Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

Priscila Botelho Palhas

**IgE para ácaros, barata e *Ascaris lumbricoides*: impacto na IgE total e implicações para
o desenvolvimento de alergia e asma**

Orientadora: Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda
Co-orientadora: Dra. Janaina Michelle Lima Melo

Ribeirão Preto
2018

Priscila Botelho Palhas

IgE para ácaros, barata e *Ascaris lumbricoides*: impacto na IgE total e implicações para o desenvolvimento de alergia e asma

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda

Co-orientadora: Dra. Janaina Michelle Lima Melo

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Palhas, Priscila Botelho

IgE para ácaros, barata e *Ascaris lumbricoides*: impacto na IgE total e implicações para o desenvolvimento de alergia e asma. Ribeirão Preto, 2018
51 p.: il.

Dissertação de Mestrado (Clínica Médica – opção: Investigação Clínica) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Arruda, L.K.P Co-orientadora: Melo, JML

1.IgE total 2.IgE específica 3.Ácaros 4. Barata 5. *Ascaris lumbricoides*

Trabalho realizado no Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, com auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Pesquisa - Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, Instituto de Investigação em Imunologia (CNPq- INCT-iii), subprojeto Alergia.

Nome: PALHAS, Priscila Botelho

Título: IgE para ácaros, barata e *Ascaris lumbricoides*: impacto na IgE total e implicações para o desenvolvimento de alergia e asma.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr(a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A Deus, por me guiar e proteger durante toda minha trajetória, por me conduzir perante os obstáculos e por todas as oportunidades que coloca em meu caminho.

À minha mãe Eliana, por ser tão guerreira e nunca desistir de lutar pelo meu melhor, por estar sempre ao meu lado, por acreditar e torcer por mim desde os meus primeiros passos.

Ao meu pai Fabio, por me desejar sucesso.

Às minhas irmãs Fabiane e Patrícia, por se orgulharem de mim e me desejarem sempre o melhor.

Às minhas avós e aos meus falecidos avôs, que tornaram minha infância mágica e seguem rezando por mim.

Às minhas tias, tio (falecido), primos, sobrinhos e sobrinha; pelo convívio, pela compreensão da ausência e por sermos essa “grande família”.

Ao Dinho, meu companheiro por tantos anos, pela cumplicidade, pelo cuidado e amor dedicados.

A todos os meus amigos, pela compreensão e perdão por minhas faltas, e por me mostrarem o melhor em mim.

Ao Lord, meu companheirinho travesso, temperamental e amado.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda, que com extrema sabedoria faz surgir o entendimento das coisas; que de maneira simples, mas com extenso conteúdo faz despertar a curiosidade, o raciocínio e incentiva a buscar cada vez mais e melhor. É exigente, perspicaz, buscando sempre a excelência em tudo que realiza. Ensinou-me, acima de tudo sobre humanidade no cuidado ao paciente, com a mensagem principal de sempre pesquisar alternativas e não desistir nem do mais difícil dos casos. Obrigada professora, por me dar a honra de ser sua aluna de residência e mestrado, pela paciência, dedicação e cuidado ao longo desses anos.

À Dra. Janaina Michelle Lima Melo, pela dedicação, atenção e apoio durante o processo de definição e orientação nesse mestrado; e que com admirável inteligência, paciência e competência, compartilhou seus conhecimentos durante minha residência, não só no campo da Alergia e Imunologia, mas sendo exemplo de doação ao paciente e à profissão.

Às Dras. Adriana Santos Moreno e Michelle Christiane Rodrigues Barbosa pela ajuda na realização dos experimentos no laboratório e contribuição na preparação dos dados.

Às Dras. Ana Carolina Alves Feliciano de Sousa Santos e Luana Benedetti de Queiroz pela ajuda na coleta dos dados.

À Prof. Dra. Valéria Soraya de Farias Sales e Dra. Carla Rodrigues, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pela colaboração na obtenção de soros de crianças de Natal, RN.

Ao Dr. Davi Casale Aragon pela realização das análises estatísticas.

Aos meus professores e amigos da residência por fazerem parte dessa minha trajetória e contribuírem para meu crescimento; em especial à Thais Nociti pela amizade e conselhos; e aos companheiros Daniel e Karine, que seguem comigo nessa jornada.

