



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA

NICOLE CARVALHO ALVES

**ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA *in vitro* DO ÓLEO ESSENCIAL
DE *Thymus vulgaris* (TOMILHO) CONTRA *Strongyloides*
*venezuelensis***

JATAÍ - GO

2024

NICOLE CARVALHO ALVES

**ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA *in vitro* DO ÓLEO ESSENCIAL
DE *Thymus vulgaris* (TOMILHO) CONTRA *Strongyloides*
*venezuelensis***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Jataí, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosângela Maria Rodrigues

JATAÍ - GO

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFJ.

Alves, Nicole Carvalho

ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA in vitro DO ÓLEO ESSENCIAL
DE *Thymus vulgaris* (TOMILHO) CONTRA *Strongyloides*
venezuelensis / Nicole Carvalho Alves. - 2024.
LXXXI, 81 f.

Orientadora: Profa. Dra. Rosângela Maria Rodrigues.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Jataí, Instituto de Ciências da Saúde, Biomedicina, Jataí,
2024.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui lista de figuras.

1. Estrongiloidíase. 2. Planta medicinal. 3. Timol. 4. Linalol. 5.
Anti-helmíntico. I. Rodrigues, Rosângela Maria, orient. II. Título.

CDU 576.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DA VERSÃO FINAL

Declaro que o(a) discente **NICOLE CARVALHO ALVES** do Curso de Biomedicina foi aprovado(a) na defesa do(a) Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) com o título final **ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA in vitro DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Thymus vulgaris* (TOMILHO) CONTRA *Strongyloides venezuelensis*** na data de **29/11/2024** e efetuou todas as correções pertinentes sugeridas pela banca examinadora, composta pelo seguintes membros:

Orientador(a)	ROSÂNGELA MARIA RODRIGUES
Membro 1	MICHELLE ROCHA PARISE
Membro 2	NATANE BARBOSA BARCELOS

Declaro ainda que a versão final anexada a este processo está adequada para ser devidamente depositada em repositório institucional.

ROSÂNGELA MARIA RODRIGUES

Orientadora

**Observação Esta declaração deve ser assinada pelo(a)
orientador(a)**



Documento assinado eletronicamente por **ROSANGELA MARIA RODRIGUES, Professora do Magistério Superior**, em 05/12/2024, às 13:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufj.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0364925** e o código CRC **D34CCE00**.

RESUMO

A estrogiloidíase, uma doença negligenciada causada pelo nematódeo *Strongyloides stercoralis*, afeta cerca de 613,9 milhões de pessoas globalmente, com maior prevalência em áreas tropicais. Embora frequentemente subdiagnosticada, representa um risco elevado para indivíduos imunocomprometidos, nos quais pode levar a complicações graves. Apesar da disponibilidade de tratamentos convencionais, como a ivermectina e os benzimidazóis, esses medicamentos estão associados a potenciais efeitos adversos e ao risco de desenvolvimento de resistência parasitária, o que destaca a necessidade de alternativas terapêuticas. Nesse contexto, plantas medicinais como o tomilho (*Thymus vulgaris*), se destacam como opções promissoras devido às suas comprovadas propriedades terapêuticas. Este estudo teve como objetivo avaliar o potencial anti-helmíntico dos quimiotipos timol e linalol do óleo essencial de *T. vulgaris* contra *Strongyloides venezuelensis* *in vitro*. O óleo essencial de *T. vulgaris*, nos quimiotipos timol e linalol, foi adquirido comercialmente. O Teste de Motilidade Larval foi realizado utilizando larvas filarioides (L3) de *S. venezuelensis* isoladas de gerbilos (*Meriones unguiculatus*), testadas em diferentes concentrações dos quimiotipos. Para o linalol, foram testadas as concentrações de 60, 40, 20, 10, 5,0 e 2,5 mg/mL, enquanto para o timol foram avaliadas as concentrações de 1,6, 1,4, 1,2, 1,0, 0,8 e 0,6 mg/mL. As avaliações ocorreram nos períodos de 24, 48 e 72 horas. A Ivermectina foi utilizada como controle positivo na concentração de 0,316 mg/mL, enquanto água e PBS/DMSO 1% foram utilizados como controles negativos. A análise dos quimiotipos revelou valores de IC₅₀ estáveis ao longo dos períodos avaliados, com o linalol apresentando uma média de aproximadamente 24,5 mg/mL e o timol uma média de 1,26 mg/mL. O timol (1,6 mg/mL) e o linalol (60 mg/mL) inibiram 100% da motilidade larval, diferindo estatisticamente dos controles negativos ($p < 0,0001$) e apresentando valores estatisticamente equivalentes aos da ivermectina. Entre os quimiotipos avaliados, o timol apresentou maior potência em concentrações menores, enquanto o linalol foi eficaz em doses mais altas. Esses resultados demonstram a eficácia *in vitro* do óleo essencial de *T. vulgaris* contra *S. venezuelensis*, destacando seu potencial como alternativa terapêutica promissora. Contudo, estudos adicionais são necessários para avaliar sua segurança, eficácia *in vivo* e aplicabilidade clínica de forma abrangente.

Palavras-chave: Estrogiloidíase; Planta medicinal; Timol; Linalol; Anti-helmíntico.

ABSTRACT

Strongyloidiasis, a neglected disease caused by the nematode *Strongyloides stercoralis*, affects around 613.9 million people globally, with a higher prevalence in tropical areas. Although often underdiagnosed, it represents a high risk for immunocompromised individuals, in whom it can lead to serious complications. Despite the availability of conventional treatments, such as ivermectin and benzimidazoles, these drugs are associated with potential adverse effects and the risk of developing parasite resistance, which highlights the need for therapeutic alternatives. In this context, medicinal plants such as thyme (*Thymus vulgaris*) stand out as promising options due to their proven therapeutic properties. The aim of this study was to evaluate the anthelmintic potential of the thymol and linalool chemotypes of *T. vulgaris* essential oil against *Strongyloides venezuelensis* *in vitro*. The essential oil of *T. vulgaris*, in the thymol and linalool chemotypes, was purchased commercially. The Larval Motility Test was carried out using filarioid larvae (L3) of *S. venezuelensis* isolated from gerbils (*Meriones unguiculatus*), tested in different concentrations of the chemotypes. For linalool, concentrations of 60, 40, 20, 10, 5.0 and 2.5 mg/mL were tested, while for thymol, concentrations of 1.6, 1.4, 1.2, 1.0, 0.8 and 0.6 mg/mL were evaluated. Evaluations took place over 24, 48 and 72 hours. Ivermectin was used as a positive control at a concentration of 0.316 mg/mL, while water and PBS/DMSO 1% were used as negative controls. Analysis of the chemotypes revealed stable IC₅₀ values over the periods evaluated, with linalool showing an average of approximately 24.5 mg/mL and thymol an average of 1.26 mg/mL. Thymol (1.6 mg/mL) and linalool (60 mg/mL) inhibited 100% of larval motility, differing statistically from negative controls ($p < 0.0001$) and presenting values statistically equivalent to those of ivermectin. Among the chemotypes evaluated, thymol showed greater potency at lower concentrations, while linalool was effective at higher doses. These results demonstrate the *in vitro* efficacy of *T. vulgaris* essential oil against *S. venezuelensis*, highlighting its potential as a promising therapeutic alternative. However, further studies are needed to comprehensively evaluate its safety, *in vivo* efficacy and clinical applicability.

Keywords: Strongyloidiasis; Medicinal plant; Thymol; Linalool; Anthelmintic.

À minha mãe, pelo amor incondicional, pela força
silenciosa e por ser o alicerce de todos os meus sonhos;
este trabalho é um reflexo de tudo o que você
sempre acreditou que eu poderia ser.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que me deu forças para continuar mesmo estando longe de casa e da minha família. Em momentos de solidão e cansaço, Ele foi meu sustento, renovando minha coragem e esperança, e me dando a paz necessária para seguir adiante.

À minha família, minha base, meu alicerce em cada passo dessa trajetória. Em especial, à minha mãe, Grace Kalley da Silva Carvalho, cuja força e apoio constantes me deram coragem para seguir. Obrigada por estar ao meu lado nos momentos de dificuldade e nas conquistas, acreditando em mim mesmo quando eu duvidava.

À minha irmã, Isadora Carvalho, e ao meu namorado, Luiz Felipe Vieira, que, com sua presença constante e apoio inabalável, construíram comigo uma fundação sólida sobre a qual me apoiei para alcançar meus sonhos.

Minha gratidão profunda também vai para minhas amigas e parceiras de laboratório, Julia Silvério e Maryana Carvalho. Sem a força de vocês, a determinação e o companheirismo, essa conquista não teria sido possível. Obrigada por cada momento de estudo e por serem o suporte necessário nas horas de dúvida e incerteza. E à Sara Souza, que, mesmo longe, esteve presente em espírito em todos os períodos da graduação, trazendo forças que me ajudaram a seguir em frente e alcançar meus objetivos.

Agradeço ainda à minha orientadora Rosângela Maria Rodrigues, que com sua paciência e sabedoria foi uma guia essencial em todo o processo, e ao técnico de laboratório João Batista Alves de Souza, que com generosidade e conhecimento me mostrou o caminho para realizar este trabalho.

E, por fim, a todos os membros do laboratório, que com suas contribuições e apoio diário tornaram essa caminhada mais leve e inspiradora. O ambiente colaborativo e acolhedor que construímos foi fundamental para meu crescimento, tanto pessoal quanto profissional.

A todos vocês, minha eterna gratidão. Este trabalho é tão meu quanto de vocês, que me inspiraram, me apoiaram e acreditaram em mim em cada passo dessa caminhada.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Características morfológicas das formas evolutivas de <i>S. stercoralis</i>	15
FIGURA 2 - Ciclo Biológico de <i>S. stercoralis</i>	17
FIGURA 3 - Prevalência estimada de estrogiloidíase para 2017	18
FIGURA 4 - Resposta imunológica na infecção por <i>S. stercoralis</i> em função do tempo	21
FIGURA 5 - Ciclo biológico <i>S. venezuelensis</i>	26
FIGURA 6 - Estrutura química da Ivermectina.....	28
FIGURA 7 - Estrutura química do Albendazol	29
FIGURA 8 - Estrutura química do Tiabendazol.....	29
FIGURA 9 - <i>T. vulgaris</i>	32
FIGURA 10 - Estrutura química do Timol.....	33
FIGURA 11 - Enantiômeros do Linalol	33
APÊNDICE A - Resumo Gráfico.....	56
APÊNDICE B - Figura 1:.....	57
APÊNDICE C - Tabela 1:	58
APÊNDICE D - Figura 2:.....	59
APÊNDICE E - Figura 3:.....	60
APÊNDICE F - Figura 4:	61
APÊNDICE G - Tabela 2:.....	62
APÊNDICE H - Figura 5:	63
APÊNDICE I - Figura 6:.....	64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1. Estrongiloidíase	12
2.2. Características morfológicas de <i>S. stercoralis</i>	13
2.3. Ciclo biológico de <i>S. stercoralis</i> e transmissão	15
2.4. Epidemiologia.....	17
2.5. Resposta Imune.....	19
2.6. Manifestações clínicas da estrongiloidíase humana	21
2.7. Diagnóstico	23
2.8. Modelos experimentais para estudo da estrongiloidíase	25
2.9. Tratamento	27
2.10. <i>Thymus vulgaris</i> (Tomilho)	31
2.10.1. Planta	31
2.10.2. Óleo essencial de <i>T. vulgaris</i> : Timol e Linalol	32
2.10.3. Aplicações terapêuticas e potencial antiparasitário de <i>T. vulgaris</i>	35
3. OBJETIVOS	37
3.1. Objetivo geral	37
3.2. Objetivos específicos	37
4. MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1. Amostra	38
4.2. Diluições das Amostras	38
4.3. Controles.....	38
4.4. Parasitos	39
4.5. Teste de Motilidade Larval	39
4.6. Análise Estatística.....	39
5. ARTIGO CIENTÍFICO	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
REFERÊNCIAS.....	66

1. INTRODUÇÃO

A estrogiloidíase é uma doença parasitária causada por nematódeos do gênero *Strongyloides*, com destaque para a espécie *Strongyloides stercoralis* (Barroso *et al.*, 2019). Esta parasitose é considerada negligenciada (Krolewiecki; Nutman, 2019) e prevalece em áreas tropicais e subtropicais, onde as condições de saneamento básico são frequentemente precárias (Czeresnia; Weiss, 2022).

A transmissão da doença ocorre através do contato com solo contaminado, permitindo que as larvas filarioides (L3) de *S. stercoralis* penetrem na pele do hospedeiro e migrem até o trato gastrointestinal (Nutman, 2017). Embora muitas vezes seja assintomática em indivíduos imunocompetentes, a estrogiloidíase pode causar sintomas pulmonares, gastrointestinais e cutâneos, decorrentes principalmente da migração larval pelo corpo humano. Devido à natureza inespecífica desses sintomas e à baixa carga parasitária, o diagnóstico da estrogiloidíase pode ser desafiador. Além disso, em pacientes imunocomprometidos, a infecção pode se agravar, levando à hiperinfecção e/ou disseminação dos parasitas, situações associadas a uma alta taxa de mortalidade (Nutman, 2017; Yeh *et al.*, 2023).

Estima-se que a estrogiloidíase afete aproximadamente 613,9 milhões de pessoas globalmente (Buonfrate *et al.*, 2020), configurando-se como uma parasitose de relevante impacto para a saúde pública (Rodrigues, 2021). As taxas elevadas de infecção estão diretamente ligadas à falta de higiene pessoal, ao acesso limitado à água potável, às condições sanitárias precárias e à falta de conscientização sobre a doença entre as populações mais vulneráveis (Puthiyakunnon *et al.*, 2014).

O tratamento da estrogiloidíase envolve principalmente o uso de anti-helmínticos como ivermectina, tiabendazol e albendazol (Henriquez-Camacho *et al.*, 2016). A ivermectina é geralmente considerada o tratamento de escolha devido à sua alta eficácia e perfil de segurança favorável. Por outro lado, o tiabendazol e o albendazol são terapias alternativas, embora apresentem maior toxicidade e menor eficácia respectivamente em comparação com a ivermectina (Bisoffi *et al.*, 2011; Suputtamongkol *et al.*, 2011; Henriquez-Camacho *et al.*, 2016).

Atualmente, apesar da existência de uma diversidade de anti-helmínticos no mercado, o tratamento da estrogiloidíase enfrenta desafios significativos, como falhas terapêuticas e o desenvolvimento de resistência por parte dos parasitos. Além disso, a falta de disponibilidade e

acessibilidade desses fármacos em alguns países é uma preocupação relevante (Buonfrate *et al.*, 2019).

Esse cenário tem motivado a investigação de plantas medicinais para o controle de parasitos gastrointestinais, buscando alternativas aos produtos químicos tradicionais (Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005; Bisoffi *et al.*, 2011; Luvira *et al.*, 2014; Bridi *et al.*, 2024). As plantas medicinais, ricas em metabólitos secundários e óleos essenciais, apresentam muitas vantagens no uso terapêutico para diversas enfermidades. Elas são econômicas, eficazes e facilmente disponíveis (Hosseinzadeh *et al.*, 2015).

O tomilho (*Thymus vulgaris*), uma planta medicinal amplamente cultivada e utilizada na indústria farmacêutica, emerge como uma alternativa promissora para preencher a lacuna existente na pesquisa sobre tratamentos para a estrogiloidíase, devido às suas numerosas propriedades terapêuticas. Seu óleo essencial não apenas demonstrou eficácia contra bactérias, fungos e apresentou atividades antioxidantes e anti-inflamatórias (Hosseinzadeh *et al.*, 2015; Khazdair *et al.*, 2021; Merlin; Cruz, 2021; Porto *et al.*, 2021), mas também revelou potencial no combate a helmintos (Boyko; Brygadyrenko, 2023). O tomilho apresenta diferentes quimiotipos – variações em seus componentes químicos predominantes – como timol e linalol, cujas proporções variam em resposta ao ambiente e à genética da planta (Satyal *et al.*, 2016; Etri; Pluhàr, 2024). O quimiotipo (qt.) timol é conhecido por suas propriedades antimicrobianas e antiparasitárias potentes (André, 2015; Gallegos-Flores *et al.*, 2019), enquanto o qt. linalol é valorizado por suas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (Camargo; Vasconcelos, 2014; Silva, 2015; Lima, 2018; Gallegos-Flores *et al.*, 2019).

No entanto, apesar dos benefícios comprovados, existem poucos estudos sobre o potencial específico do *T. vulgaris* e seus quimiotipos contra a estrogiloidíase, destacando a necessidade de mais pesquisas na área.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Estrongiloidíase

A estrongiloidíase foi descrita pela primeira vez em 1876 pelo médico francês Louis Normand, o qual fez uma descoberta pioneira ao descrever as larvas de *S. stercoralis*. Ele identificou esses parasitos até então desconhecidos na matéria fecal de soldados franceses que retornavam da Cochinchina, que corresponde à região do sudeste da Ásia, atualmente conhecida como Vietnã. Inicialmente, a espécie foi denominada *Anguillula stercoralis*. Esses soldados apresentavam diarreia grave, o que levou à associação da doença produzida pelo organismo com a região, sendo conhecida por muitos anos como "diarreia da Cochinchina" (Siddiqui; Berk, 2001; Kozubsky, 2004).

Os agentes causadores da estrongiloidíase pertencem ao gênero *Strongyloides*. Este gênero está classificado no reino Animalia, sub-reino Metazoa, filo Nematoda, classe Secernentea, ordem Rhabdiasoidea e família Strongyloididae. Atualmente, são conhecidas mais de 50 espécies do gênero *Strongyloides*, que foram descritas em aves, répteis, anfíbios e mamíferos, das quais, *S. stercoralis* e *S. fuelleborni*, apresentam atenção especial pelo fato de serem capazes de infectar o homem (Viney; Lok, 2015; Costa-Cruz, 2022).

S. stercoralis é amplamente reconhecido por sua relevância clínica para o homem e distribuição global, sendo encontrado principalmente em regiões tropicais ou em áreas com condições sanitárias precárias (Olsen *et al.*, 2009; Makker *et al.*, 2015; Ruano *et al.*, 2015). Por outro lado, *S. fuelleborni* infecta naturalmente primatas não humanos, mas também pode ser identificado em seres humanos, especialmente na África e no Sudeste Asiático (Thanchomnang *et al.*, 2018; Potters *et al.*, 2020).

Quanto às manifestações clínicas, o *S. stercoralis* pode ocasionar problemas de saúde na pele e no sistema gastrointestinal, além de estar relacionado à desnutrição crônica em crianças. Em indivíduos com sistema imunológico comprometido, como aqueles em tratamento com corticosteroides, transplantados, co-infectados com o Vírus Linfotrópico T Humano tipo 1 (HTLV-1) ou Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o parasito pode levar à síndrome de hiperinfecção ou infecção disseminada. Esses quadros graves da estrongiloidíase podem ser potencialmente fatais (Luna *et al.*, 2007; Paiva *et al.*, 2021).

Entre as principais Helmintíases Transmitidas pelo Solo (HTS), como ascaridíase,

tricuríase e ancilostomíase, a estrogiloidíase se destaca pela capacidade única de autoinfecção interna. Isso significa que as larvas infectantes de *S. stercoralis*, ao invés de serem eliminadas com as fezes, podem se reproduzir no intestino e reinfetar diretamente o próprio hospedeiro. Esse ciclo pode persistir por longos períodos e está diretamente relacionado com o quadro crônico da doença (Farthing *et al.*, 2020).

A estrogiloidíase é uma doença amplamente negligenciada. Esse cenário se deve à limitação das ferramentas de diagnóstico, que não conseguem identificar a presença do parasito em todos os casos. Além disso, há uma escassez de pesquisas focadas nesse problema. Mesmo com técnicas avançadas, como a de Baermann, muitas infecções leves permanecem não detectadas. Como resultado, diversas regiões ainda possuem dados não precisos sobre a doença, e o conhecimento sobre a distribuição e prevalência deste parasito permanece limitado (Olsen *et al.*, 2009; Krolewiecki; Nutman, 2019; Luvira *et al.*, 2022)

2.2. Características morfológicas de *S. stercoralis*

S. stercoralis exibe um ciclo de vida complexo, composto por várias formas evolutivas distintas (Figura 1), sendo elas: fêmea partenogenética, fêmea e macho de vida livre, ovos, larva rabditoide e larva filarioide (Rey, 2010; Costa-Cruz, 2022).

A fêmea partenogenética possui um corpo alongado e filiforme, medindo aproximadamente 2 mm de comprimento e 50 µm de diâmetro. Sua extremidade anterior é arredondada e a posterior é afilada. O aparelho digestivo é simples, com uma boca contendo três lábios, um esôfago longo e um intestino que termina em ânus. O aparelho genital, localizado no terço posterior do corpo, inclui útero, ovários, ovidutos e vulva. A fêmea habita o duodeno e o jejuno, entre as células intestinais. Durante sua vida parasitária, produz diariamente entre 30 a 40 ovos por partenogênese, sem necessidade de machos. Ela é ovovivípara, o que significa que elimina ovos já larvados na mucosa intestinal. Os ovos liberados se rompem e permitem que as larvas rabditoides alcancem o interior do intestino (Martínez Leyva *et al.*, 2011; Costa-Cruz, 2022).

