592445	No	58224	ATP synthase alpha chain, mitochondrial precursor	<i>Brugia malayi</i>
158591042	No	58224	ATP synthase alpha chain, mitochondrial precursor, putative	<i>Brugia malayi</i>
Family Heat Shock				
170590876	Yes	73814,6	Heat shock 70 kDa protein	<i>Brugia malayi</i>
17541098	No	69661,6	Protein HSP-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
51338753	No	69661,6	RecName: Full=Heat shock 70 kDa protein A	
158592347	Yes	73814,6	Heat shock 70 kDa protein, putative	<i>Brugia malayi</i>
12044387	No	70582,8	Heat shock protein 70	<i>Heterodera glycines</i>
224459125	No	60214,5	HSP60	<i>Strongyloides ratti</i>
Other families				
38422774	No	22501,4	Protein LEV-11, isoform b	<i>Caenorhabditis elegans</i>
199600274	No	50190,1	TPA_inf: eukaryotic translation elongation factor 1A	<i>Strongyloides stercoralis</i>

ANEXO 5

Table 5-The 8 shared between CSS and ESPSV analyzed by blast2go and SignalP 4.1

Gi Accession	Signal peptide	MolWt (MH)	Protein	Species
Family Calponin				
351059082	No	41532,2	Protein UNC-87, isoform a	<i>Caenorhabditis elegans</i>
158591346	No	39775,5	Calponin homolog OV9M, putative	<i>Brugia malayi</i>
Family Calmodulin				
170593599	No	16498,6	Calmodulin	<i>Brugia malayi</i>
55976211	No	16795,8	RecName: Full=Calmodulin; Short=CaM	
541041964	No	17983,6	Calmodulin	<i>Ascaris suum</i>
339236011	No	27556,2	Calmodulin-1	<i>Trichinella spiralis</i>
158590495	No	16498,6	Calmodulin, putative	<i>Brugia malayi</i>
Other Families				
586830498	No	224598,9	RecName: Full=Myosin-4; AltName: Full=Myosin heavy chain B; Short=MHC B; AltName: Full=Uncoordinated protein 54	

ANEXO 6

Table 6- The 29 proteins were common among the three antigens analyzed by blast2go and SignalP 4.1

Gi Accession	Signal peptide	MolWt (MH)	Protein	Species
Family Actin				
3879475	No	41750,7	Protein ACT-3	<i>Caenorhabditis elegans</i>
17568985	No	41732,8	Protein ACT-4, isoform a	<i>Caenorhabditis elegans</i>
17563822	No	41750,7	Protein ACT-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
519881597	No	41750,7	RecName: Full=Actin-1; Flags: Precursor	
1703120	No	41732,8	RecName: Full=Actin-4; Flags: Precursor	
270309010	No	40171,1	Actin	<i>Bursaphelenchus xylophilus</i>
71994099	No	40382,2	Protein ACT-4, isoform c	<i>Caenorhabditis elegans</i>
519881599	No	41750,7	RecName: Full=Actin-3; Flags: Precursor	
Family Tropomyosin				
71992964	No	32898,7	Protein LEV-11, isoform d	<i>Caenorhabditis elegans</i>
136098	No	33012,6	RecName: Full=Tropomyosin, muscle	
339254852	No	27633	Putative tropomyosin subfamily	<i>Trichinella spiralis</i>
339254856	No	33279,8	Tropomyosin	<i>Trichinella spiralis</i>
42559735	No	32965,6	RecName: Full=Tropomyosin isoforms a/b/d/f; AltName: Full=Levamisole resistant protein 11	
15718291	No	32965,6	Protein LEV-11, isoform a	<i>Caenorhabditis elegans</i>
170571921	No	35305,2	Tropomyosin family protein	<i>Brugia malayi</i>
Family Calponin				
71983406	No	41532,2	Protein UNC-87, isoform b	<i>Caenorhabditis elegans</i>
351059084	No	60390,8	Protein UNC-87, isoform c	<i>Caenorhabditis elegans</i>
Family Troponin T				
17569083	No	46994,6	Protein MUP-2	<i>Caenorhabditis elegans</i>
3024760	No	46994,6	RecName: Full=Troponin T	
Family Calmodulin				
29726960	No	16795,8	Chain A, Structural Genomics Of <i>Caenorhabditis Elegans</i> : Calmodulin	
17564542	No	16795,8	Protein CMD-1	<i>Caenorhabditis elegans</i>
428660371	No	16795,8	Calmodulin	<i>Heterodera glycines</i>
Family Myosin				
170589679	No	225946,7	Myosin heavy chain	<i>Brugia malayi</i>
158593814	No	225946,7	Myosin heavy chain, putative	<i>Brugia malayi</i>
568266949	No	223757,4	Myosin head	<i>Necator americanus</i>
541045618	No	222540	Myosin-4	<i>Ascaris suum</i>
3875751	No	224598,9	Protein UNC-54	<i>Caenorhabditis elegans</i>
Other families				
568297160	No	18836,7	EF hand	<i>Necator americanus</i>
547972	No	97931,3	RecName: Full=Paramyosin	