Aos pacientes e suas famílias, pela disponibilidade e colaboração na realização deste trabalho.

À FAPESP e CNPq pelo auxílio financeiro que permitiu a realização desse trabalho.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de concluir a residência em Alergia e Imunologia e pelo curso de mestrado.

“Neste mundo não existe verdade universal. Uma mesma verdade pode apresentar diferentes fisionomias. Tudo depende das decifrações feitas através de nossos prismas intelectuais, filosóficos, culturais e religiosos”.
(Dalai Lama)

RESUMO

PALHAS, Priscila Botelho. **IgE para ácaros, barata e *Ascaris lumbricoides*: impacto na IgE total e implicações para o desenvolvimento de alergia e asma.** 2018. 51 f. Dissertação de Mestrado em Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

A imunoglobulina E (IgE) tem papel central na patogênese das doenças alérgicas. É parte da resposta do tipo 2, e as citocinas IL-4 e IL-13 são essenciais para que haja produção deste isotipo de imunoglobulina. Produção de IgE é também induzida por parasitas intestinais, particularmente helmintos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a contribuição de IgE específica para ácaros, barata, gato, cachorro e para o parasita *Ascaris lumbricoides* sobre os níveis de IgE total entre crianças de áreas distintas no Brasil. Anticorpos IgE para ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*; barata *Blattella germanica*; gato; cachorro; e *A. lumbricoides* foram medidos usando o sistema ImmunoCAP, e comparados à IgE total no soro de 150 crianças de 3-6 anos de idade vivendo na cidade de Natal, endêmica para parasitoses intestinais, e de 54 crianças de 3-6 anos de idade com asma e/ou rinite, vivendo em Ribeirão Preto. Níveis de IgE total foram significativamente mais elevados em crianças de Natal quando comparados aqueles em crianças de Ribeirão Preto (média geométrica 630,9 kU/L, faixa 19,6-63.290 kU/L; e 398,1 kU/L, faixa 35,7-4.803 kU/L, respectivamente). Entre as 150 crianças de Natal, 52(34,6%) apresentaram IgE positiva para *D.pteronyssinus*; 70(46,6%) para *B.tropicalis*; 45(30%) para barata; 19(12,6%) para gato; 17(11,3%) para cachorro; e 125(83,3%) para *A.lumbricoides*. Entre as 54 crianças com asma e/ou rinite de Ribeirão Preto, 41(75,9%) apresentaram IgE positiva para *D.pteronyssinus*; 34(62,9%) para *B.tropicalis*; 22(40,7%) para barata; 11(20,3%) para gato; 12(22,2%) para cachorro. Embora estas crianças fossem negativas para parasitas à inclusão no estudo, 22(40,7%) tinham IgE para *A.lumbricoides*. Anticorpos IgE para *A. lumbricoides* foram mais elevados entre crianças de Natal, quando comparados a IgE para alérgenos inalantes ($p<0,01$). Níveis de IgE para *D. pteronyssinus* entre crianças de Ribeirão Preto foram mais altos que IgE para outros inalantes e *A.lumbricoides* ($p<0,01$). Em Natal, a porcentagem de IgE para *A. lumbricoides* em relação à IgE total foi maior em comparação a IgE para *D.pteronyssinus* e *B.germanica* (mediana 0,41%; 0,08%; e 0,04% respectivamente, $p<0,01$). Em Ribeirão Preto, a porcentagem de IgE para *D.pteronyssinus* e para *B.tropicalis* em relação à IgE total foi maior

em comparação a IgE para *A.lumbricoides* e barata (mediana 9,8%; 0,6%; 0,3%; e 0,2%, respectivamente, $p<0,05$). Regressão linear revelou que a associação mais forte foi para IgE para *A.lumbricoides* com IgE total em Natal ($R^2=0,56$; $p<0,01$); associação significativa foi também observada para IgE para ácaros com IgE total em Ribeirão Preto ($R^2=0,35$; $p<0,01$ para *D.pteronysinus*; $R^2=0,33$; $p<0,01$ para *B.tropicalis*, respectivamente). Nossos resultados demonstraram que anticorpos IgE para ácaros contribuem fortemente para a IgE total entre crianças com asma e/ou rinite, vivendo em uma área de baixa taxa de infecções parasitárias em nosso meio. Por outro lado, entre crianças vivendo em uma área em que parasitas são encontrados em abundância, infecções parasitárias induzem uma forte resposta IgE policlonal, e anticorpos IgE específicos para parasita, além de ácaros, barata, gato e cachorro representam uma modesta proporção da IgE total. A especificidade desta IgE, e os efeitos a longo prazo desta resposta cedo na vida, permanecem desconhecidos.