A fêmea de vida livre ou estercoral possui um tamanho intermediário entre a fêmea partenogenética e o macho de vida livre. Ela tem uma forma fusiforme, com uma extremidade anterior arredondada e uma posterior afilada, medindo de 0,8 a 1,2 mm de comprimento por 0,05

a 0,07 mm de largura. Sua cutícula é fina e transparente, com estrias delicadas. O aparelho digestivo é simples, com boca contendo três lábios, esôfago curto e estrutura rabditoide, dividido em corpo, istmo e bulbo. O intestino é de difícil visualização devido à proximidade dos órgãos genitais, terminando em ânus. O sistema reprodutivo inclui útero anfidelfo, contendo até 28 ovos, ovários, ovidutos, vulva e receptáculo seminal (Costa-Cruz, 2022).

O macho de vida livre possui uma forma fusiforme, com uma extremidade anterior arredondada e uma posterior recurvada ventralmente, medindo aproximadamente 0,7 mm de comprimento por 0,04 mm de largura. Sua boca apresenta três lábios, seguida por um esôfago do tipo rabditoide, e termina em um intestino que se abre em uma cloaca. O aparelho genital é composto por testículos, vesícula seminal, canal deferente e canal ejaculador. Além disso, possui dois pequenos espículos que auxiliam na cópula, movendo-se apoiados em uma estrutura quitinizada chamada gubernáculo (Martínez Leyva *et al.*, 2011; Costa-Cruz, 2022)

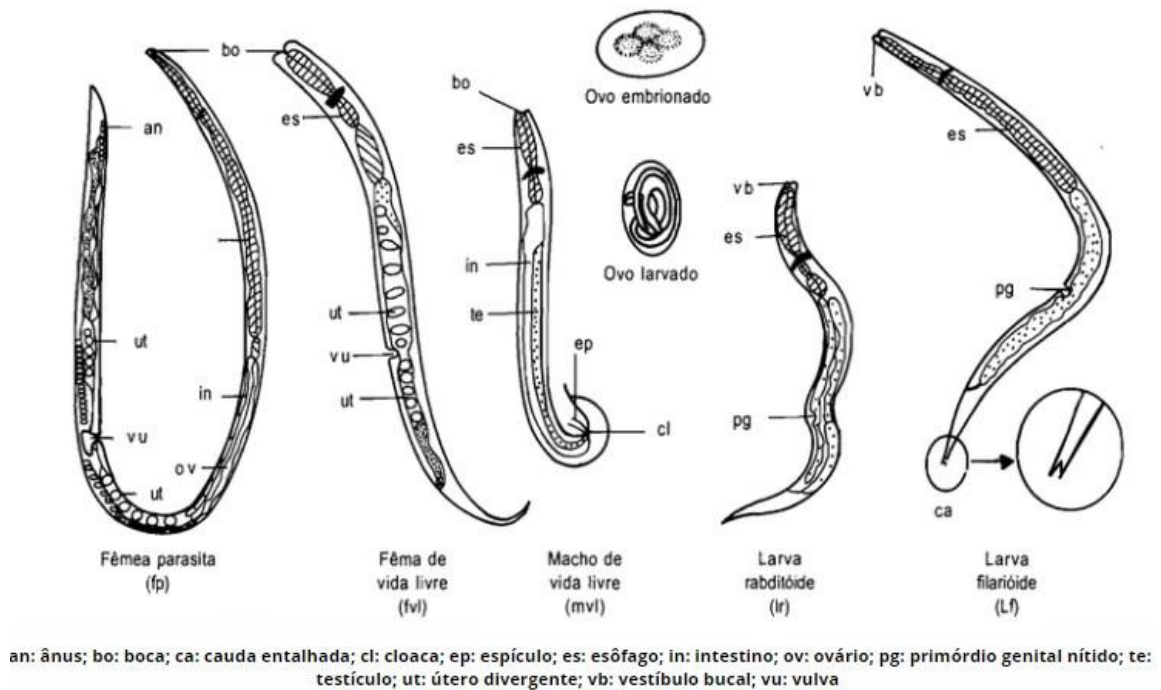
Os ovos possuem uma forma elíptica e são caracterizados por uma membrana fina e translúcida. Os ovos da fêmea parasito medem cerca de 0,05 mm de comprimento por 0,03 mm de largura, enquanto os ovos da fêmea de vida livre são ligeiramente maiores, com aproximadamente 0,07 mm de comprimento por 0,04 mm de largura. Em circunstâncias raras, os ovos podem ser encontrados nas fezes de indivíduos com diarreia severa ou após o uso de laxantes (Vieira; Lima; Bessa, 2006; Costa-Cruz, 2022).

As larvas rabditoides (L1) possuem um esôfago com três partes distintas: corpo, istmo e bulbo, e medem entre 0,2 e 0,03 mm de comprimento e 0,015 mm de largura. Na extremidade anterior, elas têm dois lobos cefálicos (dorsal e ventral), uma cavidade bucal curta e um intestino que termina em um ânus distante da extremidade posterior. Possuem um primórdio genital visível na parte ventral do intestino e uma cauda pontiaguda. Elas se movem rapidamente e podem ser encontradas em fezes, bile, escarro, urina e outros líquidos corporais. Quando mudam para a fase L2, mantêm uma aparência similar, mas com um esôfago mais alongado e divisões menos distintas no corpo. A larva cresce em tamanho enquanto o primórdio genital diminui (Vieira; Lima; Bessa, 2006; Rey, 2010; González-Horna; Iglesias-Osores, 2017; Costa-Cruz, 2022).

As larvas filarioides (L3) possuem esôfago longo e cilíndrico, ocupando metade do comprimento da larva, e uma cutícula fina e hialina. Medem entre 0,35 e 0,50 mm de comprimento e 0,01 a 0,03 mm de largura. A extremidade frontal é arredondada com uma cavidade bucal pequena. As L3 possuem primórdio genital pouco evidentes e cauda afilada com

um entalhe apical. O intestino termina em um ânus que fica um pouco distante da extremidade posterior. Existem dois tipos de larvas L3: a larva infectante, encontrada no ambiente e capaz de penetrar a pele ou mucosas, e a larva auto-infectante (L3a), que se desenvolve dentro do hospedeiro, causando autoinfecção interna (Vieira; Lima; Bessa, 2006; Rey, 2010; Costa-Cruz, 2022).

FIGURA 1 - Características morfológicas das formas evolutivas de *S. stercoralis*.



Fonte: Adaptado de Costa-Cruz (2022)

2.3. Ciclo biológico de *S. stercoralis* e transmissão

O ciclo biológico de *S. stercoralis* (Figura 2) é monoxênico e apresenta uma complexidade natural devido à sua capacidade de se desenvolver de várias formas. Inclui um ciclo direto, por partenogênese, e um ciclo indireto, com reprodução sexuada pelos estágios de vida livre (Braga *et al.*, 2010).

A complexidade do ciclo é atribuída à constituição genética das fêmeas partenogenéticas, que possuem um conjunto triplo de cromossomos, permitindo-lhes produzir três tipos diferentes de ovos. Isso resulta na formação de três tipos distintos de larvas: 1) larvas rabditoides triploides

(3n), que se desenvolvem em larvas filarioides infectantes; 2) larvas rabditoides diploides (2n), que originam as fêmeas de vida livre; 3) larvas rabditoides haploides (1n), que se transformam em machos de vida livre (Costa-Cruz, 2022).

No ciclo direto, as larvas filarioides infectantes (L3) presentes no solo penetram através da pele do hospedeiro, alcançando a corrente sanguínea e chegando ao coração e pulmões. Nos pulmões, elas atravessam os capilares pulmonares e entram nos alvéolos. Em seguida, as larvas ascendem até a faringe, podendo ser expelidas pela expectoração e, ao serem deglutidas, chegam ao intestino delgado, onde se transformam em vermes adultos (fêmeas partenogenéticas). Após a oviposição, os ovos liberados amadurecem e eclodem, liberando larvas rabditoides (L1), que migram para a luz do intestino. O tempo desde que as L3 entram pela pele até serem encontradas larvas nas fezes, varia de 15 a 25 dias (Porto *et al.*, 2002; De Bona; Basso, 2008).

No ciclo indireto, as larvas rabditoides nos estágios L1 e L2 são eliminadas nas fezes e têm a capacidade de se desenvolver em vermes machos ou fêmeas de vida livre, ou ainda em larvas filarioides infectantes. Após o acasalamento dos vermes de vida livre no solo, as fêmeas depositam ovos, dos quais eclodem larvas rabditoides que se desenvolverão em larvas filarioides infectantes (Vadlamudi; Chi; Krishinaswamy, 2006; De Bona; Basso, 2008; Costa-Cruz, 2022).

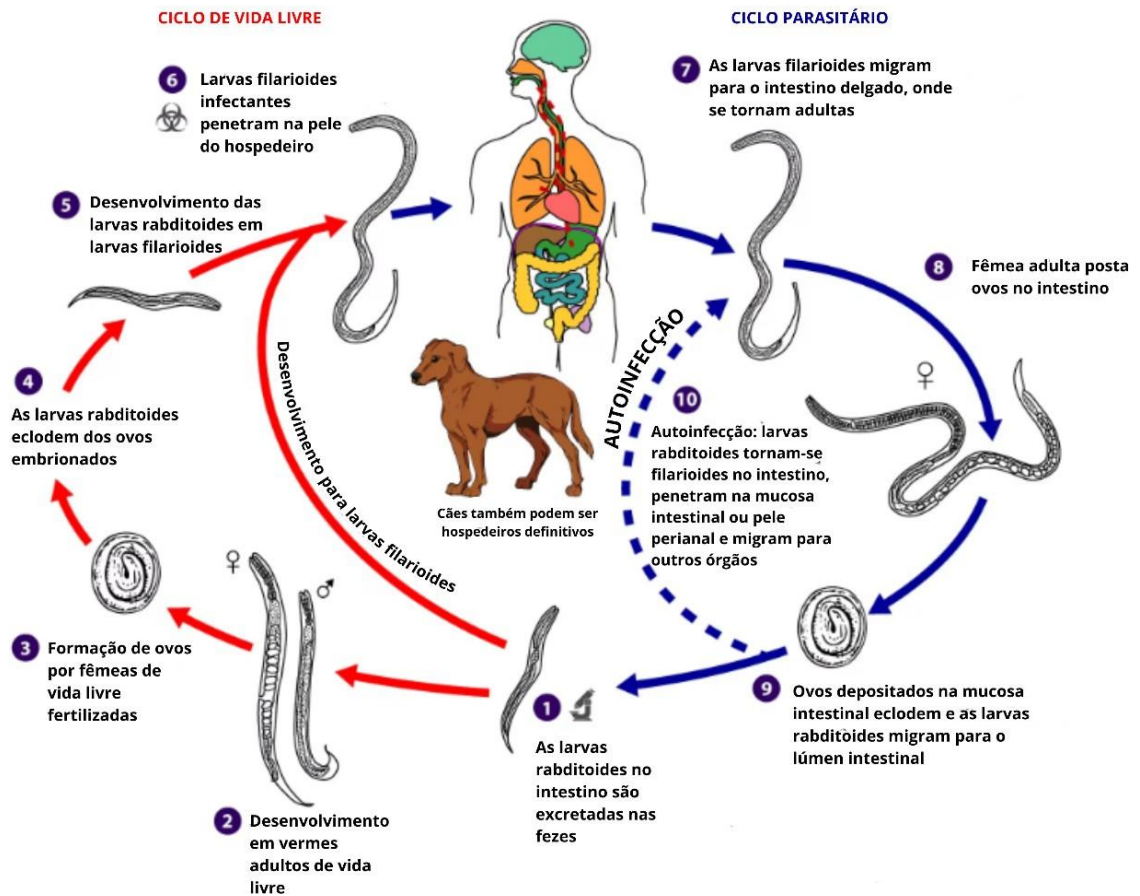
A etapa do ciclo que ocorre no solo requer condições similares às dos ancilostomídeos: solo arenoso, alta umidade, temperatura entre 25 e 30°C e ausência de exposição direta à luz solar (Costa-Cruz, 2022).

Existem três principais modos de transmissão do *S. stercoralis*: a heteroinfecção ou primoinfecção, a autoinfecção externa e a autoinfecção interna (De Bona; Basso, 2008).

Na heteroinfecção, que é a forma predominante de transmissão, as larvas filarioides penetram através da pele do hospedeiro, e também é possível sua penetração pela mucosa oral, esofágica e gástrica (De Bona; Basso, 2008). A autoinfecção externa, por sua vez, ocorre quando as larvas filarioides, derivadas do desenvolvimento das larvas rabditoides presentes na área anal e perianal, penetram ativamente na pele, prosseguindo normalmente com o ciclo (Rey, 2010). Já na autoinfecção interna, as larvas rabditoides se desenvolvem em filarioides dentro do intestino, penetrando na mucosa e finalizando o ciclo pulmonar. Essa situação não apenas garante uma infestação parasitária prolongada, mas também facilita o surgimento da superinfecção (Rey, 2010; Costa-Cruz, 2022).

Práticas como andar descalço, ter contato direto com o solo durante atividades, ou frequentar áreas com higiene precária contribuem para a disseminação aumentada de *S. stercoralis* (Schär, *et al.*, 2013).

FIGURA 2: Ciclo Biológico de *S. stercoralis*.



Fonte: Adaptado de Centro de Controle e Prevenção de Doenças (2019). Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/dpdx/strongyloidiasis/index.html>>

2.4. Epidemiologia

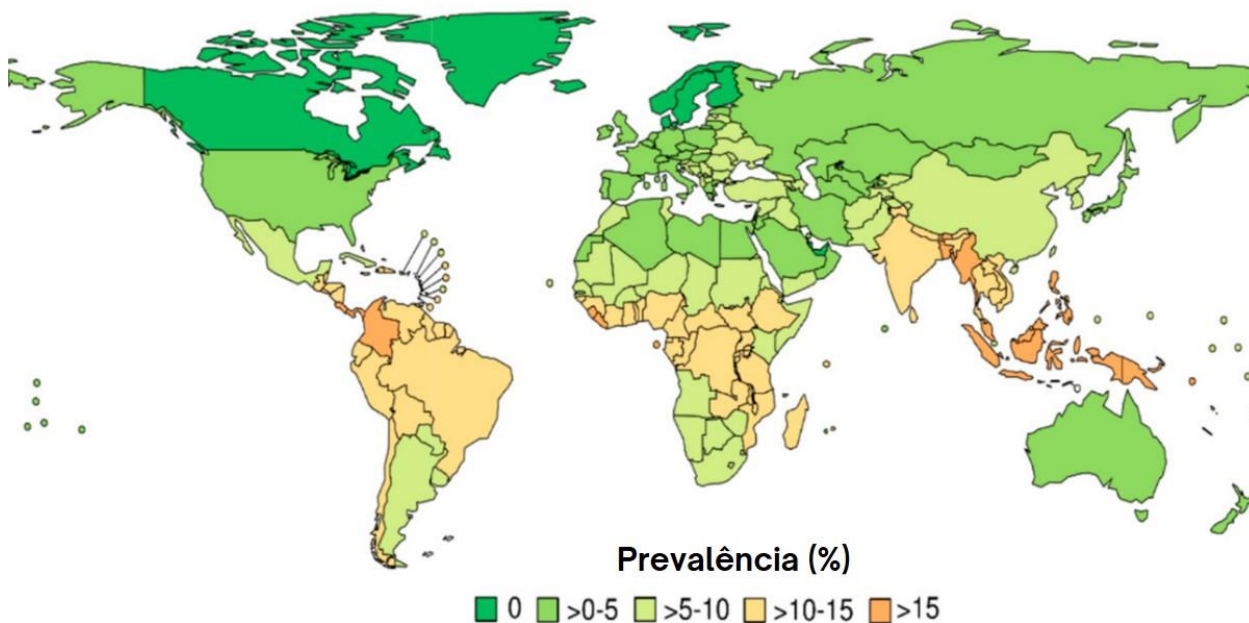
A estrogiloidíase apresenta uma distribuição global desigual, com a prevalência da infecção por *S. stercoralis* variando conforme a região (Figura 3). A classificação da doença, ainda amplamente utilizada, a define como esporádica quando ocorre em menos de 1% da população, endêmica quando afeta entre 1% e 5%, e hiperendêmica quando ultrapassa os 5%.

(Pires; Dreyer, 1993). As regiões consideradas endêmicas estão localizadas em áreas tropicais, especialmente nos países em desenvolvimento da Ásia, África Subsaariana e América Latina (Giudice; Calil; Spalding, 2021).

A infecção por *S. stercoralis* atinge cerca de 10% a 40% da população em países tropicais e subtropicais. Em regiões com recursos limitados e condições precárias, as taxas de infecção podem variar até 60%. Além disso, em países desenvolvidos, as infecções são diagnosticadas frequentemente em viajantes e imigrantes oriundos de áreas endêmicas (Schar *et al.*, 2013; Nutman, 2017; Giudice; Calil; Spalding, 2021).

Segundo Buonfrate *et al* (2020), em 2017, a prevalência global estimada da estrogiloidíase foi de 8,1%, o que corresponde a aproximadamente 613,9 milhões de pessoas infectadas. A maioria dos casos está concentrada na região do Sudeste Asiático, seguida pela região do Pacífico Ocidental e pela Região Africana. Juntas, representam 76,1% do total da população mundial infectada.

FIGURA 3: Prevalência estimada de estrogiloidíase para 2017.



Fonte: Adaptado de Buonfrate *et al.* (2020).

No Brasil, Paula e Costa-Cruz (2011) constataram que a infecção por *S. stercoralis* foi detectada em 5,5% da população, classificando o país como uma área hiperendêmica. Além

disso, evidenciaram uma ocorrência variável de indivíduos diagnosticados com estrogiloidíase por região: Norte com 5,3%, Nordeste com 7,9%, Centro-Oeste com 6,6%, Sudeste com 3,9% e Sul com 4,0%. O estudo também destacou a alta ocorrência da doença em locais de desigualdade econômica acentuada e condições de vida precárias.

De modo geral, as informações epidemiológicas sobre a estrogiloidíase são significativamente escassas, principalmente devido à subnotificação da doença, especialmente na África Subsaariana e no Sudeste Asiático, e do uso de técnicas de diagnóstico pouco sensíveis (Schär *et al.*, 2013; Buonfrate *et al* 2020).

2.5. Resposta Imune

A compreensão detalhada da resposta imune humana ao *S. stercoralis* é limitada e a maior parte do conhecimento sobre a capacidade de resposta imunológica e a imunidade protetora é obtida de pesquisas realizadas em modelos animais. Esses estudos sugerem que tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa desempenham um papel crucial na resistência à infecção (Bonne-Année; Hess; Abraham, 2011; Nutman, 2017).

É conhecido que as L3 causam a infecção ao penetrar na pele e ativar diferentes tipos de células que combatem o parasito, como células linfoides inatas, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos e neutrófilos, por meio da imunidade inata (Figura 4) (Galioto *et al.*, 2006; Bonne-Année; Hess; Abraham, 2011; Nutman, 2017). A eliminação das larvas é mediada pelos eosinófilos e neutrófilos, que liberam a Proteína Básica Principal (MBP) e a Mieloperoxidase (MPO), respectivamente. Para que isso ocorra, eles precisam do componente C3b do complemento (Bonne-Année; Hess; Abraham, 2011). Os eosinófilos, que atuam como células apresentadoras de antígenos, ainda são fundamentais na ativação da resposta imune adaptativa (Iriemenam *et al.*, 2010; Bonne-Année; Hess; Abraham, 2011; Makker *et al.*, 2015).

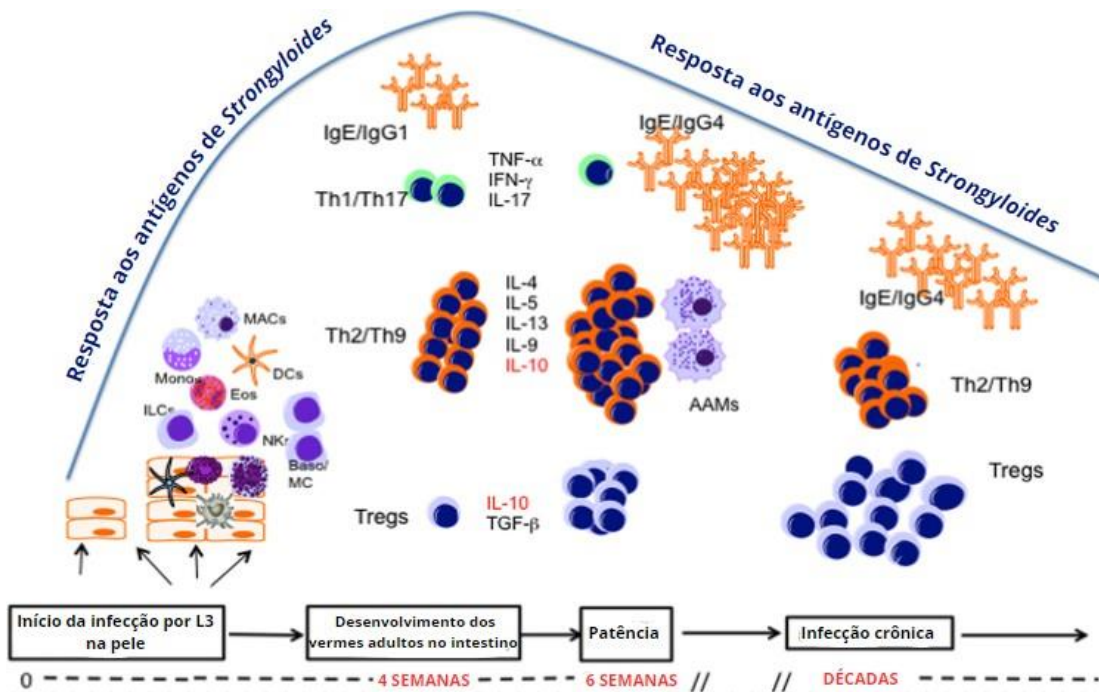
Na resposta imune adaptativa, as células T auxiliares (CD4 +), especialmente do tipo Th2, desempenham um papel crucial. Elas são responsáveis por produzir interleucinas, como IL-4, IL-5 e IL-13, fundamentais na ativação das células B. Essas células B, por sua vez, produzem anticorpos específicos, como IgG e IgE, que são importantes na defesa contra patógenos como *S. stercoralis* (Anuradha *et al.*, 2015).