ANEXO7

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre a infecção por *Strongyloides stercoralis* e a produção de cortisol induzida pelo álcool: diagnóstico da estrogiloidíase e identificação de biomarcadores das alterações imunes e metabólicas.

Pesquisador: Neci Matos Soares

Área Temática: Área 5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura.

Versão: 2

CAAE: 10470713.8.0000.5531

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 367.464

Data da Relatoria: 11/09/2013

Apresentação do Projeto:

Este trabalho tem como objetivo geral diagnosticar a infecção pelo *S. stercoralis* e estudar a associação entre esta infecção e os níveis de cortisol, induzido pelo uso excessivo de álcool, além de caracterizar alterações imunes, metabólicas e hematológicas, através de marcadores biológicos. Serão coletadas amostras de fezes, sangue e soro provenientes de pacientes alcoólicos internados em regime de curta duração (aproximadamente 23 dias), com acompanhamento por uma equipe de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e por psicoterapeutas sob a coordenação da Dra. Maria Del Carmen Moleiro, na unidade de desintoxicação do CATA, pertencente às Obras Sociais Irmã Dulce. Nos grupos controles estão incluídos pacientes alcoólicos sem infecção pelo *S. stercoralis* e pacientes infectados com *S. stercoralis*, sem história de uso abusivo de álcool. Parte dos exames será realizado no Laboratório que faz parte das Obras Sociais Irmã Dulce e os exames mais especializados serão realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia, UFBA, este Laboratório atende em torno de 250 pacientes/dia pelo SUS. As amostras de fezes serão examinadas pelos métodos de sedimentação espontânea, Baermann-Moraes e cultura em placa de agar. Para o imunodiagnóstico será realizado o ELISA para pesquisa de IgG e IgE anti-*S. stercoralis*.

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar

Bairro: Canela

CEP: 41.110-060

UF: BA

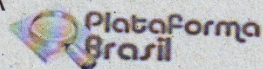
Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7615

Fax: (71)3283-7615

E-mail: cepee.ufba@ufba.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 367.464

SALVADOR, 21 de Agosto de 2013

Darci Santa Rosa

Assinador por:

DARCI DE OLIVEIRA SANTA ROSA
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar

Bairro: Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 41.110-060

Telefone: (71)3283-7615

Fax: (71)3283-7615

E-mail: cepee.ufba@ufba.br

ANEXO 8– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

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

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa “**Associação entre a infecção por *Strongyloides stercoralis* e a produção de cortisol induzida pelo álcool: diagnóstico da estrogiloidíase e identificação de biomarcadores das alterações imunes e metabólicas**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Neci Matos Soares, a qual pretende realizar o diagnóstico da infecção por *Strongyloides stercoralis* e estudar a associação entre esta infecção e os níveis de cortisol, induzidos pelo uso excessivo de álcool, além de caracterizar as alterações imunes e metabólicas através de marcadores biológicos.

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

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

Consentimento Pós–Informação

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

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Assinatura do orientador responsável

Assinatura do aluno (a) pesquisador



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

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