Palavras-chave: IgE total. IgE específica. Ácaros. Barata. *Ascaris lumbricoides*.

ABSTRACT

Palhas, Priscila Botelho. **IgE to mites, cockroach and *Ascaris lumbricoides*: impact on total IgE and implications for the development of allergy and asthma**. 2018. 51 f. Masters Dissertation - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Immunoglobulin E (IgE) plays a central role in the pathogenesis of allergic diseases. It is part of the type 2 response, and the cytokines IL-4 and IL-13 are essential for the production of this immunoglobulin isotype. IgE production is also induced by intestinal parasites, particularly helminths. The aim of the present study was to evaluate the contribution of specific IgE to mites, cockroach, cat, dog and parasite *Ascaris lumbricoides* on total IgE levels among children living in different areas in Brazil. IgE antibodies to mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*; cockroach *Blattella germanica*; cat; dog; and *A. lumbricoides* were measured using the ImmunoCAP system and compared to total serum IgE of 150 children 3-6 year-old living in the city of Natal, endemic for intestinal parasites, and 54 children 3-6 years of age with asthma and /or rhinitis, living in Ribeirão Preto. Total IgE levels were significantly higher in children from Natal as compared to those among children in Ribeirão Preto (geometric mean 630,9 kU/L, range 19,6-63.290 kU/L; e 398,1 kU/L, range 35,7-4.803 kU/L, respectively). Among the 150 children from Natal, 52(34.6%) presented IgE positive to *D.pteronyssinus*; 70(46.6%) to *B. tropicalis*; 45(30%) to cockroach; 19 (12.6%) to cat; 17(11.3%) to dog; and 125(83.3%) to *A. lumbricoides*. Among the 54 children with asthma and /or rhinitis from Ribeirão Preto, 41(75.9%) had IgE positive to *D.pteronyssinus*; 34(62.9%) to *B.tropicalis*; 22(40.7%) to cockroach; 11(20.3%) to cat; 12(22.2%) to dog. Although these children were negative for parasites at inclusion in the study, 22(40.7%) had IgE to *A.lumbricoides*. IgE antibodies to *A.lumbricoides* were higher among children from Natal, as compared to IgE to inhalant allergens ($p<0.01$). IgE levels to *D.pteronyssinus* among children living in Ribeirão Preto were higher than IgE to other inhalants and *A.lumbricoides* ($p<0.01$). In Natal, the percentage of IgE to *A.lumbricoides* in relation to total IgE was higher in comparison to IgE to *D.pteronyssinus* e *B.germanica* (median 0.41%, 0.08%, and 0.04% respectively, $p<0.01$). In Ribeirão Preto, the percentage of IgE to *D.pteronyssinus* and to *B.tropicalis* in relation to total IgE was higher in comparison to IgE to *A.lumbricoides* and cockroach (median 9.8%, 0.6%, 0.3%, and 0.2%, respectively, $p <0.05$). Linear regression analysis revealed that the strongest association was for IgE to *A.lumbricoides* with total IgE in Natal ($R^2=0.56$, $p<0.01$); significant

association was also observed for IgE to mites with total IgE in Ribeirão Preto ($R^2=0.35$, $p<0.01$ for *D. pteronyssinus*, $R^2=0.33$, $p<0.01$ for *B.tropicalis*, respectively). Our results demonstrated that IgE antibodies to mites contribute strongly to total IgE among children with asthma and /or rhinitis, living in an area of low parasite infection rates in our country. On the contrary, among children living in an area where parasites are found in abundance, parasitic infections induce a strong polyclonal IgE response, and IgE antibodies specific for parasite, and also for mites, cockroaches, cat and dog represent a modest proportion of total IgE. The specificity of these IgE antibodies and the implications of this response occurring early in life remain unknown.