A IL-5 é crucial no recrutamento e ativação de eosinófilos, células que são efetivas na eliminação das larvas do parasito. Além disso, citocinas como IL-4 e IL-5 ajudam as células B a mudarem o tipo de anticorpos que produzem para IgEs, que são importantes na defesa contra parasitos. Por outro lado, a IL-13 faz com que os músculos do intestino se contraíam mais, o que pode ajudar na expulsão das larvas (Czeresnia; Weiss, 2022).

Durante a fase em que os parasitos estão produzindo larvas, há um aumento significativo de células T do tipo Th2/Th9 CD4+, que são especializadas em coordenar a resposta imune adaptativa. Ao mesmo tempo, células T do tipo Th1/Th17 diminuem, as quais respondem contra diversos tipos de infecções. Embora as células Th1 e Th17 sejam importantes no combate a muitos patógenos, incluindo alguns parasitos, as suas atividades podem ser menos eficazes ou até prejudiciais no contexto de uma infecção por parasitos como *S. stercoralis*. Também ocorre uma mudança nos macrófagos para um estado chamado de ativação alternativa (AAM), que ajuda na resolução da inflamação e na reparação dos tecidos (Jenkins; Allen, 2010; Bonne-Année; Hess; Abraham, 2011; Anuradha *et al.*, 2015; Nutman, 2017).

Conforme a infecção progride para uma fase crônica e de longo prazo, há um aumento das células T reguladoras (Tregs), especialmente em indivíduos co-infectados com HTLV-1. Essas células produzem substâncias anti-inflamatórias, como IL-10 e Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β), que auxiliam na regulação da resposta imune, evitando reações imunes exageradas que poderiam ser prejudiciais para o hospedeiro (Nutman, 2017; Malpica *et al.*, 2019).

FIGURA 4: Resposta imunológica na infecção por *S. stercoralis* em função do tempo.



Fonte: Adaptado de Nutman (2017).

2.6. Manifestações clínicas da estrogiloidíase humana

A estrogiloidíase pode exibir uma diversidade de manifestações clínicas, que vão desde a ausência de sintomas até quadros iniciais leves, doenças crônicas, e, em casos graves, uma exacerbação aguda. Esta exacerbação pode resultar em hiperinfecção e disseminação de larvas, impactando o sistema respiratório e gastrointestinal ou diversos outros órgãos simultaneamente (Vadlamudi *et al.*, 2006; Czeresnia; Weiss, 2022).

Logo após penetrarem no hospedeiro humano, as larvas filarioides infectantes iniciam a migração extraintestinal, o que desencadeia o surgimento dos sintomas iniciais (Vadlamudi *et al.*, 2006). Apesar da apresentação mais comum da doença ser assintomática (Concha *et al.*, 2005), manifestações como erupções cutâneas no ponto de entrada das larvas, sintomas pulmonares, como tosse, dispnéia e edema pulmonar (Síndrome de Löeffler) devido à migração das larvas, além de manifestações gastrointestinais, como constipação, diarreia, dor abdominal e anorexia são observados em algumas infecções humanas (Keizer; Nutman, 2004).

Devido à natureza vaga das manifestações iniciais, que se assemelham a diversas outras condições médicas, frequentemente são diagnosticadas erroneamente e tratadas apenas de acordo com os sintomas, resultando na persistência do parasito no hospedeiro e na cronificação da doença (Vadlamudi *et al.*, 2006, Rodrigues, 2021).

A infecção crônica é frequentemente assintomática e observada em pacientes que permanecem parasitados por longos períodos (Velooso *et al.*, 2008). A população do parasito é mantida controlada em níveis baixos e localizada principalmente no intestino delgado, especialmente no duodeno e nas porções iniciais do jejuno. Quando há sintomas digestivos, são inespecíficos e podem incluir dor abdominal, náuseas, vômitos, distensão abdominal e diarreia intermitente (Gryschek; Siciliano; De Paula, 2015). Manifestações dermatológicas como urticária, erupções cutâneas de larva *currens* e prurido anal também são comuns. Além disso, sintomas pulmonares e síndrome nefrótica também podem estar relacionados à infecção crônica (Keizer; Nutman, 2004).

Na hiperinfecção, ocorre uma intensa migração de larvas no corpo do hospedeiro devido à aceleração do ciclo de autoinfecção (Siddiqui; Berk, 2001). Nesta condição, as larvas estão aumentadas em número, porém estão restritas aos órgãos envolvidos no ciclo autoinfecioso pulmonar, como o trato gastrointestinal e pulmões (Keizer; Nutman, 2004). A hiperinfecção se manifesta com sintomas gastrointestinais e pulmonares mais graves, como diarreia intensa, características disenteriformes, náuseas, vômitos, obstrução e hemorragia intestinal, tosse, dispneia e dor torácica (Gryschek; Siciliano; De Paula, 2015). O diagnóstico requer um alto grau de suspeita, pois os sinais, sintomas clínicos e achados radiográficos são em grande parte não específicos (Mohammed *et al.*, 2019).

A estrongiloidíase disseminada refere-se à migração de larvas de *S. stercoralis* para órgãos fora do ciclo autoinfecioso pulmonar (Keizer; Nutman, 2004). Neste quadro, larvas filarioides podem ser encontradas em diversos órgãos, resultando em manifestações clínicas variadas. Além disso, há um risco significativo de infecção sistêmica por enterobactérias (Gryschek; Siciliano; De Paula, 2015), que pode evoluir para sepse e meningite. Isso ocorre devido à capacidade das larvas de *S. stercoralis* de facilitar a invasão de bactérias entéricas pela mucosa intestinal para a corrente sanguínea do hospedeiro (Newberry *et al.*, 2005).

As formas graves da estrongiloidíase são predominantemente observadas em indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles que fazem uso de corticosteroides ou que são

co-infectados com HTLV-1 ou HIV, representando os principais fatores de risco. Nestes casos, a resposta imunológica comprometida aumenta significativamente o risco de desenvolvimento da forma grave da estrogiloidíase (Silva *et al.*, 2005; Maia *et al.*, 2006; Puthiyakunnon *et al.*, 2014; Chan *et al.*, 2018; First *et al.*, 2021; Paiva *et al.*, 2021).

2.7. Diagnóstico

A confirmação definitiva do diagnóstico da estrogiloidíase é feita pela visualização de formas parasitárias na amostra de fezes, fluidos corpóreos ou tecidos (Martínez Leyva *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2018).

Existem várias técnicas descritas na literatura para o diagnóstico da estrogiloidíase através de amostras de fezes. Entre elas estão os métodos de concentração, como Baerman adaptado por Moraes (1948) e o de Rugai, Mattos e Brisola (1954), fundamentados no hidro e termotropismo positivo das larvas (Rugai; Mattos; Brisola, 1954; Kozubsky; Archelli, 2004; Oliveira, 2019). A técnica de Baermann-Moraes é a mais utilizada e recomendada tradicionalmente, enquanto a de Rugai apresenta-se como uma alternativa viável (Rodrigues, 2021). Estes métodos são caracterizados pela simplicidade e rapidez de execução, apresentando como desvantagens a necessidade de fezes frescas e a possibilidade de contaminação do manipulador devido à motilidade das larvas (Rey, 2010; Costa-Cruz, 2022). Para a realização eficaz dessas técnicas, é indicada a coleta de no mínimo três amostras de fezes em dias alternados (Kozubsky; Archelli, 2004; Rodrigues, 2021).

A cultura em placa de ágar (Arakaki *et al.*, 1988) e Harada-Mori (Harada; Mori, 1955) também estão entre os métodos parasitológicos citados na literatura, utilizados para a detecção de larvas vivas (Sultana *et al.*, 2013). Nas culturas em placa de ágar, as larvas dos nematoides deixam rastros bem visíveis a olho nu, devido às colônias bacterianas que formam padrões característicos no ágar (Jongwutiwes *et al.*, 1999). Apesar de ser considerada uma técnica mais sensível, apresenta alto custo e sensibilidade não satisfatória em casos crônicos (Mendez *et al.*, 2013). O método Harada-Mori, conhecido por sua alta sensibilidade, tem a vantagem de permitir a distinção entre diferentes tipos de larvas de helmintos (Martínez Leyva *et al.*, 2011).

Além dos métodos parasitológicos, também são utilizados métodos imunológicos e de biologia molecular para o diagnóstico da estrogiloidíase (Levenhagen; Costa-Cruz, 2014). As

principais técnicas sorológicas incluem Ensaio imunoenzimático (ELISA), *Western-blot* (WB) e Imunofluorescência indireta (IFI) (Boscolo *et al.*, 2007; Buonfrate *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2018). Os testes sorológicos são mais sensíveis em relação aos métodos parasitológicos, além de serem os únicos disponíveis para avaliar a cura de pacientes com resultados negativos (falsos) em testes fecais antes do tratamento (Buonfrate *et al.*, 2015).

O ensaio imunoenzimático é o mais utilizado devido à sua praticidade, segurança e facilidade de acesso aos reagentes, permitindo a detecção de coproantígenos e complexos imunes em amostras de fezes e soro para identificação de infecção ativa. No entanto, não oferece uma quantificação precisa da carga parasitária e pode fornecer resultados falso-positivos devido à reação cruzada com antígenos de outros nematoides, por sua alta sensibilidade e baixa especificidade (Levenhagen; Costa-Cruz, 2014). Por outro lado, a reação de IFI demonstra alta sensibilidade e especificidade, com baixa reatividade cruzada. Além disso, fornece um resultado quantitativo preciso, com título exato de anticorpos específicos. Entretanto, é mais complexa tecnicamente e exige pessoal qualificado (Boscolo *et al.*, 2007; Levenhagen; Costa-Cruz, 2014).

O método de WB tem sido destacado por sua maior especificidade e sensibilidade em comparação com o ensaio imunoenzimático, conforme evidenciado por Rigo *et al.* (2008). Estudos, como o de Silva *et al.* (2003), também revelaram a alta sensibilidade e especificidade do WB ao utilizar antígenos de *Strongyloides ratti*. Esses achados indicam que o WB pode ser uma ferramenta útil e complementar no diagnóstico da estrongiloidíase, especialmente em casos de resultados sorológicos ambíguos (Sudré *et al.*, 2006). No entanto, o uso desse método não é comum na rotina de laboratórios devido ao tempo prolongado necessário para liberação dos resultados (Rigo *et al.*, 2008).

Apesar de existirem várias técnicas sorológicas para o diagnóstico da estrongiloidíase, há limitações significativas. Uma delas é a obtenção de quantidades suficientes de antígenos para a realização de testes sorológicos mais sensíveis e específicos (Sudré *et al.*, 2006). Por essa razão, tem sido conveniente utilizar antígenos heterólogos de *S. ratti* e *S. venezuelensis* (Rodrigues *et al.*, 2004; Gonzáles, 2022).

Em relação aos métodos moleculares, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) se destaca pela sua alta sensibilidade e especificidade. A amplificação de DNA do parasito por PCR em tempo real (qPCR) demonstrou ser especialmente eficaz em amostras de fezes com cargas parasitárias altas e moderadas (Sultana *et al.*, 2013). Verweij *et al.* (2009) relataram que a qPCR

alcançou 100% de especificidade e alta sensibilidade para a detecção de DNA de *S. stercoralis*, utilizando uma variedade de amostras de DNA e fezes de controle. Contudo, esses pesquisadores também destacaram que a utilização de amostras pequenas na PCR pode resultar em falso-negativos, além dos custos iniciais elevados associados à técnica (Espy *et al.*, 2006).

Complementando essas descobertas, um estudo realizado por Moghaddassani *et al.* (2011) comparou a PCR com a cultura em placa de ágar e demonstrou que a PCR é mais eficiente no diagnóstico de *S. stercoralis*. A PCR não apenas detectou todas as amostras infectadas identificadas pela cultura em placa de ágar a partir de uma única amostra de fezes, mas também identificou casos que a cultura em placa de ágar não conseguiu detectar. Assim, a PCR mostrou-se útil em situações onde a carga parasitária é baixa ou as larvas não estão vivas para serem detectadas na cultura em placa de ágar.

No contexto da strongiloidíase disseminada, o diagnóstico requer um alto índice de suspeição clínica, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Nesses casos, exames laboratoriais frequentemente têm utilidade limitada, pois a eosinofilia no sangue periférico não é um marcador confiável, podendo estar ausente ou diminuída (Santos *et al.*, 2018).

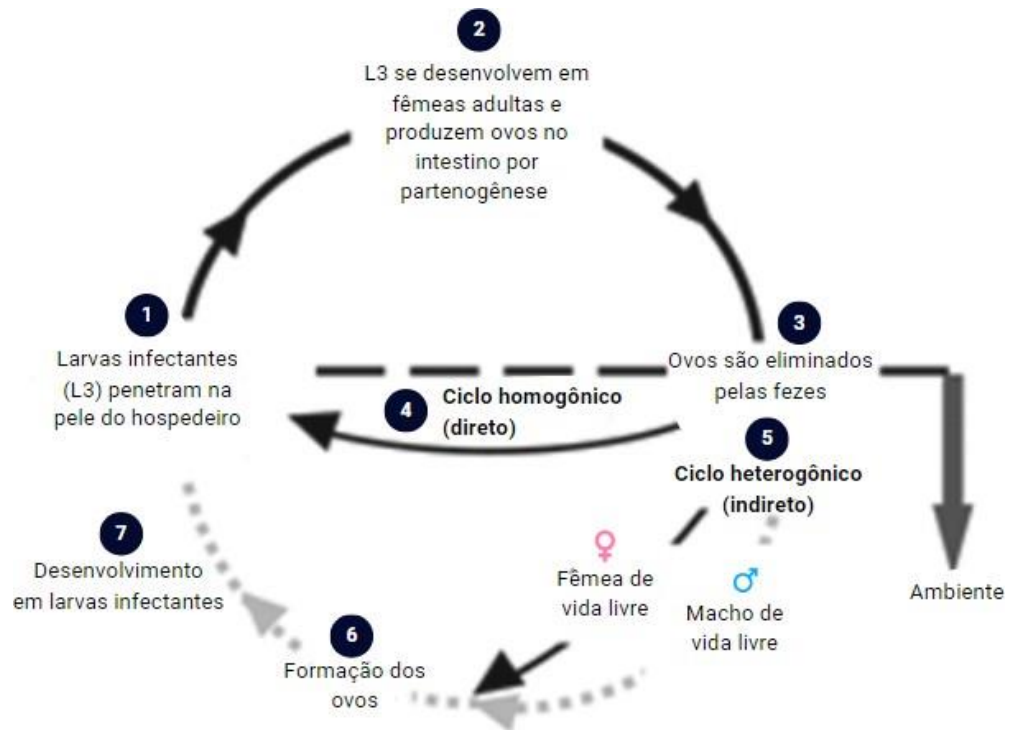
Apesar de todos os métodos disponíveis, o diagnóstico definitivo da strongiloidíase ainda possui como padrão a detecção de larvas nas fezes. No entanto, existem limitações significativas, como a quantidade geralmente baixa de parasitos liberados nas fezes e a eliminação das larvas de forma esporádica e em pequena quantidade, o que dificulta o diagnóstico, especialmente em pacientes assintomáticos (Santos *et al.*, 2018).

2.8. Modelos experimentais para estudo da strongiloidíase

As espécies *S. ratti* e *S. venezuelensis* são importantes parasitos de roedores, amplamente utilizados como modelos para o estudo da strongiloidíase humana devido à similaridade do gênero *Strongyloides* na transmissão e desenvolvimento da infecção. Esses modelos têm sido fundamentais para a pesquisa de imunodiagnóstico e criação de novas terapêuticas, bem como para a biologia molecular, compreensão dos mecanismos de resistência a medicamentos e a interação parasito-hospedeiro (Northern *et al.*, 1989; Costa-Cruz *et al.*, 1997, 2003; Rodrigues *et al.*, 2007; Fernandes *et al.*, 2008; Chiuso-Minicucci *et al.*, 2010; Gonçalves *et al.*, 2010; Viney; Kikuchi, 2017; Sengthong *et al.*, 2021).

Uma das principais diferenças entre *S. ratti* e *S. venezuelensis* é que *S. ratti* é considerado mais patogênico. Isso se deve ao fato de que é necessária uma alta concentração de larvas para que a doença se desenvolva em um hospedeiro infectado por *S. venezuelensis*. Em contraste, *S. ratti* apresenta um desenvolvimento larval mais rápido, permitindo a detecção de vermes adultos em um período de tempo mais curto. Além disso, comparado ao ciclo de vida de *S. ratti*, o ciclo biológico de *S. venezuelensis* (Figura 5) é mais semelhante ao de *S. stercoralis*, exceto no que diz respeito ao fenômeno de autoinfecção interna, que é restrito apenas à espécie de *S. stercoralis* e não pode ser induzido artificialmente (Viney; Kikuchi, 2017).

FIGURA 5: Ciclo biológico *S. venezuelensis*.



Fonte: Adaptado de Hino *et al.* (2014).

A infecção de *S. venezuelensis* se completa dentro de 10 a 20 minutos pela penetração de larvas filarioides infectantes na pele do hospedeiro. As larvas migram em direção ao intestino, utilizando todo o corpo como rota, podendo ser encontradas em locais como pele, músculos e pulmões. Quase nenhuma larva é relatada na região da cabeça, o que difere da rota de migração

do *S. ratti*, que apresenta migração larval através da parte naso-frontal dessa região, como evidenciado por Tindall e Wilson (1988).

Após a infecção dos animais por *S. venezuelensis*, ocorre o pico de eliminação dos ovos por volta do 6º ao 18º dia após a infecção, com a fase inicial estabelecendo-se entre o 5º e o 8º dia (Marra, 2009). Neste período, as fezes dos animais podem ser coletadas e utilizadas para a realização da coprocultura. Esse método favorece o crescimento das larvas de vida livre do parasita, permitindo o estudo detalhado das formas larvais para pesquisa e diagnóstico (Viney; Kikuchi, 2017; Tobar *et al.*, 2021).

Uma das grandes vantagens de trabalhar com *S. venezuelensis* em biotérios é a simplicidade na manutenção e obtenção dos parasitos em larga escala, sem a necessidade de equipamentos sofisticados ou reagentes caros, em um tempo relativamente curto. Além disso, torna o trabalho mais seguro para os responsáveis, pois elimina o risco de infecção durante o manejo do parasito (Machado *et al.*, 2003).

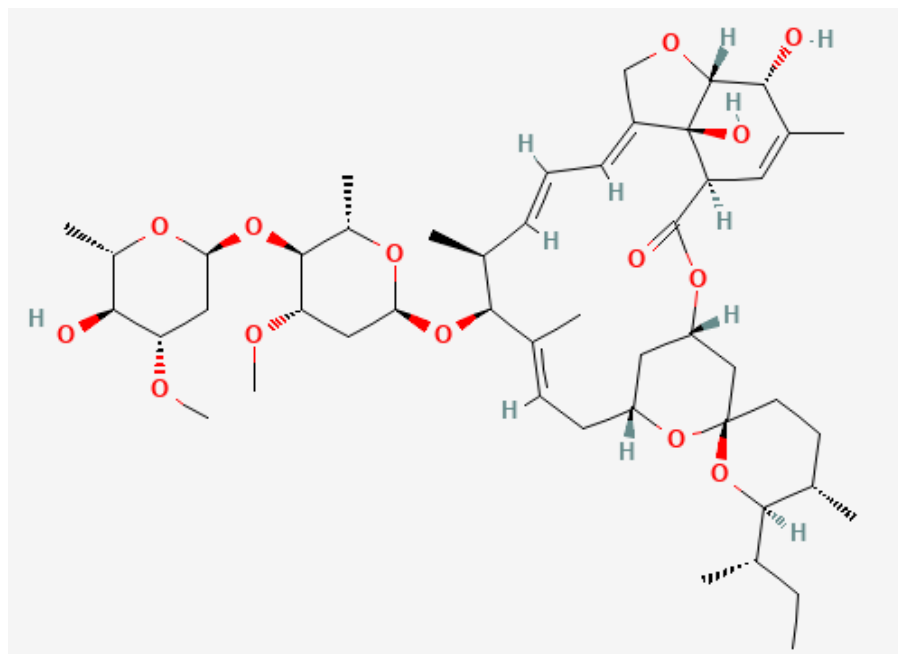
2.9. Tratamento

Em um marco significativo em abril de 2017, a ivermectina foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um medicamento essencial, incluindo a estrongiloidíase entre suas indicações (Farthing *et al.*, 2020). Os benzimidazóis (albendazol e tiabendazol) também estão entre os fármacos mais prescritos, embora sejam considerados terapia alternativa devido à menor eficácia em comparação com a ivermectina (Henriquez-Camacho *et al.*, 2016).

A ivermectina, cerca de 35 anos após sua descoberta, foi o foco do Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2015, sendo um dos medicamentos mais importantes na medicina veterinária e humana para o controle de infecções parasitárias (Laing; Gillan; Devaney, 2017). Em 1979, as primeiras publicações sobre o fármaco foram lançadas (Burg *et al.*, 1979; Miller *et al.*, 1979), apresentando-o como uma mistura complexa de lactonas macrocíclicas de 16 membros (Figura 6), resultante da fermentação do actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Sua estrutura química é composta por uma mistura de dois componentes principais: 22,23-dihidroavermectina B1a e 22,23-dihidroavermectina B1b. Essas moléculas diferem apenas pela substituição de um

grupo metil na posição C-25, resultando em pequenas variações na atividade biológica (Laing; Gillan; Devaney, 2017).

Figura 6: Estrutura química da Ivermectina



Fonte: PubChem. National Library of Medicine. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin-B1a>>. Acesso em: 10 de nov. de 2024.

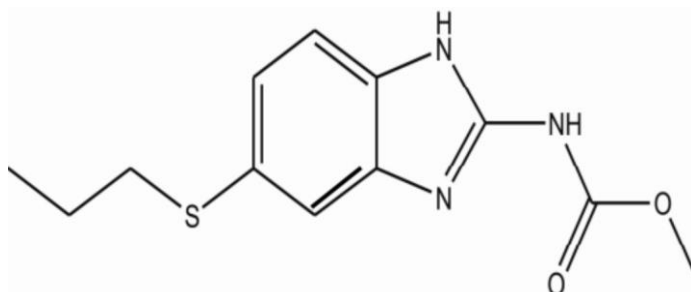
A ivermectina, agente eficaz contra parasitos de amplo espectro, age regulando canais iônicos sensíveis a ligantes, particularmente os canais de cloreto ativados pelo glutamato (Crump, 2017; Laing; Gillan; Devaney, 2017). O medicamento aumenta a neurotransmissão ao bloquear os canais de cloreto e tem efeitos menores nos receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), causando hiperpolarização da membrana neuronal e paralisia dos músculos somáticos, o que causa a morte dos parasitos. Esses efeitos são mais significativos em nematoides e insetos, pois seus canais GABA são mais suscetíveis. Nos mamíferos, onde os receptores GABA estão principalmente no sistema nervoso central, a ivermectina é considerada segura, pois não atravessa a barreira hematoencefálica (Almeida *et al.*, 2017; Crump, 2017).

A dose recomendada de ivermectina para o tratamento da estrogiloidíase é de 200 μ g por quilograma (kg) de peso corporal, administrada por via oral em dose única diária, durante um ou dois dias consecutivos (Henriquez-Camacho *et al.*, 2016; Buonfrate *et al.*, 2019). Administrar

doses superiores às recomendadas pode aumentar a incidência de efeitos adversos, embora geralmente leves, conforme observado por Buonfrate *et al.* (2019), e não está associado a uma maior taxa de cura (Henriquez-Camacho *et al.*, 2016). Além disso, a ivermectina não é recomendada para crianças menores de 5 anos ou com menos de 15kg, uma vez que a segurança e a efetividade do fármaco nessa população ainda são bem estabelecidas (Silva *et al.*, 2023).

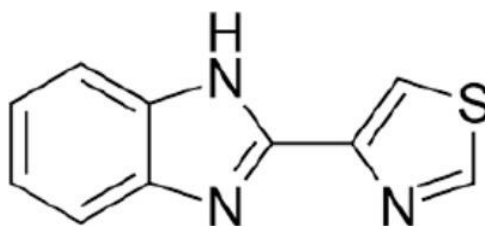
Como alternativa ao uso da ivermectina, tem-se o albendazol [5-(propiltio)-1 H-benzimidazol-2-I] carbamato e tiabendazol [2 (4 tiazolil) 1+ benzimidazol] (Figuras 7 e 8), anti-helmínticos de amplo espectro pertencentes ao grupo dos benzimidazóis (Alexandrino, 2011, Batistão 2013). Essas drogas atuam intervindo nas funções que dependem dos microtúbulos, como a captação de glicose, através da ligação de maneira seletiva à beta tubulina helmíntica, inibindo sua polimerização. As taxas de cura dos benzimidazóis estão entre 60% e 100% (Rang; Dale, 2015).

Figura 7: Estrutura química do Albendazol



Fonte: Adaptado de Batistão (2013).

Figura 8: Estrutura química do Tiabendazol



Fonte: Alexandrino (2011).

A dose de albendazol recomendada é uma dose oral de 400 mg duas vezes ao dia por 3 a 7 dias, enquanto a de tiabendazol é de 50 mg por kg de peso corporal por dia, administrada em doses divididas a cada 12 horas (Suputtamongkol *et al.*, 2008; Henriquez-Camacho *et al.*, 2016). De acordo com o estudo realizado por Bisoffi *et al* (2011), o tiabendazol e a ivermectina não possuem diferença significativa em relação à eficácia. No entanto, o tiabendazol foi associado a uma alta taxa de efeitos colaterais mais graves em comparação com a ivermectina, como tontura, náusea e vômito. Por outro lado, o albendazol, revelou-se bem tolerado em termos de efeitos adversos, contudo, a ivermectina demonstrou uma maior taxa de indivíduos curados, conforme evidenciado em estudo conduzido por Henriquez-Camacho *et al* (2016).

No estudo de Cabral (2015), a ivermectina se destacou como a droga mais eficaz no tratamento da estrogiloidíase, enquanto o tiabendazol demonstrou maior taxa de cura em relação ao albendazol. As taxas de negatificação parasitológica, avaliadas pela técnica Baerman - Moraes, revelaram que 90% dos pacientes tratados com tiabendazol (32 de 36) apresentaram resultados negativos no exame de fezes. Em contraste, apenas 50% dos pacientes tratados com albendazol (6 de 12) alcançaram a negatificação parasitológica. Esses resultados indicam que o albendazol é significativamente menos eficaz que o tiabendazol.

A absorção ineficaz de anti-helmínticos orais, especialmente durante a forma disseminada da doença, é um dos maiores desafios no tratamento da estrogiloidíase. Indivíduos com a parasitose em sua forma disseminada podem sofrer de íleo paralítico, o que prejudica a absorção do medicamento (Turner *et al.*, 2005; Tavares *et al.*, 2011). Como resultado, a biodisponibilidade é diminuída, comprometendo a eficácia do tratamento e diminuindo as chances de sucesso (Turner *et al.*, 2005; Luna *et al.*, 2007; Tavares *et al.*, 2011; Manrique-Rodríguez *et al.*, 2016).

A resistência à ivermectina também surge como um obstáculo significativo no tratamento eficaz contra os nematoides. Diversos casos de resistência ao fármaco já foram relatados em parasitos gastrointestinais de relevância veterinária, devido principalmente ao uso indiscriminado dos medicamentos. Essa prática contribui para a disseminação de parasitos resistentes, aumentando a dificuldade de controle e tratamento eficaz dessas infecções (Kaplan; Vidyashankar, 2012; Medina *et al.*, 2014; Lobayan *et al.*, 2017; Sharun *et al.*, 2019). Esse desafio pode se tornar uma preocupação também em humanos, especialmente com o uso desenfreado de ivermectina durante a pandemia de COVID-19. O trabalho de Oliveira-Filho *et al.* (2021) indica que o aumento expressivo do consumo de ivermectina no Brasil durante a pandemia pode estar

relacionado a surtos de resistência em *Sarcoptes scabiei*, o agente causador da sarna (escabiose), alertando para o risco de resistência generalizada ao medicamento e reforçando a necessidade de um uso mais racional para preservar sua eficácia.

Nesse contexto, a busca por novas opções de tratamento torna-se cada vez mais crucial, e o uso de plantas medicinais apresenta uma alternativa terapêutica promissora (Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005; Bridi *et al.*, 2024).

2.10. *Thymus vulgaris* (Tomilho)

2.10.1. Planta

O *T. vulgaris*, conhecido popularmente como tomilho, é uma espécie de planta com flor da família Lamiaceae, nativa da região do Mediterrâneo Ocidental, estendendo-se até o Sudeste da Itália (Dauqan; Abdullah, 2017). Esta erva medicinal aromática é comumente cultivada no Brasil, especialmente nas regiões Sul e Sudeste, e amplamente utilizada na indústria alimentícia como condimento, além de ter um importante papel na medicina popular (Rodrigues *et al.*, 2022).

Thymus vulgaris é classificado cientificamente da seguinte forma: reino Plantae, sub-reino Tracheobionta; superdivisão Espermatófita; divisão Magnoliophyta; classe Magnoliopsida; subclasse Asteridae; ordem Lamiales; família Lamiaceae; gênero *Thymus* L.; espécie *Thymus vulgaris* L. (USDA, 2024). A família Lamiaceae inclui 150 gêneros com aproximadamente 2.800 espécies distribuídas globalmente, com a maior concentração na região do Mediterrâneo. Entre essas espécies, destacam-se as utilizadas como condimento, como o manjerição (*Ocimum basilicum*), o orégano (*Origanum vulgare* L.) o próprio tomilho (*Thymus vulgaris* L.), entre outras (Porte; Godoy, 2001).

O tomilho (Figura 9) apresenta-se como um subarbusto perene, de até 40 cm de comprimento, com base aromática lenhosa e galhos tortuosos de coloração acinzentada. Suas folhas são pequenas, verde acinzentadas, com formatos que variam de oval a retangular, e seus cachos de flores possuem cor lilás ou branca no início do verão ou final do outono (Prasanth *et al.*, 2014; Hosseinzadeh *et al.*, 2015; Dauqan; Abdullah, 2017).

FIGURA 9: *T. vulgaris*.

Fonte: Dauqan e Abdullah (2017).

2.10.2. Óleo essencial de *T. vulgaris*: Timol e Linalol

Os óleos essenciais são substâncias obtidas de diferentes partes das plantas através da destilação a vapor, caracterizadas por serem misturas naturais voláteis, lipofílicas, odoríferas e líquidas (Martins; Pastori, 2004). Essas misturas podem conter de 30 a 60 componentes em concentrações variadas, sendo que as propriedades biológicas dos óleos essenciais são predominantemente influenciadas pelos componentes mais abundantes (Agili, 2014).

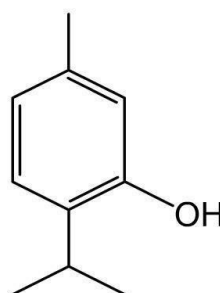
Rico em compostos como monoterpenos, fenóis e álcoois, o óleo essencial de tomilho é conhecido por efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios, antioxidantes e antiparasitários, o que o torna versátil em diversas aplicações (Hosseinzadeh *et al.*, 2015; Khazdair *et al.*, 2021; Merlin; Cruz, 2021; Porto *et al.*, 2021; Boyko; Brygadyrenko, 2023). A composição química desse óleo varia significativamente, dependendo de fatores como a genética da planta, condições ambientais e o estágio de desenvolvimento, o que resulta em diferentes quimiotipos, ou perfis químicos, com compostos predominantes e características únicas (Satyal *et al.*, 2016; Etri; Pluhàr, 2024).

Segundo Prasanth *et al* (2014), a maior parte dos compostos presentes no óleo essencial de tomilho pertencem ao grupo dos monoterpenos oxigenados (56,53%), com o timol, um monoterpeno fenólico, como composto predominante (51,34%). Todos os outros componentes possuem quantidades inferiores a 19%. Depois do timol, os compostos majoritários são p-cimeno,

carvacrol, γ -terpineno, linalol e borneol (Jakiemiu *et al.*, 2010). A espécie também é conhecida por sua composição rica em polifenóis, destacando-se especialmente o ácido rosmarínico, encontrado em maior quantidade (Dorman *et al.*, 2003). Existem inúmeros quimiotipos diferentes, como timol, linalol, α -terpineol, carvacrol, 1,8-cineol e p-cimeno (Sampaio, 2019), dos quais destacam-se o timol e o linalol devido às suas propriedades e aplicações específicas.

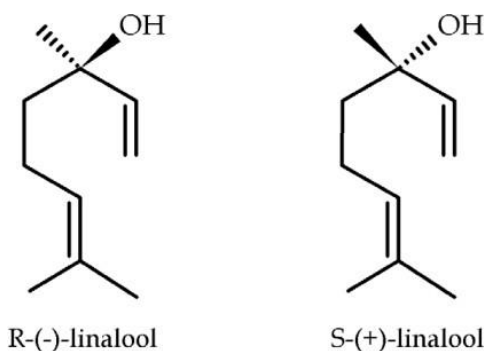
O timol (Figura 10), conhecido quimicamente como 5-metil-2-(1-metiletil)-fenol, é um composto volátil pertencente à classe dos monoterpenos fenólicos, com fórmula molecular $C_{10}H_{14}O$ (Silva, 2018). Já o linalol (Figura 11), cuja fórmula molecular é $C_{10}H_{18}O$, é um monoterpeno alcoólico terciário de estrutura acíclica, caracterizado quimicamente como 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol. Este composto ocorre naturalmente em duas formas estereoisoméricas, 3R-(-)-Linalol e 3S-(+)-Linalol (Camargo; Vasconcelos, 2014).

FIGURA 10: Estrutura química do Timol



Fonte: Adaptado de Peixoto-Neves *et al.* (2010)

FIGURA 11: Enantiômeros do Linalol



Fonte: Costa *et al.* (2012)

O timol e o linalol são compostos cuja predominância nas plantas está relacionada a condições ambientais específicas. Em regiões secas e com alta exposição solar, como Richerenches, na França, observa-se uma elevada concentração de timol no óleo essencial de tomilho (47,1%), indicando que a aridez e o sol intenso favorecem sua produção. Já o linalol é associado a solos mais úmidos e temperatura moderada. Em Nyons, também na França, amostras mostraram uma alta concentração de linalol (76,2%), evidenciando a importância do clima e do solo no desenvolvimento desse qt. (Satyal *et al.*, 2016; Najjar *et al.*, 2021).

Em cultivos orgânicos de *T. vulgaris* na Itália, Najjar *et al.* (2021) observaram a presença tanto do qt. de linalol quanto do qt. de timol ao longo de três anos de estudo. Em condições de clima mediterrâneo, o qt. de linalol apresentou uma alta concentração de monoterpenos oxigenados, com destaque para o próprio linalol, que atingiu cerca de 75% da composição, e o acetato de linalila, outro composto relacionado. Já o qt. timol, presente em regiões com maior exposição solar e solos bem drenados, demonstrou até 51,26% do composto timol na composição do óleo essencial.

No Brasil, estudos sobre *T. vulgaris* indicam que o qt. predominante é o timol, enquanto o linalol não foi identificado como composto majoritário em óleos essenciais de plantas cultivadas em regiões como o Rio de Janeiro e o sul do país. No estado do Rio de Janeiro, uma análise revelou que o timol representou aproximadamente 44,7% da composição do óleo essencial, além de outros componentes como p-cimeno e γ -terpineno, refletindo uma composição distinta daquela encontrada em alguns países europeus (Porte & Godoy, 2008). Outro estudo, realizado pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) no sul do Brasil, observou que a concentração de timol tende a variar conforme a estação do ano, mas se mantém como o composto principal, reforçando a importância das condições ambientais brasileiras, como o clima e a variação sazonal, na determinação do perfil químico do óleo essencial de tomilho (Hister, 2021)

Essas diferenças refletem como o ambiente influencia o desenvolvimento dos compostos predominantes, permitindo que o *T. vulgaris* se adapte e produza perfis químicos distintos de acordo com as condições locais. Isso não só demonstra a flexibilidade da planta, mas também amplia suas possibilidades de uso conforme o qt. predominante (Satyal *et al.*, 2016; Najjar *et al.*, 2021).

2.10.3. Aplicações terapêuticas e potencial antiparasitário de *T. vulgaris*

O uso medicinal do óleo essencial de tomilho é bastante diversificado, sendo valorizado por suas propriedades antimicrobianas, inseticidas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Ele é eficaz contra infecções intestinais, como as causadas por ancilostomídeos, ascarídeos, bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos e leveduras, incluindo *Candida albicans*. Seu principal composto ativo, o timol, combate enterobactérias e cocos (Prasanth *et al.*, 2014; Hosseinzadeh *et al.*, 2015; Khazdair *et al.*, 2021; Merlin; Cruz, 2021; Porto *et al.*, 2021).

O tomilho também melhora a função hepática e estimula o apetite, é útil no tratamento de infecções brônquicas e urinárias, além de ser eficaz como gargarejo para laringite e inflamação. Na aromaterapia, diferentes tipos de óleo de tomilho são usados por suas propriedades suavizantes e antivirais. Quando aplicado na pele, alivia picadas de insetos, nevralgias e dores reumáticas, além de tratar problemas de pele como acne e dermatite (Prasanth *et al.*, 2014; Hosseinzadeh *et al.*, 2015).

O timol e o linalol, quimiotipos importantes do *T. vulgaris*, possuem propriedades terapêuticas amplamente documentadas. O timol, com suas marcantes atividades antimicrobianas, destaca-se pela eficácia contra bactérias resistentes e é amplamente reconhecido por sua ação antifúngica, antibacteriana, inseticida e anti-inflamatória (Almeida, 2015; Lima *et al.*, 2017; Gallegos-Flores *et al.*, 2019; Sousa *et al.*, 2020; Matos *et al.*, 2021). Além disso, o timol também apresenta propriedades anti-helmínticas. Um estudo *in vitro*, realizado por Boyko e Brygadyrenko (2023), demonstrou que o timol apresentou atividade anti-helmíntica satisfatória contra vários estágios larvais de *Strongyloides papillosus*, L3 de *Haemonchus contortus* e L1 de *Muellerius capillaris*.

Outro estudo *in vitro*, realizado por Ferreira *et al.* (2016), demonstrou que tanto o óleo essencial quanto o timol isolado foram eficazes contra os três principais estágios de desenvolvimento de *H. contortus*. Eles conseguiram inibir a eclosão dos ovos em 96,4–100%, o desenvolvimento larval em 90,8–100% e a motilidade larval em 97–100%. Adicionalmente, André *et al.* (2017) também avaliaram o efeito do timol nos estágios de desenvolvimento de *H. contortus*. Observou-se que, com uma concentração de 0,5 mg/mL, foi possível inibir 98% da eclosão das larvas. Já a concentração de 8 mg/mL de timol conseguiu inibir totalmente o desenvolvimento das larvas e reduzir 100% a mobilidade dos vermes adultos.

No que se refere ao linalol, ele possui propriedades ansiolíticas, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Ele é usado para reduzir ansiedade e promover o relaxamento, alivia inflamações e dores crônicas, e combate bactérias e fungos patogênicos, como *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* (Camargo; Vasconcelos, 2014; Dias *et al.*, 2018; Gallegos-Flores *et al.*, 2019). Além disso, Villamizar *et al.* (2017) exploraram sua atividade antiparasitária contra o protozoário *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Os pesquisadores identificaram o linalol como um componente principal com ação tripanocida, observando que, com uma IC₅₀ de 306 ng/mL, ele demonstrou alta eficácia na inibição do crescimento do parasito.

Apesar da quantidade de estudos focados no potencial antiparasitário do tomilho e seus quimiotipos, a maioria deles são voltados para o controle de nematódeos de relevância veterinária. Portanto, há uma grande necessidade de realizar mais testes *in vitro* utilizando modelos experimentais como *S. venezuelensis*, essenciais para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas contra a estrogiloidíase humana.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Investigar o efeito anti-helmíntico do tomilho (*T. vulgaris*) contra larvas filarioides de *S. venezuelensis*.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia biológica do óleo essencial de *T. vulgaris* (tomilho), quimiotipos linalol e timol, contra as larvas filarioides de *S. venezuelensis*.
- Comparar a potência dos quimiotipos timol e linalol em diferentes concentrações, determinando a dose necessária para atingir alta eficácia antiparasitária *in vitro*.
- Identificar a concentração inibitória (IC50) do óleo essencial de *T. vulgaris*, quimiotipos linalol e timol, para tratamento *in vitro*.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Amostra

Foram utilizados óleos essenciais de *T. vulgaris* (tomilho), dos quimiotipos timol e linalol, adquiridos comercialmente através do site da marca Terra-Flor Aromaterapia. O site é certificado como seguro pela *GoDaddy Verified & Secured*. Segundo as informações fornecidas pela empresa, os óleos são puros, de origem francesa, obtidos por destilação a vapor da planta florida, e certificados pelo IBD como produtos naturais. Esses produtos estão regularizados pela ANVISA, sob o nº 25351.708007/2017-33 para o quimiotipo timol (lote 22267) e 25351.707989/2017-17 para o quimiotipo linalol (lote 22170). Além disso, os óleos são livres de transgênicos, conservantes, fragrâncias sintéticas, aditivos e solubilizantes, possuem cromatografia e laudo técnico e são veganos.