Key words: Total IgE, specific IgE, mites, cockroach, *Ascaris lumbricoides*

LISTA DE ABREVIATURAS

ALE – Ambulatório de Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Asc – *Ascaris lumbricoides*

Bg - *Blattella germanica*

Bt - *Blomia tropicalis*

Dpt - *Dermatophagoides pteronyssinus*

FcεRI – Receptor de alta afinidade para IgE

IgE – Imunoglobulina E

ISAAC – *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (Estudo Internacional sobre Asma e Alergias na Infância)

kU/L – Quilo unidades por litro

OMS - Organização Mundial de Saúde

SPT – *Skin Prick Test*) – Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata

Treg – Células T reguladoras

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 IMPORTÂNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS	16
1.2 TEORIA DA HIGIENE.....	17
1.3 EVOLUÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À PREVALÊNCIA DE ASMA	18
1.4 IMUNOREGULAÇÃO POR PARASITAS E SEU PAPEL NO HOSPEDEIRO	20
1.5 IgE E MASTÓCITOS: PAPEL NA IMUNIDADE PARASITÁRIA	23
2 JUSTIFICATIVA	25
3 OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	26
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	26
4 SUJEITOS E MÉTODOS.....	27
4.1 TIPO DE ESTUDO	27
4.2 SUJEITOS	27
4.3 AQUISIÇÃO DE DADOS	27
4.3.1 Amostras de soros de crianças de Natal.....	27
4.3.2 Amostras de soros de pacientes de Ribeirão Preto.....	28
4.3.3 Armazenamento dos soros	28
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS INDIVÍDUOS NOS ESTUDOS PRÉVIOS DO GRUPO	28
4.5 DOSAGEM DE IgE TOTAL E DE ANTICORPOS IgE ESPECÍFICOS	29
4.6 PESQUISA DE PARASITAS INTESTINAIS EM AMOSTRAS DE FEZES	29
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5 RESULTADOS	31
5.1 NÍVEIS DE IGE TOTAL EM SORO DE CRIANÇAS VIVENDO EM NATAL E EM RIBEIRÃO PRETO	31
5.2 PERFIL DE REATIVIDADE IgE A ALÉRGENOS INALANTES E A <i>ASCARIS LUMBRICOIDES</i>	31
5.3 ANTICORPOS IgE EM RELAÇÃO À IgE TOTAL.....	34
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 IMPORTÂNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS

A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado progressivamente nas últimas décadas. Dentre elas, a asma e a rinite se destacam em prevalência global e incidência de atendimento em serviços de emergência, com prejuízos econômicos diretos e indiretos. Estima-se que, atualmente, 30% da população mundial tenha alguma doença alérgica, e pelo menos 300 milhões de indivíduos tenham asma no mundo (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA), 2017), com mortalidade anual de 250.000 (PAWANKAR, 2014). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é esperado que este número aumente para 400 milhões em 2025 (ARRUDA; MELO, 2015). O risco individual para doenças alérgicas é reflexo de uma complexa interação entre predisposição genética e exposições ambientais ao longo da vida (BURBANK et al., 2017). Exposições ambientais que tem sido associadas a redução do risco de alergia incluem residência em área rural, exposição a animais e infecções por parasitas (MAIZELS, 2016; VON MUTIUS, 2016).

A prevalência de sintomas de asma em crianças apresenta variações consideráveis mundialmente. Na América Latina, a prevalência de asma atual (sibilância nos últimos 12 meses) em crianças e adolescentes é alta e em ascensão (CHONG NETO et al., 2012). A prevalência média de sintomas de asma em crianças de 13 a 14 anos na Costa Rica (22,5%), Peru (22,8%), Brasil (21,3%) e Paraguai (20,2%) mostrou-se comparável à prevalência encontrada em regiões afluentes do mundo, incluindo Nova Zelândia (28%), Reino Unido (27,1%) e Estados Unidos (22,6%) (PEARCE et al., 2007). Já os resultados do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (Estudo EISL), que incluiu 30.000 lactentes, mostraram que embora a maior parte dos fatores de risco de sibilância sejam comuns na América Latina e Europa, a prevalência de sibilos recorrentes na faixa etária de 12 a 15 meses foi menor e a sibilância foi menos grave nos centros europeus do que na América Latina. O chiado afeta 1,6 em cada 10 bebês durante o primeiro ano de vida na América Latina, e apresenta ampla variabilidade em prevalência e gravidade, com elevada proporção de episódios frequentes e graves (57%), necessitando de atendimento em emergência (73%) e internações por chiado (29,7%), sugerindo que existe um maior risco para a doença em áreas em desenvolvimento. (GARCIA-MARCOS et al., 2010; MALLOL et al., 2010, 2016).

No Brasil, dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* ISAAC fase III realizado em crianças e adolescentes em 19 cidades em diferentes partes do país, revelaram prevalência de sintomas de asma atual variando de 11,8% a 31,2%. Alta prevalência foi encontrada tanto em cidades localizadas em áreas pobres do país quanto naquelas localizadas em regiões mais afluentes, sem diferenças significantes em relação a indicadores socioeconômicos ou parâmetros geográficos (CHONG NETO et al., 2012).

1.2 TEORIA DA HIGIENE

Uma grande proporção de crianças latino-americanas vive em condições de pobreza e baixa higiene, desafiando o conceito da “Teoria da higiene” (CHONG NETO et al., 2012; COOPER; RODRIGUES; BARRETO, 2012). De acordo com esta teoria, uma exposição ambiental rural ou pré-higiênica promoveria uma microbiota bacteriana mais abundante e diversificada, contribuindo para uma resposta imunológica tolerogênica, ao contrário de uma exposição urbana ou pós-higiênica, com microbiota mais restrita, que direcionaria o equilíbrio imunológico para uma resposta inflamatória (ARRUDA; MELO, 2015).

Helminths infectam mais de um sétimo da população mundial, aproximadamente 1,5 bilhões de pessoas no mundo (PULENDRAN; ARTIS, 2012; REINA ORTIZ et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Dentre eles, o geohelminto *Ascaris lumbricoides* afeta aproximadamente 25% da população mundial (HOTEZ et al., 2014). Um número desproporcional de pessoas infectadas são crianças desfavorecidas que vivem em áreas de baixas condições socioeconômicas na América Latina, África e Ásia. Infecções por helmintos levam a uma forte resposta imune do tipo 2, caracterizada por produção de IL-4 e IL-5, direcionando para um aumento nos níveis séricos de IgE total e eosinofilia. Nas áreas endêmicas parasitárias, os níveis de IgE total provavelmente refletem a carga de infecções helmínticas múltiplas, e tem-se demonstrado queda em mais de 30% com o tratamento, embora não retornem a níveis normais ou encontrados em indivíduos de países industrializados (COOPER et al., 2008a; LEVIN; LE SOUËF; MOTALA, 2008). Blackwell e cols. analisaram os padrões etários da produção de IgE total em duas populações indígenas na América do Sul e compararam com os indivíduos americanos que participaram do *National Health and Nutrition Examination Survey* NHANES 2005-2006 (BLACKWELL et al., 2011). As três populações apresentaram perfis semelhantes de IgE relacionados com a idade, caracterizados por um rápido aumento antes dos cinco anos, um pico no período juvenil e um declínio na idade adulta. No entanto, os níveis de IgE total atingiram o pico em idades mais precoces nas populações mais

infectadas. O desencadeamento precoce da produção de IgE como parte da resposta imune de tipo 2 induzida por infecções helmínticas pode ter consequências no desenvolvimento de alergia e asma (BLACKWELL et al., 2011).

Atualmente, a diminuição da infecção parasitária devido a redução da pobreza extrema, melhorias sanitárias (água potável, clorada e descarte de fezes) e ampla disponibilidade de drogas anti-helmínticas, paralelamente ao aumento global das doenças alérgicas, vêm sugerindo uma associação causal entre essas patologias. Estudos clínicos e epidemiológicos em seres humanos e dados de modelos animais geraram uma grande base de conhecimento sobre a complexidade da inter-relação entre infecção parasitária e alergia, com provas de ligações causais (CRUZ et al., 2017; SANTIAGO et al., 2011; SANTOS et al., 2008). Um estudo ecológico incluindo 5565 municípios brasileiros demonstrou que as taxas de hospitalização por asma foram menores em áreas endêmicas para *Schistosoma mansoni* e geohelmintos (PONTE et al., 2014), representando tal associação.