4.2. Diluições das Amostras

Para a realização das diluições, foram preparadas soluções estoque para cada qt. de *T. vulgaris*: a solução estoque do qt. timol foi preparada a uma concentração de 20 mg/mL e a do qt. linalol a 200 mg/mL, ambas solubilizadas em Dimetilsulfóxido (DMSO) a 1%. Em seguida, as diluições dos compostos foram preparadas em tubos *ependorf*. Para o qt. timol, as concentrações utilizadas foram 1,6 mg/mL, 1,4 mg/mL, 1,2 mg/mL, 1,0 mg/mL, 0,8 mg/mL e 0,6 mg/mL, todas diluídas em solução salina tamponada com fosfato (PBS) 1X e devidamente identificadas. Para o qt. linalol, as concentrações foram 60 mg/mL, 40 mg/mL, 20 mg/mL, 10 mg/mL, 5 mg/mL e 2,5 mg/mL, também diluídas em PBS 1X e identificadas adequadamente. Posteriormente, as soluções obtidas foram armazenadas em tubos de ensaio tampados e mantidas sob refrigeração no Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal de Jataí (UFJ) até o momento do uso.

4.3. Controles

Para o Teste de Motilidade Larval (TML), foi utilizada ivermectina (IVM) na concentração de 0,316 mg/mL (Rebollo *et al.*, 2003) como controle positivo. Água filtrada e PBS + DMSO a 1% foram utilizados como controle negativo.

4.4. Parasitos

A linhagem de *S. venezuelensis* foi isolada de gerbilo (*Meriones unguiculatus*) e mantida na UFJ. As fezes obtidas dos gerbilos infectados foram utilizadas para a cultura em vermiculita, por 72 horas, em incubadora B.O.D. a 28°C, para obtenção das larvas filarioides (L3), que foram posteriormente recuperadas pelo método de Rugai, Mattos e Brisola (1954).

4.5. Teste de Motilidade Larval

A avaliação do TML foi realizada de acordo com Cordeiro *et al.* (2010), com algumas modificações. As larvas foram recuperadas pelo método de Rugai, Mattos e Brisola (1954) após 72 horas de incubação em B.O.D. a 28°C em cultura de vermiculita. A padronização da quantidade de larvas a serem testadas seguiu a quantidade de aproximadamente 50 larvas para 50 µL da solução testada. Em microtubos tipo *ependorf*, foram adicionados 50 µL de suspensão de larvas com 50 µL da solução do óleo essencial de cada qt. (timol e linalol). As amostras foram incubadas a 28°C em B.O.D., e analisadas nos períodos de 24, 48 e 72 horas após o início do teste, ao microscópio óptico, para a contagem das larvas móveis e imóveis. Larvas imóveis foram observadas de 3 a 5 segundos para confirmação da mortalidade.

4.6. Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (SEM). A eficácia dos compostos no teste de inibição da motilidade larval e na proliferação intracelular parasitária foi avaliada por regressão não linear após transformação dos dados para base logarítmica, para estimar a concentração de inibição de 50% da atividade parasitária (IC50). Os testes estatísticos utilizados foram ANOVA *one-way* e pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni, com o software *GraphPad Prism*, versão 8.0 (*GraphPad Software, Inc.*, San Diego, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5. ARTIGO CIENTÍFICO

ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA *in vitro* DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Thymus vulgaris* (TOMILHO) CONTRA *Strongyloides venezuelensis*

Nicole C. Alves^a, Julia S. da Silva^a, Maryana C. Silva^a, João Batista Alves de Souza^a, Rosângela M. Rodrigues^{a*}

RESUMO

A estrogiloidíase, causada pelo nematódeo *Strongyloides stercoralis*, é uma doença negligenciada que afeta aproximadamente 613,9 milhões de pessoas, sobretudo em áreas tropicais e subtropicais, e apresenta risco elevado para indivíduos imunocomprometidos. Embora tratamentos com medicamentos como a ivermectina sejam eficazes, estes apresentam efeitos adversos e risco de resistência parasitária, demandando alternativas terapêuticas eficazes para o controle dessa infecção. Este estudo avaliou o potencial anti-helmíntico dos quimiotipos timol e linalol do óleo essencial de *Thymus vulgaris* contra *Strongyloides venezuelensis in vitro*. O teste de motilidade larval foi realizado com larvas L3 de *S. venezuelensis* em diferentes concentrações de timol (1,6 a 0,6 mg/mL) e linalol (60 a 2,5 mg/mL), comparando-se com a ivermectina (0,316 mg/mL) e controles negativos (água e PBS/DMSO 1%). Observou-se que o timol e o linalol apresentaram IC₅₀ estáveis ao longo do estudo, com médias de 1,26 mg/mL e 24,5 mg/mL, respectivamente. O timol (1,6 mg/mL) e o linalol (60 mg/mL) inibiram 100% da motilidade larval, diferindo estatisticamente dos controles negativos ($p < 0,0001$) e concentrações menores, e apresentando valores estatisticamente equivalentes aos da ivermectina. Entre os quimiotipos avaliados, o timol apresentou maior potência em concentrações menores, enquanto o linalol foi eficaz em doses mais altas. Esses resultados indicam que a combinação sinérgica entre timol e linalol pode ampliar a eficácia antiparasitária do óleo essencial de *T. vulgaris*. Além disso, os achados reforçam sua eficácia *in vitro* contra *S. venezuelensis* e destacam seu potencial como uma alternativa terapêutica promissora. No entanto, estudos adicionais são necessários para avaliar sua segurança, eficácia *in vivo* e aplicabilidade clínica de forma abrangente.

Palavras-chave: Estrogiloidíase; Planta medicinal; Tomilho-vulgar; Timol; Linalol; Anti-helmíntico; nematódeos.

1. Introdução

A estrongiloidíase é uma doença parasitária causada por nematódeos do gênero *Strongyloides*, com destaque para a espécie *Strongyloides stercoralis* (Barroso *et al.*, 2019). Prevalente em áreas tropicais e subtropicais com condições sanitárias deficientes (Czeresnia; Weiss, 2022), essa parasitose é considerada negligenciada (Krolewiecki; Nutman, 2019) e pode ser grave em pacientes imunocomprometidos, podendo levar a hiperinfecção e até ser fatal (Basile *et al.*, 2010; Nutman, 2017; Yeh *et al.*, 2023).

A transmissão ocorre pelo contato com solo contaminado, permitindo que as larvas infectem o hospedeiro ao atravessarem a pele e migrem até o trato gastrointestinal (Nutman, 2017). A estimativa é de que aproximadamente 613,9 milhões de pessoas estejam infectadas globalmente (Buonfrate *et al.*, 2020), especialmente em comunidades com pouca higiene e acesso à água potável (Puthiyakunnon *et al.*, 2014).

Existem inúmeros tratamentos convencionais para a estrongiloidíase, como a ivermectina e os benzimidazóis. A ivermectina é geralmente a escolha principal por sua alta eficácia e segurança, no entanto, não é indicada para crianças pequenas e pode causar efeitos adversos em doses elevadas, sem aumento na taxa de cura (Henriquez-Camacho *et al.*, 2016; Buonfrate *et al.*, 2019). Os benzimidazóis, grupo ao qual pertencem o albendazol e o tiabendazol, também são usados como alternativa: o tiabendazol oferece uma alta taxa de cura, mas frequentemente causa efeitos colaterais, enquanto o albendazol, embora bem tolerado, é menos eficaz (Bisoffi *et al.*, 2011; Cabral, 2015). Além dessas limitações, a disponibilidade desses fármacos pode ser limitada em alguns países, dificultando o tratamento em regiões de baixo desenvolvimento e acesso restrito a medicamentos. O uso indiscriminado de ivermectina na veterinária também levanta preocupações sobre a resistência ao fármaco, o que pode comprometer sua eficácia futura em humanos (Kaplan; Vidyashankar, 2012; Buonfrate *et al.*, 2019).

Diante dessas limitações, cresce o interesse em alternativas naturais, como o uso de plantas medicinais, que podem oferecer novas opções para o tratamento da estrongiloidíase (Bridi *et al.*, 2024). Entre as plantas promissoras, o *Thymus vulgaris* (tomilho) se destaca devido às suas propriedades antibacterianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e antiparasitárias (Khazdair *et al.*, 2021; Merlin & Cruz, 2021; Porto *et al.*, 2021; Boyko & Brygadyrenko, 2023). O tomilho apresenta diferentes quimiotipos – variações em seus componentes químicos predominantes – como timol e linalol, cujas proporções variam em resposta ao ambiente e à genética da planta

(Satyal *et al.*, 2016; Etri e Pluhàr, 2024). O quimiotipo (qt.) timol é conhecido por suas propriedades antimicrobianas e antiparasitárias potentes (André, 2015; Gallegos-Flores *et al.*, 2019), enquanto o qt. linalol é valorizado por suas propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (Camargo; Vasconcelos, 2014; Silva, 2015; Lima, 2018; Gallegos-Flores *et al.*, 2019). Apesar das propriedades conhecidas dos quimiotipos timol e linalol do óleo essencial de *T. vulgaris*, há uma falta de estudos que avaliem especificamente seu potencial no tratamento da estrongiloidíase.

Este estudo propõe-se a suprir essa lacuna ao investigar a eficácia dos quimiotipos timol e linalol do óleo essencial de *T. vulgaris* contra larvas filarioides de *Strongyloides venezuelensis*, um modelo de nematoide gastrointestinal. Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar a atividade anti-helmíntica do óleo essencial em diferentes concentrações de ambos os quimiotipos, visando identificar compostos com potencial terapêutico para o combate à estrongiloidíase humana.

2. Materiais e Métodos

2.1. Preparação das Amostras e Controles

Foram utilizados óleos essenciais de *T. vulgaris* (tomilho), dos quimiotipos timol e linalol, adquiridos comercialmente através do site da marca Terra-Flor Aromaterapia. O site é certificado como seguro pela *GoDaddy Verified & Secured*. Os óleos são puros, de origem francesa, obtidos por destilação a vapor da planta florida, e certificados pelo IBD como produtos naturais. Esses produtos estão regularizados pela ANVISA, sob o nº 25351.708007/2017-33 para o quimiotipo timol (lote 22267) e 25351.707989/2017-17 para o quimiotipo linalol (lote 22170). Além disso, os óleos são livres de transgênicos, conservantes, fragrâncias sintéticas, aditivos e solubilizantes, possuem cromatografia e laudo técnico e são veganos.

Inicialmente, para cada qt., foi preparada uma solução estoque: timol a 20 mg/mL e linalol a 200 mg/mL, ambas solubilizadas em Dimetilsulfóxido (DMSO) a 1%. Em seguida, foram realizadas diluições em tubos *ependorf* com solução salina tamponada com fosfato (PBS) 1X. As concentrações do timol foram 1,6, 1,4, 1,2, 1,0, 0,8 e 0,6 mg/mL; para o linalol, 60, 40, 20, 10, 5 e 2,5 mg/mL. As soluções foram armazenadas sob refrigeração no Laboratório de Parasitologia da UFJ até o uso.

Para o Teste de Motilidade Larval (TML), a ivermectina (IVM) foi utilizada como controle positivo na concentração de 0,316 mg/mL (Rebollo *et al.*, 2003). Água filtrada e PBS + DMSO a 1% serviram como controles negativos.

2.2. Parasitos

A linhagem de *S. venezuelensis* foi isolada de gerbilos (*Meriones unguiculatus*) e mantida na UFJ. As fezes obtidas dos gerbilos infectados foram utilizadas para a cultura em vermiculita, por 72 horas, em incubadora B.O.D. a 28°C, para obtenção das larvas filarioides (L3), que foram posteriormente recuperadas pelo método de Rugai, Mattos e Brisola (1954).

2.3. Teste de Motilidade Larval

A avaliação do TML foi realizada de acordo com Cordeiro *et al.* (2010), com algumas modificações. As larvas foram recuperadas pelo método de Rugai, Mattos e Brisola (1954) após 72 horas de incubação em B.O.D. a 28°C em cultura de vermiculita. A padronização da quantidade de larvas testadas seguiu a quantidade de aproximadamente 50 larvas para 50 µL da solução testada. Em microtubos tipo *ependorf*, foram adicionados 50 µL de suspensão de larvas com 50 µL da solução do óleo essencial de cada qt. (timol e linalol). As amostras foram incubadas a 28°C em B.O.D., e analisadas nos períodos de 24, 48 e 72 horas após o início do teste, ao microscópio óptico, para a contagem das larvas móveis e imóveis. Larvas imóveis foram observadas de 3 a 5 segundos para confirmação da mortalidade.

2.4. Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (SEM). A eficácia dos compostos no teste de inibição da motilidade larval e na proliferação intracelular parasitária foi avaliada por regressão não linear após transformação dos dados para base logarítmica, para estimar a concentração de inibição de 50% da atividade parasitária (IC50). Os testes estatísticos utilizados foram ANOVA *one-way* e pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni, com o

software *GraphPad Prism*, versão 8.0 (*GraphPad Software, Inc.*, San Diego, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3. Resultados

3.1 Avaliação do potencial de inibição da motilidade larval do óleo de *T. vulgaris* qt. timol contra *S. venezuelensis*

A análise da curva de dose-resposta do qt. timol do óleo de *T. vulgaris* mostrou que o IC50 permaneceu estável ao longo do tempo. No período de 24 horas, o IC50 foi de 1,26 mg/mL, em 48 horas, foi de 1,25 mg/mL e, em 72 horas, foi de 1,25 mg/mL, conforme demonstrado na Figura 1.

A eficácia do qt. timol do óleo de *T. vulgaris* na inibição da motilidade larval variou de acordo com a concentração utilizada. O timol demonstrou inibição completa (100%) em todos os períodos analisados para 1,6 mg/mL. Na concentração de 1,4 mg/mL, a inibição também foi elevada, com uma média de aproximadamente 94% ao longo dos tempos analisados. Concentrações menores, como 1,2 mg/mL e 1,0 mg/mL, mostraram uma redução acentuada na inibição, apresentando valores inferiores a 25% de inibição ao longo dos períodos. Nas concentrações mais baixas, como 0,8 mg/mL e 0,6 mg/mL, a eficácia foi ainda menor, com valores próximos aos dos controles negativos, conforme demonstrado na Tabela 1.

Observou-se que os controles negativos (PBS + DMSO 1% e água) apresentaram uma inibição baixa da motilidade larval ao longo dos tempos analisados, permanecendo consistentemente abaixo de 4%. Em contraste, o controle positivo (Ivermectina) mostrou alta eficácia, com inibição de 97,60, 99,08 e 98,39% nos períodos de 24, 48 e 72 horas, respectivamente (Tabela 1).

Ao avaliar estatisticamente todas as concentrações do óleo de *T. vulgaris*, qt. timol, verificou-se que houve diferença estatística significativa entre as concentrações maiores (1,6 e 1,4 mg/mL) e os controles negativos ($p < 0,0001$), segundo Figura 2, no entanto não foi observada diferença estatística significativa quando comparado com a ivermectina ($p > 0,05$). Em relação ao controle positivo Ivermectina e as concentrações do óleo de 1,2, 1,0, 0,8 e 0,6 mg/mL, verificou-se que houve diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) em todos os períodos analisados. Além disso, verificou-se que as concentrações de 1,6 e 1,4 mg/mL apresentaram

diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) em relação às concentrações menores de 1,2, 1,0, 0,8 e 0,6 mg/mL.

A análise das larvas filarioides de *S. venezuelensis* ao microscópio óptico evidencia o efeito dos diferentes tratamentos sobre sua motilidade (Figura 3). No controle positivo Ivermectina e nas concentrações mais altas do óleo essencial de *T. vulgaris* qt. timol (1,6 e 1,4 mg/mL), as larvas apresentaram-se imóveis e estiradas. Na concentração de 1,6 mg/mL ainda foram observadas alterações morfológicas significativas nas estruturas internas das larvas, efeito não observado com a ivermectina. Em contraste, na concentração intermediária de 1,2 mg/mL, nota-se uma combinação de larvas imóveis e móveis. Já nos controles negativos com PBS + DMSO 1% e água destilada, bem como nas concentrações menores do qt. timol (1,0, 0,8 e 0,6 mg/mL), as larvas mantêm-se móveis e sem sinais de alterações estruturais.

3.2. Avaliação do potencial de inibição da motilidade larval do óleo de *T. vulgaris* qt. linalol contra *S. venezuelensis*

A análise da curva de dose-resposta do óleo de *T. vulgaris* revelou uma leve variação no IC₅₀ do qt. linalol ao longo do tempo. No período de 24 horas, o IC₅₀ foi de 24,40 mg/mL, em 48 horas, foi de 24,65 mg/mL e, em 72 horas, aumentou para 25,55 mg/mL, conforme demonstrado na Figura 4.

Em relação à eficácia de inibição da motilidade larval (Tabela 2), o óleo de *T. vulgaris* qt. linalol mostrou 100% de inibição na concentração de 60 mg/mL em todos os períodos analisados. Na concentração de 40 mg/mL, a eficácia permaneceu elevada, com taxas de inibição próximas a 98% ao longo dos tempos. A partir de 20 mg/mL, houve uma queda significativa na inibição, que caiu para menos de 18% e continuou a diminuir em concentrações mais baixas, chegando a 0% em 72 horas para a concentração de 2,5 mg/mL.

Quanto aos controles negativos (PBS + DMSO 1% e água), observou-se que apresentaram um baixo percentual de inibição na motilidade larval em todos os tempos observados, permanecendo consistentemente abaixo de 6 %. Por outro lado, o controle positivo (Ivermectina) demonstrou eficácia de inibição de 96,48, 98,57 e 98,75% nos períodos de 24, 48 e 72 horas de incubação respectivamente, conforme demonstrado na Tabela 2.

Ao avaliar estatisticamente todas as concentrações do óleo de *T. vulgaris*, qt linalol,

verificou-se que houve diferença estatística significativa entre as concentrações maiores de 60 e 40 mg/mL e os controles negativos ($p < 0,0001$), segundo figura 5, no entanto não foi observada diferença estatística significativa quando comparado com a ivermectina ($p > 0,05$). Em relação ao controle positivo Ivermectina e as concentrações do óleo de 20, 10, 5 e 2,5 mg/mL, verificou-se que houve diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) em todos os períodos analisados. Além disso, verificou-se que as concentrações de 60 e 40 mg/mL apresentaram diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) em relação às concentrações menores de 20, 10, 5 e 2,5 mg/mL.

A análise das larvas ao microscópio óptico revela o efeito dos diferentes tratamentos sobre a motilidade de *S. venezuelensis* (Figura 6). No controle positivo Ivermectina, assim como nas concentrações mais elevadas do óleo essencial de *T. vulgaris* qt. linalol (60 e 40 mg/mL), as larvas apresentam-se imóveis e estiradas. Por outro lado, na concentração intermediária (20 mg/mL), observou-se uma coexistência de larvas imóveis e móveis, enquanto, nas concentrações mais baixas (10, 5 e 2,5 mg/mL), bem como nos controles negativos com PBS + DMSO 1% e água destilada, as larvas permanecem móveis. Não foram observadas alterações morfológicas em nenhuma concentração.

4. Discussão

A eficácia do óleo essencial de *T. vulgaris*, quimiotipos linalol e timol, contra a motilidade larval de *S. venezuelensis* mostrou resultados variados de acordo com a concentração e o qt. analisado. Na concentração de 60 mg/mL do qt. linalol, observou-se inibição completa (100%) em todos os tempos (24, 48 e 72 horas), refletindo a máxima eficácia do óleo nessa concentração. Esse efeito também foi observado na concentração de 1,6 mg/mL do qt. timol, que igualmente apresentou inibição total em todos os períodos.

Ao analisar concentrações intermediárias, como 40 mg/mL para o qt. linalol e 1,4 mg/mL para timol, a taxa de inibição ainda foi alta (cerca de 94-98% em todos os períodos), com uma ligeira queda em relação às concentrações máximas. Esses dados sugerem que o óleo essencial de *T. vulgaris* mantém uma eficácia significativa em concentrações elevadas, com queda gradual conforme a concentração diminui. Para ambos os quimiotipos, as concentrações mais altas - 60 e 40 mg/mL para o linalol e 1,6 e 1,4 mg/mL para o timol - demonstraram eficácia semelhante à do controle positivo (Ivermectina), sem apresentar diferenças estatisticamente significativas, confirmando a potência dessas concentrações elevadas.

Resultados semelhantes de inibição da motilidade larval foram observados em estudo realizado por Ferreira *et al.* (2016), no qual foi feita a avaliação do efeito do óleo essencial de *T. vulgaris* e do composto isolado timol contra larvas de terceiro estágio (L3) de *Haemonchus contortus*. O estudo também demonstrou um grande potencial larvicida, com inibição da motilidade larval superior a 97% para concentrações de óleo essencial de *T. vulgaris* entre 50 e 3,125 mg/mL e para timol entre 50 e 6,25 mg/mL. Esses achados reforçam o potencial do *T. vulgaris* como agente antiparasitário, especialmente em concentrações mais elevadas, indicando efeitos promissores para o controle de parasitos gastrointestinais.

No presente estudo, foi observada uma diferença considerável na eficácia dos dois quimiotipos. Enquanto o qt. linalol foi eficaz nas concentrações de 60 e 40 mg/mL, o timol alcançou o mesmo nível de inibição em concentrações menores, de 1,4 e 1,6 mg/mL, indicando uma potência significativamente superior do timol.

A observação das larvas ao microscópio óptico, como mostrado nas Figuras 3 e 6, reforça a superioridade do timol em relação ao linalol. Embora ambos os quimiotipos tenham sido eficazes em inibir a motilidade de *S. venezuelensis* nas concentrações mais altas, resultando em larvas imóveis e estiradas, o timol, na concentração de 1,6 mg/mL, destacou-se ao induzir alterações estruturais significativas nas larvas. Essas deformações incluíram a projeção de estruturas internas, como esôfago e intestino, para fora do corpo da larva, evidenciando danos celulares profundos e irreversíveis. Em contraste, o linalol, mesmo em concentrações elevadas, limitou-se à inibição da motilidade sem provocar alterações estruturais nas larvas. A capacidade do timol de induzir esses danos estruturais em concentrações relativamente baixas reforça sua eficácia e sugere um mecanismo de ação mais potente e eficiente.