Apesar dos helmintos induzirem forte resposta imune do tipo 2, essas infecções poderiam suprimir alergia através da indução de resposta regulatória, necessária para a sobrevivência do parasita no hospedeiro e estabelecimento de infecção crônica. Por outro lado, muitos helmintos podem causar inflamação do tipo alérgica, com sintomas clássicos de alergia. De uma perspectiva evolutiva, indivíduos com uma resposta imune eficaz contra helmintos poderiam ser mais suscetíveis a alergia (CRUZ et al., 2017). Entretanto, se parasitas protegem para alergia ou promovem doenças alérgicas ainda é assunto controverso.

1.3 EVOLUÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À PREVALÊNCIA DE ASMA

Nas últimas décadas, o aumento na prevalência de doenças alérgicas incluindo asma tem ocorrido muito rapidamente para ser associado apenas a alterações no genoma, sendo mais provável que as mudanças nos fatores ambientais, em alguns casos, acompanhados por mudanças epigenéticas, sejam responsáveis por tal ascensão (BURBANK et al., 2017). Em decorrência da modernização e avanços do conhecimento médico, o cenário atual engloba: redução da exposição microbiana no início da vida, aumento das taxas de imunização e uso de antibióticos, melhorias sanitárias (BURBANK et al., 2017); mudanças para o estilo de vida urbanizado, com aumento na sensibilização a alérgenos do interior do domicílio, alterações na dieta/obesidade, períodos prolongados de respiração superficial, decorrentes da diminuição da atividade física e tempo despendido à frente da televisão, computadores e jogos (PLATTS-MILLS, 2015). Aumento da prevalência de asma em crianças foi observado a partir da década

de 60, e nos anos 90 aumentou claramente para números epidêmicos em todos os países que adotaram um estilo de vida com maior permanência no interior do domicílio (PLATTS-MILLS, 2015).

Dentre os fatores de risco para alergia e asma já conhecidos, permanecem em destaque o uso de antibióticos e paracetamol. Entretanto é uma associação controversa, pois segundo alguns estudos, é provável que as infecções respiratórias virais sejam fatores de confusão importantes (MALLOL et al., 2016). Infecções respiratórias virais, especialmente por vírus respiratório sincicial e rinovírus humano, no início da vida; exposição à poluição do ar, ao tabaco, especialmente durante a gestação, com bebês apresentando diminuição nas células T regulatórias (Treg), poderiam aumentar o risco de sensibilização alérgica no primeiro ano de vida (HINZ et al., 2012). Mais recentemente, características da microbiota intestinal com alterações particularmente na infância, principalmente pelo uso de antibióticos, tem sido correlacionadas com ocorrência de doenças alérgicas, esclerose múltipla e doenças inflamatórias intestinais em humanos. Postula-se que os diversos metabólitos produzidos pela microbiota intestinal possam interagir com nosso sistema imune provocando tais alterações.

Fatores protetores incluem aleitamento materno (MALLOL et al., 2016); parto vaginal, tendo sido demonstradas diferenças no microbioma intestinal de bebês e crianças que nasceram de parto normal versus parto cesáreo, que sugerem que o padrão de colonização precoce é fator ambiental importante para saúde e doença (ARRUDA; MELO, 2015); exposição no início da vida a fontes ricas e diversificadas de populações microbianas, com estudos em modelos animais que mostram que a composição da microbiota intestinal modula a velocidade e o padrão de desenvolvimento do sistema imune, e que a introdução de bactérias ou coleções de bactérias pode reduzir a susceptibilidade a sensibilização alérgica, inflamação, e a infecções respiratórias virais (LYNCH; BOUSHEY, 2016); dieta rica em fibras, em que concentrações aumentadas de ácidos graxos de cadeia curta, os SCFA, produzidos pelos micróbios através da fermentação de carboidratos, tem sido vinculada a atenuação da inflamação alérgica das vias aéreas induzida por ácaros da poeira doméstica (TROMPETTE et al., 2014), assim como ativação de células Tregs e aumento de IL-10 por estes compostos (ARRUDA; MELO, 2015).