Estudos anteriores confirmam a eficácia superior do timol em relação ao linalol. Bassolé *et al.* (2010) observaram uma atividade antimicrobiana mais potente do timol, sugerindo inclusive um efeito sinérgico entre os dois compostos, o que potencializa suas ações antimicrobianas. De forma consistente, Youssefi (2019) demonstrou que o timol apresentou um efeito anti-leishmanial significativo contra o parasito *Leishmania infantum*, enquanto o linalol foi ineficaz, destacando o timol como um possível agente antiparasitário de maior potencial.

A estrutura química do timol explica, em grande parte, essa superioridade. O anel aromático e o grupo hidroxila conferem ao timol uma maior capacidade de interação com membranas celulares, aumentando a permeabilidade e fluidez da membrana e interferindo no

transporte de íons, o que resulta na perda de compostos intracelulares e na morte celular (Lambert *et al.*, 2001; Ultee, Bennik e Moezelaar, 2002; Rodríguez-López, 2017). Além disso, o anel aromático confere ao timol estabilidade por ressonância, que aumenta sua atividade antimicrobiana. Em comparação, o linalol, sendo um álcool de cadeia aberta e sem anel aromático, é menos estável e mais suscetível à oxidação, o que limita sua capacidade de desestabilizar membranas celulares e de causar perda intracelular significativa (Rodríguez-López, 2017).

Outro aspecto relevante é a diferença de eficácia dos compostos entre organismos. Nosso estudo com o helminto *S. venezuelensis* exigiu concentrações consideravelmente mais altas em comparação a estudos com microrganismos mais simples, como bactérias. No estudo de Gallegos-Flores *et al.* (2019), por exemplo, a eficácia antimicrobiana dos compostos timol e linalol foi testada contra *Escherichia coli* e *Salmonella spp.*, mostrando que concentrações de apenas 0,75 mg/mL eram suficientes para inibir o crescimento bacteriano – embora o timol tenha se mostrado mais eficaz que o linalol. Essa diferença reflete a maior complexidade estrutural dos helmintos, que, por serem organismos multicelulares e eucariotos, possuem tecidos especializados e cutículas resistentes que atuam como barreiras físicas e bioquímicas (Page; Johnstone, 2007). Em contraste, bactérias são organismos unicelulares e estruturalmente simples (Nogueira; Filho, 2015), permitindo uma penetração mais fácil dos compostos e, portanto, exigindo doses menores para inibir seu crescimento. Dessa forma, a ação dos compostos contra helmintos é dificultada pela necessidade de ultrapassar essas barreiras estruturais mais complexas.

Em relação às concentrações mais baixas do óleo essencial de *T. vulgaris*, o qt. linalol (20, 10, 5 e 2,5 mg/mL) e o de timol (1,2, 1,0, 0,8 e 0,6 mg/mL) demonstraram eficácia significativamente inferior à da ivermectina ($p < 0,0001$) em todos os períodos analisados. Esses resultados indicam que sua eficácia depende fortemente da concentração aplicada. A análise dos valores de IC₅₀ reforça essa dose-dependência: o timol apresentou IC₅₀ estável ao longo dos períodos de 24, 48 e 72 horas (1,26 mg/mL, 1,25 mg/mL e 1,25 mg/mL, respectivamente), enquanto o linalol exibiu valores mais elevados (24,40 mg/mL, 24,65 mg/mL e 25,55 mg/mL), mas também estáveis, confirmando que ambos os quimiotipos dependem da dose, mas são independentes do tempo de exposição. Esse comportamento dose-dependente está de acordo com Castro (2018), que também observou uma correlação direta entre a concentração do óleo de *T.*

vulgaris e sua eficácia contra nematoides gastrintestinais. Além disso, os valores mais altos de IC50 observados para o linalol reforçam sua menor potência, destacando a superioridade do timol na inibição larvívica em concentrações mais baixas.

Os controles negativos, PBS + DMSO 1% e água, não apresentaram inibição significativa da motilidade larval em nenhum dos quimiotipos, em qualquer dos períodos analisados, confirmando que essas soluções não exercem efeito sobre as larvas. Em contraste, o controle positivo, ivermectina, exibiu uma alta eficácia na inibição da motilidade larval, com taxas de 97,60, 99,08 e 98,39% para o qt. timol e taxas de 96,48, 98,57 e 98,75% para o qt. linalol, nos períodos de 24, 48 e 72 horas, respectivamente, evidenciando sua potente ação antiparasitária.

O *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology* (WAAVP, 1995) define compostos anti-helmínticos como altamente eficazes quando conseguem inibir mais de 90% da atividade parasitária. Ambos os quimiotipos do óleo essencial de *T. vulgaris* — timol e linalol — atenderam a esses critérios nas concentrações mais altas contra a motilidade larval de *S. venezuelensis*. O timol destacou-se pela eficácia em concentrações menores, apresentando-se como uma opção provavelmente mais segura e econômica para o controle de infecções helmínticas. Adicionalmente, o linalol, mesmo sendo menos potente, mostrou-se eficaz em concentrações mais elevadas, abrindo a possibilidade de combinações entre os dois quimiotipos. Essa abordagem poderia explorar possíveis efeitos sinérgicos, ampliando as opções de tratamento antiparasitário e potencializando sua ação.

Dessa forma, os resultados obtidos indicam um potencial promissor para o óleo essencial de *T. vulgaris* no desenvolvimento de tratamentos contra a estrogiloidíase humana. Contudo, o estudo apresenta limitações importantes. Ele foi realizado exclusivamente *in vitro*, sem avaliações de toxicidade celular ou ensaios *in vivo*, limitando o entendimento de sua segurança e eficácia em organismos vivos. Além disso, é necessário investigar sua ação contra *S. stercoralis*, parasito de maior relevância clínica. Estudos futuros também devem incluir a caracterização e isolamento dos compostos bioativos do óleo, como o timol e o linalol, para melhor compreender os mecanismos de ação e ampliar as possibilidades terapêuticas, garantindo uma abordagem mais consistente e segura para o uso clínico.

REFERÊNCIAS

- André, W. P. P. (resultados não publicados). *Atividade anti-helmíntica do carvacrol, timol e seus derivados acetilados sobre nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes* (Dissertação de mestrado). Universidade Estadual do Ceará, Ceará, Brasil.
- Anschau, J., Peralta, K. M., Machado, L. T., Lazzari, M. B., Blumm, M., Buffon, M. P., & Minozzo, R. (2013). Estrongiloidíase: Artigo de Revisão. *Revista Conhecimento Online*, 1. <https://doi.org/10.25112/rco.v1i0.237>
- Barroso, M., Salvador, F., Sánchez-Montalvá, A., Bosch-Nicolau, P., & Molina, I. (2019). *Strongyloides stercoralis* infection: A systematic review of endemic cases in Spain. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(3), e0007230. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007230>
- Basile, A., Simzar, S., Bentow, J., Antelo, F., Shitabata, P., Peng, S.-K., & Craft, N. (2010). Disseminated *Strongyloides stercoralis*: hyperinfection during medical immunosuppression. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(5), 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.037>
- Bassolé, I. H. N., Lamien-Meda, A., Bayala, B., Tirogo, S., Franz, C., Novak, J., Nebié, R. C., & Dicko, M. H. (2010). Composition and antimicrobial activities of *Lippia multiflora* Moldenke, *Mentha x piperita* L. and *Ocimum basilicum* L. essential oils and their major monoterpene alcohols alone and in combination. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15(11), 7825–7839. <https://doi.org/10.3390/molecules15117825>
- Bisoffi, Z., Buonfrate, D., Angheben, A., Boscolo, M., Anselmi, M., Marocco, S., Monteiro, G., Gobbo, M., Bisoffi, G., & Gobbi, F. (2011). Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(7), e1254. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001254>
- Boyko, O., & Brygadyrenko, V. (2023). Survival of nematode larvae after treatment with eugenol, isoeugenol, thymol, and carvacrol. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 15(4), 25. <https://doi.org/10.31083/j.fbe1504025>
- Bridi, V., Machado, E. R., Dutra, K. A. M., Duarte, G. A. C., Moraes, D., Silva, N. M. H. da, & Rodrigues, R. M. (2024). Uso de plantas medicinais com enfoque no tratamento da estrongiloidíase: revisão narrativa. In *Ciências da saúde: bem-estar e qualidade de vida* 5 (p. 92–106). atena editora.
- Buonfrate, D., Bisanzio, D., Giorli, G., Odermatt, P., Fürst, T., Greenaway, C., French, M., Reithinger, R., Gobbi, F., Montresor, A., & Bisoffi, Z. (2020). The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Pathogens*, 9(6), 468. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060468>

- Buonfrate, D., Salas-Coronas, J., Muñoz, J., Maruri, B. T., Rodari, P., Castelli, F., Zammarchi, L., Bianchi, L., Gobbi, F., Cabezas-Fernández, T., Requena-Mendez, A., Godbole, G., Silva, R., Romero, M., Chiodini, P. L., & Bisoffi, Z. (2019). Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(11), 1181–1190. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30289-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30289-0)
- Cabral, A. C., *et al.* (resultados não publicados). *Estudo da estrongiloidíase intestinal em hospital universitário no Rio de Janeiro* (Tese de doutorado), Instituto Oswaldo Cruz, Programa de Doutorado em Medicina, Rio de Janeiro, Brasil.
- Camargo, S. B., & De Vasconcelos, D. F. S. A. (2015). Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpreno. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 13(3), 381. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v13i3.12949>
- Castro, L. M. (resultados não publicados). *Atividades in vitro dos óleos essenciais de Cuminum cyminum, Anethum graveolens e Thymus vulgaris sobre Haemonchus contortus* (Tese de doutorado), Universidade Federal de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Pelotas, RS, Brasil.
- Czeresnia, J. M., & Weiss, L. M. (2022). *Strongyloides stercoralis*. *Lung*, 200(2), 141–148. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00528-z>
- Etri, K., & Pluhár, Z. (2024). Exploring chemical variability in the essential oils of the thymus genus. *Plants*, 13(10), 1375. <https://doi.org/10.3390/plants13101375>
- Ferreira, L. E., Benincasa, B. I., Fachin, A. L., França, S. C., Contini, S. S. H. T., Chagas, A. C. S., & Beleboni, R. O. (2016). *Thymus vulgaris* L. essential oil and its main component thymol: Anthelmintic effects against *Haemonchus contortus* from sheep. *Veterinary Parasitology*, 228, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.08.011>
- Gallegos-Flores, P. (2019). Actividad antibacteriana de cinco compuestos terpenoides: carvacrol, limoneno, linalool, α -terpineno y timol. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 241–248.
- Henriquez-Camacho, C., Gotuzzo, E., Echevarria, J., White, A. C., Jr, Terashima, A., Samalvides, F., Pérez-Molina, J. A., & Plana, M. N. (2016). Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(1), CD007745. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007745.pub3>
- Kaplan, R. M., & Vidyashankar, A. N. (2012). An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.048>

- Khazdair, M. R., Gholamnezhad, Z., Rezaee, R., & Boskabady, M. H. (2021). Immuno-modulatory and anti-inflammatory effects of *Thymus vulgaris*, *Zataria multiflora*, and *Portulaca oleracea* and their constituents. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 1(100010), 100010. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2021.100010>
- Krolewiecki, A., & Nutman, T. B. (2019). Strongyloidiasis: A neglected tropical disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(1), 135–151. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.006>
- Lambert, R. J., Skandamis, P. N., Coote, P. J., & Nychas, G. J. (2001). A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *Journal of Applied Microbiology*, 91(3), 453–462. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01428.x>
- Lima, R. X. (resultados não publicados). *Atividade antimicrobiana de terpenos e antibióticos convencionais e suas associações frente Klebsiella pneumoniae produtoras de carbapenemase* (Dissertação de mestrado), Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Recife, Brasil.
- Luvira, V., Watthanakulpanich, D., & Pittisuttithum, P. (2014). Management of *Strongyloides stercoralis*: A puzzling parasite. *International Health*, 6(4), 273–281. <https://doi.org/10.1016/j.inhe.2014.07.013>
- Merlin, E., & Cruz, W. C. C. (2021). Teste da atividade antimicrobiana do óleo essencial do tomilho (*Thymus vulgaris*). v. 2, n. 1 páginas 8–8.
- Nogueira, A. V., & Silva Filho, G. N. (2015). Bactérias. In *Microbiologia* (1ª ed. revisada, pp. 23–48). Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil.
- Nutman, T. B. (2017). Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*, 144(3), 263–273. <https://doi.org/10.1017/s0031182016000834>
- Page, A. P., & Johnstone, I. L. (2007). The cuticle. *WormBook: The Online Review of C. Elegans Biology*, 1–15. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.138.1>
- Porto, M., Valadares, Y., Silva, C., Santos, R., & Gualberto, S. (2021). Avaliação do potencial antioxidante do óleo essencial de *Thymus vulgaris* L. (Lamiaceae). *Enciclopédia Biosfera*, 18(38). https://doi.org/10.18677/encibio_2021d8

- Puthiyakunnon, S., Boddu, S., Li, Y., Zhou, X., Wang, C., Li, J., & Chen, X. (2014). Strongyloidiasis--an insight into its global prevalence and management. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(8), e3018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003018>
- Rebollo, C. D. E., Taira, N., Ura, S., & Williams, J. C. (2003). Larvicidal effects of several chemicals on *Strongyloides* infective larvae. *Veterinary Parasitology*, 118(1–2), 165–168. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.08.009>
- Rodríguez López, M. I. (resultados não publicados). *Estudio de los parámetros fisicoquímicos de los complejos de timol, carvacrol y linalol en ciclodextrinas y evaluación del efecto de la complejación en su actividad antimicrobiana* (Tese de doutorado), Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, Espanha.
- Satyral, P., Murray, B. L., McFeeters, R. L., & Setzer, W. N. (2016). Essential oil characterization of *Thymus vulgaris* from various geographical locations. *Foods (Basel, Switzerland)*, 5(4), 70. <https://doi.org/10.3390/foods5040070>
- Silva, V. A. (resultados não publicados). *Atividades antimicrobiana, citotóxica e genotóxica do óleo essencial de Ocimum basilicum (Lamiaceae) e do linalol* (Tese de doutorado), Universidade Federal da Paraíba, PB, Brasil.
- Ultee, A., Bennik, M. H. J., & Moezelaar, R. (2002). The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(4), 1561–1568. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.4.1561-1568.2002>
- Yeh, M. Y., Aggarwal, S., Carrig, M., Azeem, A., Nguyen, A., Devries, S., Destache, C., Nguyen, T., & Velagapudi, M. (2023). *Strongyloides stercoralis* infection in humans: A narrative review of the most neglected parasitic disease. *Cureus*, 15(10), e46908. <https://doi.org/10.7759/cureus.46908>
- Youssefi, M. R., Moghaddas, E., Tabari, M. A., Moghadamnia, A. A., Hosseini, S. M., Farash, B. R. H., Ebrahimi, M. A., Mousavi, N. N., Fata, A., Maggi, F., Petrelli, R., Dall'Acqua, S., Benelli, G., & Sut, S. (2019). *In vitro* and *in vivo* effectiveness of carvacrol, thymol and linalool against *Leishmania infantum*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(11), 2072. <https://doi.org/10.3390/molecules24112072>

LEGENDAS DAS FIGURAS

RESUMO GRÁFICO - Resumo visual.

FIGURA 1 - Curva de dose resposta da taxa de inibição da motilidade larval das diferentes concentrações testadas do óleo de *T. vulgaris*, qt. timol, contra as larvas de *S. venezuelensis* após 24, 48 e 72 horas de incubação.

FIGURA 2 - Taxa de inibição da motilidade das larvas de *S. venezuelensis* apresentada em 24, 48 e 72 horas pelas concentrações testadas do óleo essencial de *T. vulgaris* qt. timol, em comparação aos controles (água e PBS+DMSO 1%) e controle positivo de Ivermectina. * $P < 0,05$; ** $P < 0,005$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

FIGURA 3 - Análise da motilidade larval de *S. venezuelensis* sob diferentes tratamentos. (A) Controle positivo: Ivermectina. (B) Controle negativo: PBS + DMSO 1%. (C) Óleo essencial de *T. vulgaris* qt. timol na concentração de 1,6 mg/mL. (D) Óleo essencial de *T. vulgaris* qt. timol na concentração de 0,6 mg/mL.

FIGURA 4 - Curva de dose resposta da taxa de inibição da motilidade larval das diferentes concentrações testadas do óleo de *T. vulgaris*, qt. linalol, contra as larvas de *S. venezuelensis* após 24, 48 e 72 horas de incubação.

FIGURA 5 - Taxa de inibição da motilidade das larvas de *S. venezuelensis* apresentada em 24, 48 e 72 horas pelas concentrações testadas do óleo essencial de *T. vulgaris* qt. linalol, em comparação aos controles (água e PBS+DMSO 1%) e controle positivo de Ivermectina. * $P < 0,05$; ** $P < 0,005$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

FIGURA 6 - Análise da motilidade larval de *S. venezuelensis* sob diferentes tratamentos. (A) Controle positivo: Ivermectina. (B) Controle negativo: PBS + DMSO 1%. (C) Óleo essencial de *T. vulgaris* qt. linalol na concentração de 60 mg/mL. (D) Óleo essencial de *T. vulgaris* qt. linalol na concentração de 2,5 mg/mL.

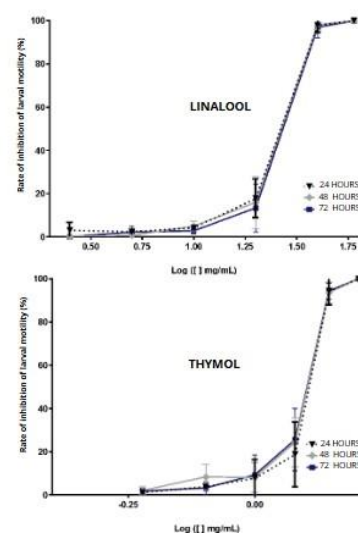
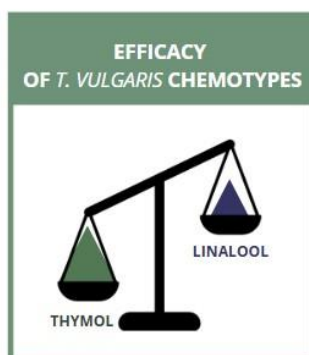
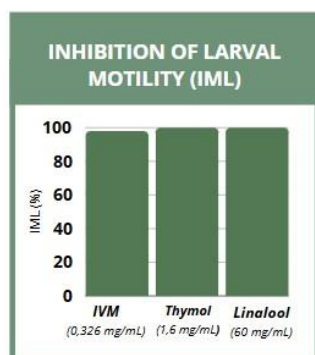
LEGENDAS DAS TABELAS

TABELA 1 - Percentual da eficiência de inibição da motilidade das larvas de *S. venezuelensis* representado por média das diferentes concentrações analisadas do óleo essencial de *T. vulgaris* qt. timol $\pm$ erro padrão da média após incubação por 24, 38 e 72 horas.