Em regiões da África, Índia e América do Sul, há ainda hoje muitas comunidades pré-higiene, onde suprimentos de água são contaminados com esgoto não tratado, infecções por helmintos são comuns, e crianças andam descalças. Nestes locais, crianças e adultos geralmente tem níveis séricos de IgE total aumentados e baixos títulos de anticorpos IgE para ácaros e outros alérgenos e, se testados, muitas vezes possuem anticorpos IgE contra antígenos relacionados a parasitas, como as espécies de *Ascaris*; crianças não apresentam formas graves de chiado, e não

necessitam de tratamento contínuo. Por outro lado, em sociedades pós-higiene, os níveis de IgE total são mais baixos, apresentam anticorpos IgE para alérgenos inalantes comuns, geralmente em altos títulos, associados a rinite e asma, sendo esta frequentemente grave nas crianças, necessitando de tratamento regular (PERZANOWSKI et al., 2002; PLATTS-MILLS, 2015).

1.4 IMUNOREGULAÇÃO POR PARASITAS E SEU PAPEL NO HOSPEDEIRO

Infecções por helmintos induzem uma resposta imune intensa, resultando na eliminação de parasitas ou diminuição do seu número, ao mesmo tempo que causam inflamação potencialmente prejudicial. No entanto, a coevolução de hospedeiros e parasitas ao longo de milênios permitiu que ambos sobrevivessem através do desenvolvimento de mecanismos que atenuassem a resposta inflamatória do hospedeiro ao parasita ou até permitissem que o parasita escapasse da resposta imune do hospedeiro, resultando em infecções muitas vezes assintomáticas por longos períodos (COOPER, 2009; MAIZELS; MCSORLEY, 2016; ROOK, 2010). Neste cenário, indivíduos infectados podem exibir um estado de hiporresponsividade imune considerada uma forma de tolerância imunológica.

Evidências para essas alterações imunológicas incluem recuperação de resposta alérgeno-específica após tratamento com drogas anti-helmínticas, sugerindo que foram ativamente inibidas pela presença do parasita; e células T de indivíduos assintomáticos parasitados por helmintos com perfil de citocinas favorecendo IL-4 sobre IL-17 e INF- γ , e com maiores níveis de IL-10 e TGF- β , em contraste com pacientes sintomáticos para a parasitose, os quais apresentam respostas Th1 e Th17 com inflamação dos tecidos infectados (MAIZELS; MCSORLEY, 2016). De forma consistente, os mecanismos implicados na tolerância imunológica induzida por parasitas incluem a ativação de células T reguladoras (Treg), células B reguladoras (Breg), e modulação ou reprogramação de células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) (ROOK, 2010).

Metanálises de estudos observacionais mostraram diferenças em efeitos sobre os sintomas de asma para diferentes parasitas. Em geral, um aumento do risco e até mesmo da gravidade da asma tem sido associado a infecção por *A. lumbricoides*, enquanto que a redução de resposta nos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*Skin Prick Test* SPT) tem sido associada com *T. trichiura* e ancilostomíase. Entretanto, alguns estudos não demonstraram associação (ALCÂNTARA-NEVES et al., 2014). Outros estudos observacionais mostraram um risco reduzido para asma ou apresentação leve da asma em infecções por ancilóstomos, assim como

uma relação inversa na resposta ao SPT (AHUMADA et al., 2015). Para Cruz e cols. as evidências sugerem que a infecção por *A. lumbricoides* e particularmente a presença de IgE específica para *Ascaris* estão associadas a um risco aumentado de sintomas de asma em áreas endêmicas, e que as infecções por geohelmintos podem reduzir a prevalência de respostas SPT positivas, mas não IgE específica a aeroalérgenos (CRUZ et al., 2017).