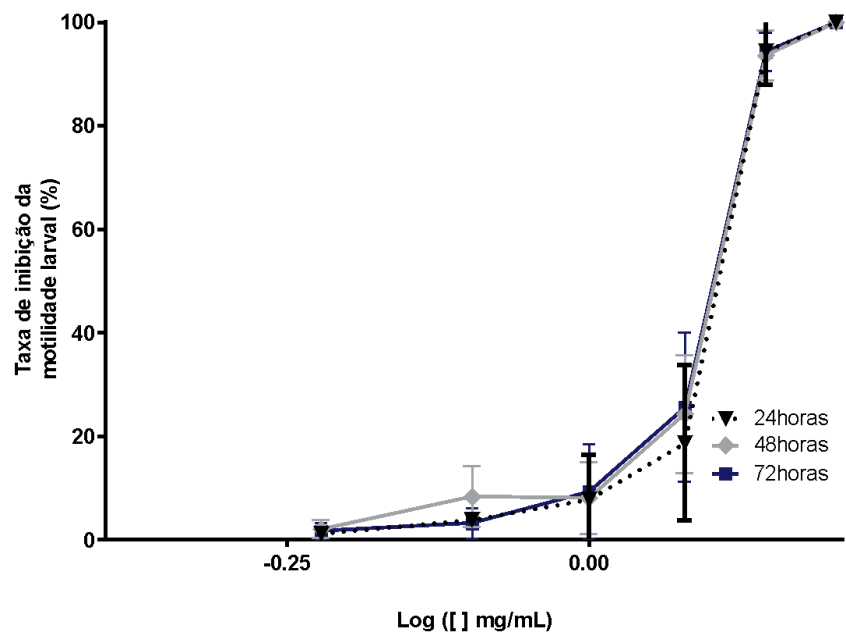
TABELA 2 - Percentual da eficiência de inibição da motilidade das larvas de *S. venezuelensis* representado por média das diferentes concentrações analisadas do óleo essencial de *T. vulgaris* qt. linalol $\pm$ erro padrão da média após incubação por 24, 38 e 72 horas.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Resumo Gráfico



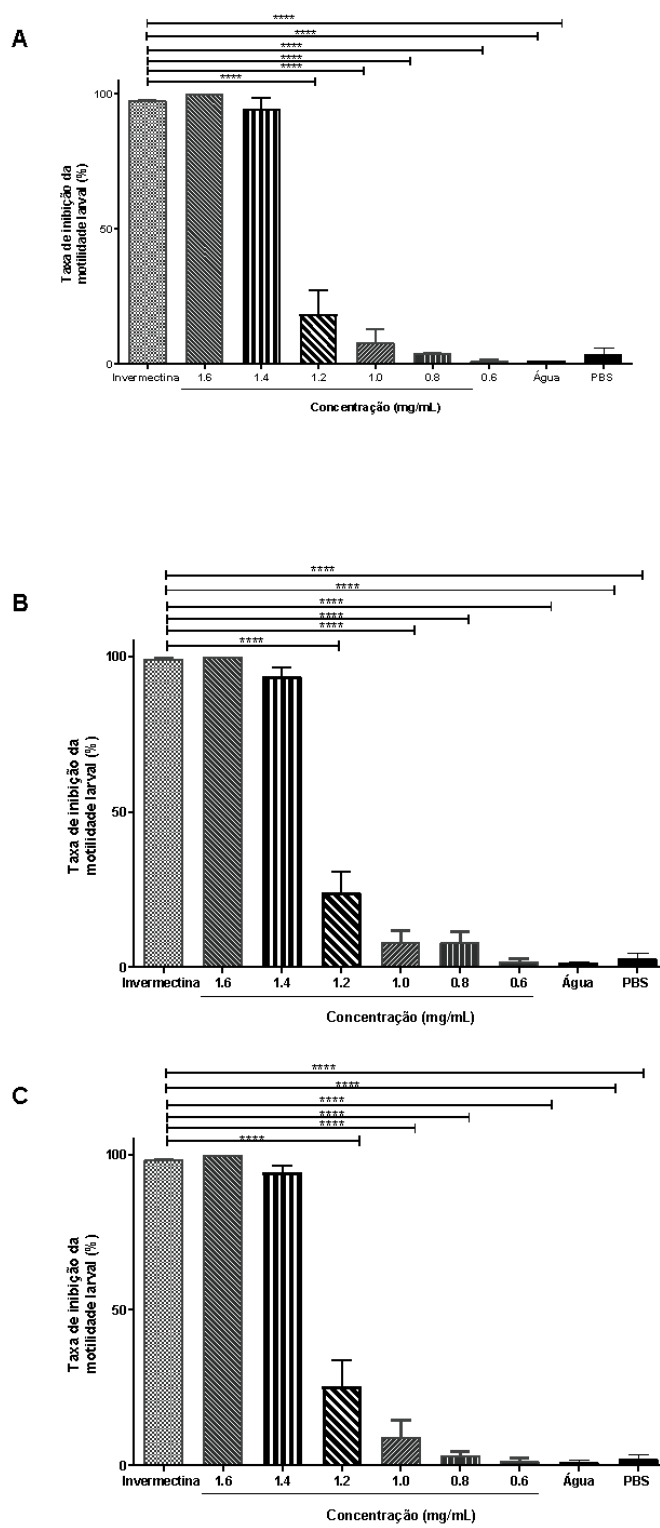
APÊNDICE B - Figura 1

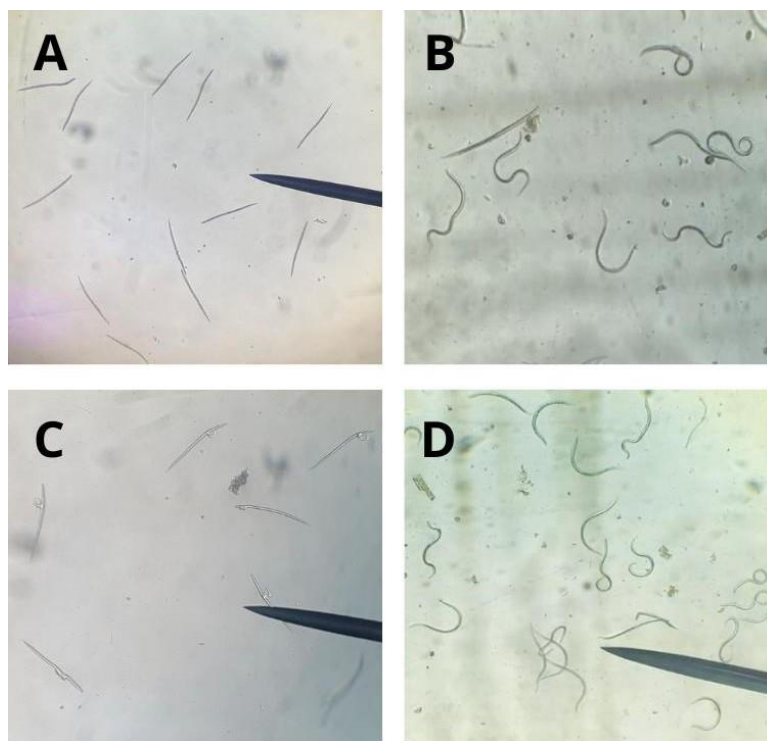


APÊNDICE C - Tabela 1

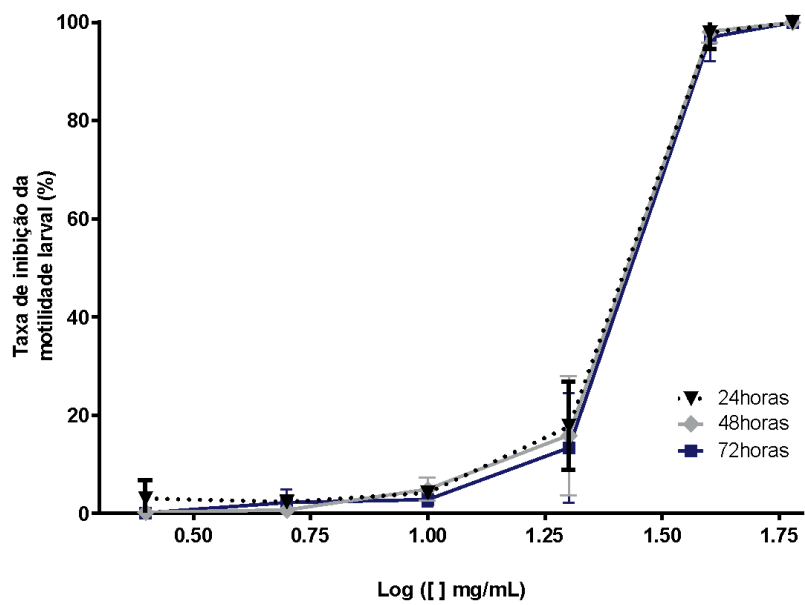
Concentrações (mg/mL)	24 horas Inibição da Motilidade Larval (%)	48 horas Inibição da Motilidade Larval (%)	72 horas Inibição da Motilidade Larval (%)
1,6	100±0	100±0	100±0
1,4	94,47±6,54	93,64±4,89	94,32±3,71
1,2	18,63±15,08	24,26±11,36	25,62±14,39
1	7,75±8,58	8,01±7,02	9,31±9,22
0,8	3,82±0,45	8,27±5,88	3,13±2,37
0,6	1,14±0,46	2,00±1,74	1,63±1,61
Água	1,23±0,41	1,68±0,45	1,50±0,83
PBS	3,51±4,19	3,09±3,16	2,36±2,37
IVM	97,60±0,35	99,08±0,80	98,39±0,21

APÊNDICE D - Figura 2



APÊNDICE E - Figura 3

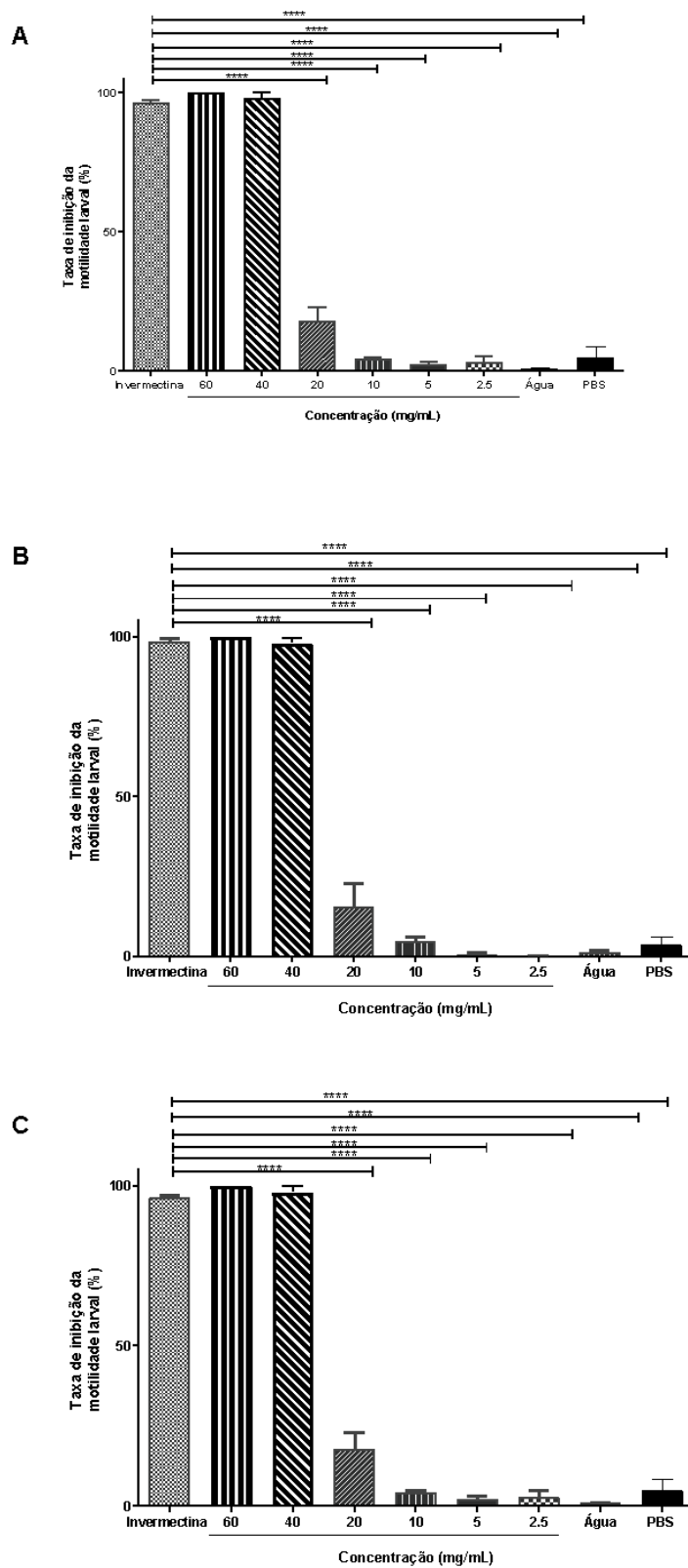
APÊNDICE F - Figura 4



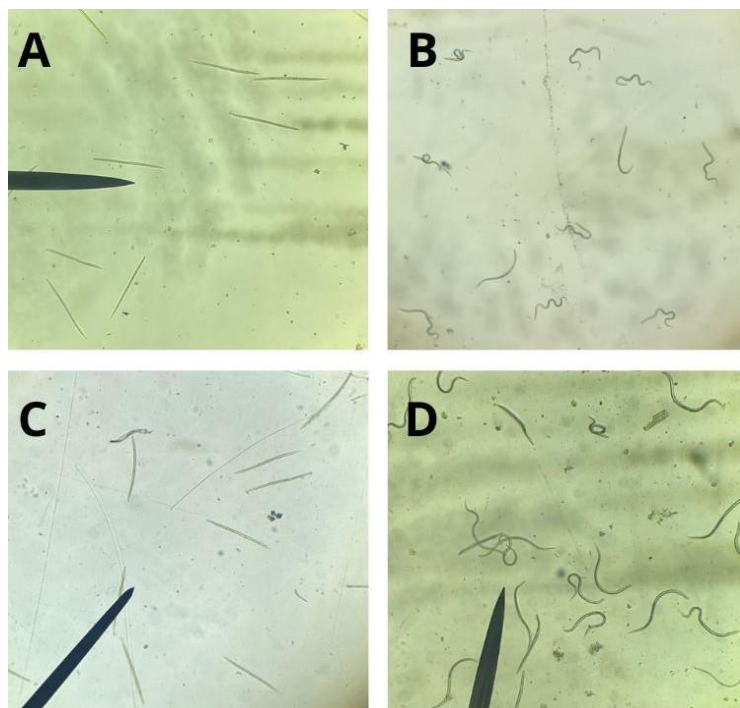
APÊNDICE G - Tabela 2

Concentrações (mg/mL)	24 horas Inibição da Motilidade Larval (%)	48 horas Inibição da Motilidade Larval (%)	72 horas Inibição da Motilidade Larval (%)
60	100±0	100±0	100±0
40	98,01± 3,45	98,12±2,18	96,90±4,79
20	17,73±9,02	15,79±12,18	13,30±11,24
10	4,19±1,32	4,89±2,39	2,78±1,44
5	2,36±1,44	0,67±1,15	2,18±2,71
2,5	3,01±3,69	0,21±0,37	0±0
Água	0,97±0,47	1,22±1,42	1,73±1,80
PBS	5,02±6,44	4,10±3,73	3,35±4,23
IVM	96,48±1,24	98,57±1,39	98,75±0,47

APÊNDICE H - Figura 5



APÊNDICE I - Figura 6



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O óleo essencial de *T. vulgaris*, especialmente o qt. timol, demonstrou alta eficácia *in vitro* contra larvas de *S. venezuelensis*, destacando-se como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de tratamentos contra a estrongiloidíase humana. O timol apresentou maior eficácia, inibindo a motilidade larval em concentrações significativamente menores, enquanto o linalol, embora menos potente, também se mostrou eficaz. Esses resultados sugerem que a combinação dos dois quimiotipos pode ser explorada em estudos futuros para potencializar o efeito antiparasitário.

Apesar dos resultados positivos, este estudo foi realizado apenas *in vitro* e focado em *S. venezuelensis*, sendo necessária a ampliação para ensaios *in vivo*, testes de toxicidade e análises de segurança em hospedeiros humanos. Além disso, investigações adicionais para isolar e caracterizar os compostos ativos são essenciais para validar a aplicabilidade terapêutica do óleo. A continuidade dessas pesquisas pode abrir caminho para abordagens terapêuticas naturais e seguras, oferecendo alternativas aos tratamentos convencionais.

REFERÊNCIAS

- AGILI, F. A. Chemical composition, antioxidant and antitumor activity of *Thymus vulgaris* L. essential oil. **Middle-East Journal of Scientific Research**, p. 1670–1676, 2014.
- ALEXANDRINO, G. L. **Encapsulação, caracterização físico-química e estudo teórico do fármaco tiabendazol em β -ciclodextrina**. 2011. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Departamento de Físico-Química, Campinas, SP.
- ALMEIDA, M. *et al.* Considerações gerais sobre os antihelmínticos. Em: **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 547–555.
- ALMEIDA, M. Z. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. Em: **Plantas Medicinais**. 3rd. ed. Salvador: EDUFBA, 2011. p. 34–66.
- ALMEIDA, R. R. **Mecanismos de ação dos monoterpenos aromáticos: timol e carvacrol**. 2015. Monografia (Bacharelado em Química) – Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei.
- ANDRÉ, W. P. P. *et al.* Anthelmintic effect of thymol and thymol acetate on sheep gastrointestinal nematodes and their toxicity in mice. **Revista brasileira de parasitologia veterinária [Brazilian journal of veterinary parasitology]**, v. 26, n. 3, p. 323–330, 2017.
- ANDRÉ, W. P. P. **Atividade anti-helmíntica do carvacrol, timol e seus derivados acetilados sobre nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes**. 2015. Dissertação (Mestrado em [área de concentração, se aplicável]) – Universidade Estadual do Ceará.
- ANURADHA, R. *et al.* Parasite antigen-specific regulation of Th1, Th2, and Th17 responses in *Strongyloides stercoralis* infection. **The journal of immunology**, v. 195, n. 5, p. 2241–2250, 2015.
- BARROSO, M. *et al.* *Strongyloides stercoralis* infection: A systematic review of endemic cases in Spain. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007230, 2019.
- BASILE, A. *et al.* Disseminated *Strongyloides stercoralis*: hyperinfection during medical immunosuppression. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 5, p. 896–902, 2010.
- BATISTÃO, M. B. **Metabolismo in vitro do albendazol em escala miligrama e purificação por cromatografia líquida de alta eficiência semipreparativa**. 2013. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) – Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, São Carlos.

- BEKNAZAROVA, M.; WHILEY, H.; ROSS, K. Strongyloidiasis: A disease of socioeconomic disadvantage. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 5, 2016.
- BELO, V. S. *et al.* Fatores associados à ocorrência de parasitoses intestinais em uma população de crianças e adolescentes. **Revista paulista de pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo**, v. 30, n. 2, p. 195–201, 2012.
- BETHONY, J. *et al.* Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. **Lancet**, v. 367, n. 9521, p. 1521–1532, 2006.
- BISOFFI, Z. *et al.* Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 7, p. e1254, 2011.
- BONNE-ANNÉE, S.; HESS, J. A.; ABRAHAM, D. Innate and adaptive immunity to the nematode *Strongyloides stercoralis* in a mouse model. **Immunologic research**, v. 51, n. 2–3, p. 205–214, 2011.
- BOSCOLO, M. *et al.* Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for strongyloidiasis as a tool for diagnosis and follow-up. **Clinical and vaccine immunology: CVI**, v. 14, n. 2, p. 129–133, 2007.
- BOYKO, O.; BRYGADYRENKO, V. Survival of nematode larvae after treatment with eugenol, isoeugenol, thymol, and carvacrol. **Frontiers in bioscience (Elite edition)**, v. 15, n. 4, p. 25, 2023.
- BRAGA, F. R. *et al.* Atividade predatória dos fungos nematófagos *Duddingtonia flagrans*, *Monacrosporium thaumasium* e *Artrobotrys robusta* sobre larvas infectantes de *Strongyloides stercoralis*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 5, p. 588–590, 2010.
- BRIDI, V. *et al.* Uso de plantas medicinais com enfoque no tratamento da estrogiloidíase: revisão narrativa. Em: **Ciências da saúde: bem-estar e qualidade de vida**. [s.l.] Atena Editora, 2024. p. 92–106.
- BUONFRATE, D. *et al.* Accuracy of five serologic tests for the follow up of *Strongyloides stercoralis* infection. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 2, p. e0003491, 2015.
- BUONFRATE, D. *et al.* Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, p. 1181–1190, 2019.
- BUONFRATE, D. *et al.* The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. **Pathogens**, v. 9, n. 6, p. 468, 2020.
- BURG, R. W. *et al.* Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 15, n. 3, p. 361–367, 1979.

CABRAL, A. C. *et al.* **Estudo da estrogiloidíase intestinal em hospital universitário no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 2015. 69 p. Tese (Doutorado em Medicina). Instituto Oswaldo Cruz.

CAMARGO, S. B.; DE VASCONCELOS, D. F. S. A. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpene. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 13, n. 3, p. 381, 2015.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 7, n.3, p. 97–106, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **CDC - DPDx**, 2019. Strongyloidiasis. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/strongyloidiasis/index.html>>. Acesso em: 2 maio. 2024.

CELESTINO, A. O. *et al.* Prevalence of intestinal parasitic infections in Brazil: a systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e00332021, 2021.

CHAN, F. L. Y.; KENNEDY, B.; NELSON, R. Fatal *Strongyloides* hyperinfection syndrome in an immunocompetent adult with review of the literature. **Internal medicine journal**, v. 48, n. 7, p. 872–875, 2018.

CHIUSO-MINICUCCI, F. *et al.* Recovery from *Strongyloides venezuelensis* infection in Lewis rats is associated with a strong Th2 response: *Strongyloides venezuelensis* infection is associated with a Th2 response. **Parasite immunology**, v. 32, n. 1, p. 74–78, 2010.

CONCHA, R.; HARRINGTON, W., Jr; ROGERS, A. I. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 39, n. 3, p. 203–211, 2005.

CORDEIRO, L. N. *et al.* Efeito *in vitro* do extrato etanólico das folhas do melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia* L.) sobre ovos e larvas de nematóides gastrintestinais de caprinos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 12, p. 421-426, 2010.

COSTA-CRUZ, J. M. *et al.* Cryo-microtome sections of coproculture larvae of *Strongyloides stercoralis* and *Strongyloides ratti* as antigen sources for the immunodiagnosis of human strongyloidiasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 39, n. 6, p. 313–317, 1997.

COSTA-CRUZ, J. M. *et al.* 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, 2003.

COSTA-CRUZ, J. M. *Strongyloides stercoralis*. In: NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 14.Ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2022. p. 275-284

COSTA, T. S. A. et al. Secondary Metabolites. In: **Chromatography and Its Applications**, 2012. DOI: 10.5772/35705.

CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted “wonder” drug continues to surprise and exceed expectations. **The Journal of antibiotics**, v. 70, n. 5, p. 495–505, 2017.

CZERESNIA, J. M.; WEISS, L. M. *Strongyloides stercoralis*. **Lung**, v. 200, n. 2, p. 141–148, 2022.

DA SILVA, E. B. et al. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*: uma abordagem à clínica e ao diagnóstico laboratorial. **Multi-Science Journal**, v. 2, n. 2, p. 9–15, 2019.

DAUQAN, E. M. A; ABDULLAH, A. Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb. **Journal of applied biology and biotechnology**, v. 5, n. 2, p. 017-022, 2017.

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.

DIAS, I. J. et al. Antifungal activity of linalool in cases of *Candida* spp. isolated from individuals with oral candidiasis. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 2, p. 368–374, 2018.

DORMAN, H. J. D. et al. Characterisation of the antioxidant properties of de-odourised aqueous extracts from selected Lamiaceae herbs. **Food chemistry**, v. 83, n. 2, p. 255–262, 2003.

ELLIOTT, D. E.; SUMMERS, R. W.; WEINSTOCK, J. V. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. **International journal for parasitology**, v. 37, n. 5, p. 457–464, 2007.

ESPY, M. J. et al. Real-time PCR in clinical microbiology: Applications for routine laboratory testing. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 3, p. 595–595, 2006.

ETRI, K.; PLUHÁR, Z. Exploring chemical variability in the essential oils of the thymus genus. **Plants**, v. 13, n. 10, p. 1375, 2024.

FARTHING, M. et al. World gastroenterology organisation global guidelines: Management of strongyloidiasis February 2018—compact version. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 54, n. 9, p. 747–757, 2020.

FERNANDES, A. et al. Evaluation of the immune response against *Strongyloides venezuelensis* in antigen-immunized or previously infected mice. **Parasite immunology**, v. 30, n. 3, p. 139–149, 2008.

FERREIRA, L. E. et al. *Thymus vulgaris* L. essential oil and its main component thymol: Anthelmintic effects against *Haemonchus contortus* from sheep. **Veterinary parasitology**, v. 228, p. 70–76, 2016.

- FIRST, E. T. *et al.* Estrongiloidíase em paciente imunossuprimido: um relato de caso. Strongyloidiasis in an immunosuppressed patient: a case report. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24139–24147, 2021.
- GADELHA, C. S. *et al.* Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 8, n. 5, p. 27, 2013.
- GALLEGOS FLORES, P. I. *et al.* Actividad antibacteriana de cinco compuestos terpenoides: carvacrol, limoneno, linalool, α -terpineno y timol. **Tropical and subtropical agroecosystems**, v. 22, n. 2, 2019.
- GALIOTO, A. M. *et al.* 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, 2006.
- GIUDICE, V. M.; CALIL, L. N.; SPALDING, S. M. Sars-CoV-2 and human strongyloidiasis. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 57, 2021.
- GONÇALVES, A. L. R. *et al.* A new faecal antigen detection system for *Strongyloides venezuelensis* diagnosis in immunosuppressed rats. *Experimental parasitology*, v. 125, n. 4, p. 338–341, 2010.
- GONZAGA, H. T. Reatividade de anticorpos a frações antigênicas de *Strongyloides venezuelensis* no diagnóstico diferencial da estrongiloidíase humana. Uberlândia, 2011. 92 p. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia.
- GONZÁLEZ-HORNA, P. J.; IGLESIAS-OSORES, S. A. Morfología de *Strongyloides stercoralis*. **Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo**, v. 10, n. 3, p. 169-170, 2017.
- GONZALES, W. H. R. Caracterização do excretoma/secretoma de *Strongyloides venezuelensis* e sua aplicação no imunodiagnóstico da estrongiloidíase humana. São Paulo, 2022. 114 p. Tese (Doutorado em Ciências). Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade de São Paulo.
- GRYSCHKEK, R. C. B.; SICILIANO, R. F.; DE PAULA, F. M. Estrongiloidíase. In: Focaccia, Tratado de Infectologia. 5. Ed. São Paulo: Editora Atheneu, v.2, p. 2039–2109, 2015.
- HENRIQUEZ-CAMACHO, C. *et al.* Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, 2016.
- HISTER, C. A. L.; *et al.* **Produção da fitomassa, análise fitoquímica e potencial citogenotóxico de tomilho (*Thymus vulgaris* L.).** 2021. Tese (Doutorado em Ciência) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2021.

HINO, A. *et al.* Karyotype and reproduction mode of the rodent parasite *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology**, v. 141, n. 13, p. 1736–1745, 2014.

HOSSEINZADEH, S. *et al.* The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of *Thymus vulgaris*. **International Journal of Clinical Medicine**, v. 6, p. 635–642, 2015.

IBIAPINA, W. Inserção da fitoterapia na atenção primária aos usuários do SUS. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, p. 60–70, 2014.

INÊS, E. J. *et al.* Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. **Acta tropica**, v. 120, n. 3, p. 206–210, 2011.

JAKIEMIŲ, E. A. R. *et al.* Estudo da composição e do rendimento do óleo essencial de tomilho (*Thymus vulgaris* L.). **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 3, p. 683–688, 2010.

JENKINS, S. J.; ALLEN, J. E. Similarity and diversity in macrophage activation by nematodes, trematodes, and cestodes. **Journal of biomedicine & biotechnology**, v. 2010, p. 262609, 2010.

JONGWUTIWES, S. *et al.* 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, 1999.

KAPLAN, R. M.; VIDYASHANKAR, A. N. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. **Veterinary parasitology**, v. 186, n. 1–2, p. 70–78, 2012.

KEISER, P. B.; NUTMAN, T. B. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. **Clinical microbiology reviews**, v. 17, n. 1, p. 208–217, 2004.

KHAZDAIR, M. R. *et al.* Immuno-modulatory and anti-inflammatory effects of *Thymus vulgaris*, *Zataria multiflora*, and *Portulaca oleracea* and their constituents. **Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine**, v. 1, n. 100010, p. 100010, 2021.

KOZUBSKY, L.; ARCHELLI, S. Consideraciones sobre la biología y el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*. **Acta bioquímica clínica latinoamericana**, v. 38, n. 3, p. 333–338, 2004.

KROLEWIECKI, A.; NUTMAN, T. B. Strongyloidiasis: A neglected tropical disease. **Infectious disease clinics of North America**, v. 33, n. 1, p. 135–151, 2019.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin - old drug, new tricks? **Trends in parasitology**, v. 33, n. 6, p. 463–472, 2017.

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

- LIMA, R. X. **Atividade antimicrobiana de terpenos e antibióticos convencionais e suas associações frente *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciência) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- LIU, M.; PANDA, S. K.; LUYTEN, W. Plant-based natural products for the discovery and development of novel anthelmintics against nematodes. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 426, 2020.
- LOBAYAN, S. I. *et al.* Resistencia a los antihelmínticos en bovinos del nordeste de Corrientes (Argentina). **Revista veterinária**, v. 28, n. 2, p. 138, 2017.
- LUNA, O. B. *et al.* Estrongiloidíase disseminada: diagnóstico e tratamento. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 19, n. 4, p. 463–468, 2007.
- LUVIRA, V. *et al.* *Strongyloides stercoralis*: A Neglected but Fatal Parasite. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 7, n. 10, p. 310, 2022.
- LUVIRA, V.; WATTHANAKULPANICH, D.; PITTISUTTITHUM, P. Management of *Strongyloides stercoralis*: a puzzling parasite. **International health**, v. 6, n. 4, p. 273–281, 2014.
- MACHADO, E. R. *et al.* *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, 2003.
- MAIA, T. M. C. *et al.* Estudo de um caso de Hiperinfestação por *Strongyloides Stercoralis*. **Revista brasileira em promoção da saúde**, p. 118–122, 2006.
- MAKKER, J. *et al.* Strongyloidiasis: a case with acute pancreatitis and a literature review. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 11, p. 3367–3375, 2015.
- MALPICA, L. *et al.* Regulatory T cells and IgE expression in duodenal mucosa of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type 1 co-infected patients. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 6, 2019.
- MANRIQUE-RODRÍGUEZ, S. *et al.* Ivermectina subcutânea en estrongiloidiasis diseminada: a propósito de la autorización de un medicamento veterinario para uso humano. **Medicina clínica**, v. 146, n. 8, p. 376–377, 2016.
- MARRA, N. M. Infecção experimental de ratos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Lewis por *Strongyloides venezuelensis*: dinâmica da infecção, uso de PCR para detecção do parasita e caracterização da resposta imune humoral. Botucatu - SP, 2009. 85 p. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista – UNESP.
- MARTINS, M. B. G.; PASTORI, A. P. Anatomia foliar com ênfase nos tricomas secretores e análise cromatográfica do óleo essencial de *Melissa officinalis* L.(Lamiaceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 6, n. 2, p. 77-82, 2004.

MARTÍNEZ LEYVA, L. *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la estrongiloidosis. *Revista Cubana de Medicina Militar*, v. 40, n. 2, p. 157-167, 2011.

MATOS, A. M. *et al.* Atividade antimicrobiana in vitro de uma combinação de óleos vegetais de caju e mamona e de óleos essenciais de cravo, eugenol, timol e vanilina contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas no rúmen de bovinos. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 8, e4210816900, 2021.

MEDINA, P. *et al.* Resistencia antihelmíntica en ovinos: una revisión de informes del sureste de México y alternativas disponibles para el control de nemátodos gastrointestinales. *Pastos y Forrajes*, v. 37, n. 3, p. 257-263, 2014.

MERLIN, E.; CRUZ, W. C. C. Teste da atividade antimicrobiana do óleo essencial do tomilho (*Thymus vulgaris*). *Revista Multidisciplinar De Educação e Meio Ambiente*, v. 2, n. 1, p. 8-8, 2021.

MILLER, T. W. *et al.* Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 15, n. 3, p. 368–371, 1979.

MOGHADDASSANI, H. *et al.* Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection by PCR detection of specific DNA in human stool samples. *Iranian journal of parasitology*, v. 6, n. 2, p. 23–30, 2011.

MOHAMMED, S. *et al.* Pulmonary Hyperinfection with *Strongyloides stercoralis* in an Immunocompetent Patient. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, v. 23, n. 10, p. 481–483, 2019.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

NAJAR, B. *et al.* Crop yield and essential oil composition of two *Thymus vulgaris* chemotypes along three years of organic cultivation in a hilly area of central Italy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 26, n. 16, p. 5109, 2021.

NEWBERRY, A. M. *et al.* *Strongyloides* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. *Chest*, v. 128, n. 5, p. 3681–3684, 2005.

NORTHERN, C. *et al.* Surface labelling of *Strongyloides ratti*: stage-specificity and cross-reactivity with *S. stercoralis*. *Clinical and experimental immunology*, v. 75, n. 3, p. 487–492, 1989.

NUTMAN, T. B. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*, v. 144, n. 3, p. 263–273, 2017.

OLIVEIRA, B. B. de. Métodos de diagnóstico para strongiloidíase humana: uma revisão literária. Rio Grande do Norte, 2019. 40 p. Dissertação (Graduação em Biomedicina). Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

DE OLIVEIRA-FILHO, A. Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose. *Research, Society and Development*, e414101018991–e414101018991, 2021.

OLSEN, A. *et al.* Strongyloidiasis--the most neglected of the neglected tropical diseases? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 10, p. 967–972, 2009.

PAIVA, J. H. H. G. L. *et al.* Strongiloidíase disseminada em paciente de transplante renal e pancreático: revisão de literatura baseado em caso clínico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e473101522845, 2021.

PAULA, F. M.; COSTA-CRUZ, J. M. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. **Parasitology**, v. 138, n. 11, p. 1331–1340, 2011.

PAULA, F. M. **Diagnóstico parasitológico e imunológico da strongiloidíase em crianças imunocompetentes e imunodeprimidas**. Uberlândia, 1999. 80 p. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas). Universidade Federal de Uberlândia.

PEIXOTO-NEVES, D. *et al.* Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta: Vasorelaxant effects of thymol and carvacrol. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 24, n. 3, p. 341–350, 2010.

PIRES, M. L.; DREYER, G. The importance of Strongyloides stercoralis revisited. **Revista do Hospital das Clinicas**, v. 48, n. 4. p. 175-182. 1993.

PORTE, A.; GODOY, R. L. D. E. O. Alecrim (*rosmarinus officinalis* l.): propriedades antimicrobiana e química do óleo essencial. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 19, n. 2, 2001.

PORTE, A.; GODOY, R. Chemical composition of *Thymus vulgaris* L. (Thyme) essential oil from the Rio de Janeiro state, Brazil. **Journal of the Serbian Chemical Society**, p. 307–310, 2008.

PORTO, M. *et al.* Avaliação do potencial antioxidante do óleo essencial de *thymus vulgaris* l. (Lamiaceae). **Enciclopédia Biosfera**, v. 18, n. 38, 2021.

PORTO, M. A. F. *et al.* Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-1 e a strongiloidíase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 641–649, 2002.

POTTERS, I. *et al.* A rare case of imported *Strongyloides fuelleborni* infection in a Belgian student. **Clinical infection in practice**, v. 7–8, n. 100031, p. 100031, 2020.

PRASANTH, R. V.; RAVI, V. K.; VARSHA, P. V. Review on *Thymus vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. **Med. Aromat. Plants**, v. 3, p. 1–3, 2014.

PUBCHEM. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin-Bla>>. Acesso em: 10 de nov. de 2024.

PUTHIYAKUNNON, S. *et al.* Strongyloidiasis-an insight into its global prevalence and management. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 8, p. e3018, 2014.

RANGEL, E. T. **Atividade antiprotozoária, antifúngica e citotóxica de extratos de plantas do bioma Cerrado, com ênfase em *Leishmania chagasi***. Brasília, 2010. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Universidade de Brasília.

RANG, H. P. *et al.* Fármacos anti-helmínticos. In: **Rang & Dale: farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

REBOLLO, C. D. E. *et al.* Larvicidal effects of several chemicals on *Strongyloides* infective larvae. **Veterinary parasitology**, v. 118, n. 1–2, p. 165–168, 2003.

REQUENA-MÉNDEZ, A. *et al.* The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 1, p. e2002, 2013.

REY, L. **Bases da parasitologia médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

RIBEIRO, L. H. L. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciência & saúde coletiva**, v. 24, n. 5, p.1733–1742, 2019.

RIGO, C. R. *et al.* Avaliação da resposta imune humoral frente a antígenos de *Strongyloides venezuelensis*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, p. 648–653, 2008.

RODRIGUES, A. C. *et al.* Aspectos botânicos, fitoquímicos e antimicrobianos de *Thymus vulgaris*: uma breve revisão de literatura. **Diversitas Journal**, v. 7, n. 4, p. 2605–2614, 2022.

RODRIGUES, R. M. *et al.* *Strongyloides ratti* antigenic components recognized by IgE antibodies in immunoblotting as an additional tool for improving the immunodiagnosis in human strongyloidiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 1, p. 89–93, 2004.

RODRIGUES, R. M. *et al.* 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, 2007.

RODRIGUES, V. F. Estrongiloidíase: Aspectos Gerais. In: Doenças Infecciosas e Parasitárias no Contexto Brasileiro. Campina Grande – PB – Brasil: Editora Amplla, v. 2, p. 206-218, 2021.

- ROSSI, C. L. *et al.* Avaliação de preparações antigênicas de *Strongyloides stercoralis* para o imunodiagnóstico da estrogiloidíase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 26, n. 2, p. 83–87, 1993.
- RUANO, A. L. *et al.* Treatment with nitric oxide donors diminishes hyperinfection by *Strongyloides venezuelensis* in mice treated with dexamethasone. **Acta tropica**, v. 152, p. 90–95, 2015.
- RUGAI, E.; MATTOS, T.; BRISOLA, A. P. Nova técnica para isolar larvas de nematoides das fezes - Modificação do Método de Baermann. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 14, n. 1, p. 5–8, 1954.
- SAMPAIO, P. J. O. Composição e bioatividade de óleos essenciais de *Thymus vulgaris*, *Thymus citriodorus* e *Thymus fragrantissimus*. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciência) – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal, 2019.
- SANTOS, A. L. L. S. *et al.* Estrogiloidíase. In: Parasitologia 1: Helmintos de interesse médico. Curitiba - PR: Appris, 2018. p. 81–92.
- SATYAL, P. *et al.* Essential oil characterization of *Thymus vulgaris* from various geographical locations. **Foods** (Basel, Switzerland), v. 5, n. 4, p. 70, 2016.
- SCHÄR, F. *et al.* *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 7, p. e2288, 2013.
- SCIENCE PHOTO LIBRARY. Disponível em:
<https://www.sciencephoto.com/media/1180404/view>. Acesso em: 01 nov. 2024.
- SENGTHONG, C. *et al.* Repeated ivermectin treatment induces ivermectin resistance in *Strongyloides ratti* by upregulating the expression of ATP-binding cassette transporter genes. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 105, n. 4, p. 1117–1123, 2021.
- SHARUN, K. *et al.* Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin. **Veterinary world**, v. 12, n. 8, p. 1204–1211, 2019.
- SIDDIQUI, A. A.; BERK, S. L. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 33, n. 7, p. 1040–1047, 2001.
- SILVA, C. V. DA *et al.* 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, 2005.
- SILVA, G. A. T. da. **Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de novos derivados do timol e carvacrol**. 2018. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – Área de concentração: Farmacoquímica) – Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, João Pessoa.

SILVA, J. N. B. *et al.* Tratamento farmacológico da estrogiloidíase em humanos: uma revisão integrativa. **Revista de Medicina**, v. 102, n. 5, 2023.

SILVA, L. P. *et al.* 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, 2003.

SILVA, V. A. **Atividades antimicrobiana, citotóxica e genotóxica do óleo essencial de *Ocimum basilicum* (Lamiaceae) e do linalol**. 2015. Tese (Doutorado em Ciência) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. Resultados não publicados.

SITTA, R. B. *et al.* Conventional PCR for molecular diagnosis of human strongyloidiasis. **Parasitology**, v. 141, n. 5, p. 716–721, 2014.

SOUSA, J. P. de *et al.* Estudo do potencial antifúngico e do mecanismo de ação do timol contra cepas de *Candida parapsilosis* resistentes ao fluconazol e a anfotericina B. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 3, p. 489, 2020.

SUDRÉ, A. P. *et al.* Diagnóstico da estrogiloidíase humana: importância e técnicas. **Revista de patologia tropical**, v. 35, n. 3, p. 173–184, 2006.

SULTANA, Y. *et al.* 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, 2013.

SUPUTTAMONGKOL, Y. *et al.* Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. **International journal of antimicrobial agents**, v. 31, n. 1, p. 46–49, 2008.

SUPUTTAMONGKOL, Y. *et al.* Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 5, p. e1044, 2011.

TAHERI, M. *et al.* Effect of zirconium dioxide nanoparticles as a mordant on properties of wool with thyme: Dyeing, flammability and antibacterial. **Oriental journal of chemistry**, v. 31, n. 1, p. 85–96, 2015.

TAVARES, S. *et al.* Estrogiloidíase Disseminada e Íleo Paralítico em doente com infecção VIH. **Arq Med**, v. 25, n. 2, p. 67–70, 2011.

THANCHOMNANG, T. *et al.* First molecular identification of *Strongyloides fuelleborni* in long-tailed macaques in Thailand and Lao People's Democratic Republic reveals considerable genetic diversity. **Journal of helminthology**, v. 93, n. 5, p. 608–615, 2019.

TINDALL, N. R.; WILSON, P. A. G. Criteria for a proof of migration routes of immature parasites inside hosts exemplified by studies of *Strongyloides ratti* in the rat. **Parasitology**, v. 96, n. 3, p. 551–563, 1988.

TOBAR, J. *et al.* Microscopic and molecular evaluation of *Strongyloides venezuelensis* in an experimental life cycle using Wistar rats. **Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud**, v. 41, n. Supl. 1, p. 35–46, 2021.

TURNER, S. A. *et al.* Parenteral administration of ivermectin in a patient with disseminated strongyloidiasis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 73, n. 5, p. 911–914, 2005.

VADLAMUDI, R. S.; CHI, D. S.; KRISHNASWAMY, G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clinical and Molecular Allergy*, v. 4, p. 1-13, 2006.

VELOSO, M. G. P.; PORTO, A. S.; MORAES, M. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*: relato de caso autopsiado. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 4, p. 413–415, 2008.

VERWEIJ, J. J. *et al.* 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, 2009.

VIEIRA, F. M.; LIMA, S. DE S.; BESSA, E. C. DE A. Morphology and biometry of eggs and larvae of *Strongyloides* sp. Grassi, 1879 (Rhabditoidea: Strongyloididae), a gastrointestinal parasite of *Hydrochaeris hydrochaeris* (Linnaeus, 1766) (Rodentia: Hydrochaeridae), in the municipality of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil. **Revista brasileira de parasitologia veterinária [Brazilian journal of veterinary parasitology]**, v. 15, n. 1, p. 7–12, 2006.

VILLAMIZAR, L. H. *et al.* Linalool, a *Piper aduncum* essential oil component, has selective activity against *Trypanosoma cruzi* trypomastigote forms at 4°C. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 2, p. 131–139, 2017.

VINEY, M.; KIKUCHI, T. *Strongyloides ratti* and *S. venezuelensis* – rodent models of *Strongyloides* infection. **Parasitology**, v. 144, n. 3, p. 285–294, 2017.

VINEY, M.; LOK, J. B. The biology of *Strongyloides* spp. **WormBook**, v. 16, n. 16, p. 1-7, 2015.

YANSOUNI, C. P. *et al.* Recent advances in clinical parasitology diagnostics. **Current infectious disease reports**, v. 16, n. 11, p. 434, 2014.

YEH, M. Y. *et al.* *Strongyloides stercoralis* infection in humans: A narrative review of the most neglected parasitic disease. **Cureus**, v. 15, n. 10, p. e46908, 2023.