Estudos transversais analisando infecção por *Schistosoma mansoni* mostraram associação inversa com reatividade em SPT a aeroalérgenos comuns, na maioria dos casos (FEARY; BRITTON; LEONARDI-BEE, 2011). Em relação a presença de chiado ou asma, um estudo na Uganda não encontrou associação, mas no Brasil, Medeiros e cols. demonstraram que infecção por *S. mansoni* foi associada com formas mais leves de asma (MEDEIROS et al., 2003). Em modelos experimentais, as infecções por helmintos sistêmicos (por exemplo, *Schistosoma spp*) foram associadas a uma diminuição da prevalência de SPT, a formas mais leve de asma e proteção contra hiperreatividade das vias aéreas (ALCÂNTARA-NEVES et al., 2014; SMITS et al., 2016). Embora infecções por *Ascaris*, assim como a maioria dos estudos transversais com geohelmintos, possam ser inversamente associadas com atopia, inferida por reatividade a alérgenos em SPT, elas são frequentemente associadas com chiado, sugerindo que tais infecções não atenuam as doenças alérgicas, dentre elas, a asma. (CRUZ et al., 2017; FEARY; BRITTON; LEONARDI-BEE, 2011).

Além das associações com reatividade em testes alérgicos, chiado ou formas leves de asma, infecções por helmintos têm sido associadas a supressão da resposta imune a vacinas; a outros agentes patogênicos como os causadores de malária e tuberculose, incluindo resposta deficiente à vacina BCG (BABU; NUTMAN, 2016); atenuação de doenças inflamatórias intestinais como doença de Crohn e colite ulcerativa, ou doenças autoimunes incluindo esclerose múltipla, artrite reumatoide e diabetes tipo I (ZAISS et al., 2015). Para explicar essas relações, Alcântara-Neves e cols. propõem um estado ativado de células Treg, por reatividade cruzada entre antígenos de helmintos e auto-antígenos (ALCÂNTARA-NEVES et al., 2014). Estudos epidemiológicos já associaram a maior prevalência de doenças autoimunes com a diminuição de infecções parasitárias (ALCÂNTARA-NEVES et al., 2014), e estudos clínicos demonstraram reativação ou piora da doença autoimune com o tratamento antiparasitário, associado à diminuição da expressão de IL-10 e TGF- β (CORREALE; FAREZ, 2011). Além disso, durante a parasitose, a ativação de macrófagos pela via alternativa e o aumento das células Treg podem suprimir respostas imunes tumorais (VAN DER BURG et al., 2016).

Ainda há muito o que compreender sobre a interação parasita-microbioma do ambiente externo, capaz de modular a resposta imune não só intestinal, mas também pulmonar e cutânea no início

da vida, e a identificação de mecanismos envolvidos nessa imunoregulação é alvo de pesquisas e possíveis tratamentos futuros. Esse equilíbrio poderia contrabalançar a tendência do paciente asmático de montar uma resposta inflamatória a alérgenos e a vírus respiratórios através de vários mecanismos, particularmente envolvendo a imunidade inata. Portanto, micróbios e/ou seus compostos e metabólitos, assim como suas interações com parasitas, poderiam ser a chave para a proteção contra asma, que tem sido observada em ambientes ricos em exposições microbianas, particularmente entre crianças europeias que crescem em comunidades rurais (VON MUTIUS, 2016).

Em resumo, há evidências limitadas de que infecções por geohelmintos protegem contra sintomas alérgicos e asma. Alguns estudos demonstram prevalência reduzida, outros risco aumentado e outros sem associação. Os efeitos das exposições no início da vida a infecções por parasitas no desenvolvimento de alergia na infância, seja através de infecções maternas ou infantis, ainda não foram completamente estudados. Cooper e cols. não encontraram efeitos protetores contra o desenvolvimento de eczema e chiado na primeira infância em filhos de mães infectadas com geohelmintos durante a gravidez, embora tenha tido uma diminuição da reatividade a SPT em um subgrupo. Além disso, houve um discreto aumento do risco de chiado associado a infecção por *A. lumbricoides* enquanto que infecções por *T. trichiura* e ancilostomíase não foram associadas a eczema, sibilância ou positividade da resposta SPT a qualquer alérgeno (COOPER et al., 2016).

Existe a hipótese de que as infecções precoces e crônicas tendem a induzir proteção, enquanto que as de baixa carga e esporádicas estariam associadas ao aumento das reações alérgicas (WAMMES et al., 2014). Dessa maneira, diferenças entre populações de parasitas, carga parasitária, ciclo de vida do parasita, local de infestação, cronicidade da infecção e diferenças etárias dos pacientes incluídos nos diversos estudos podem contribuir para resultados muitas vezes discrepantes (CRUZ et al., 2017; SANTIAGO; NUTMAN, 2016). Desta forma, estratégias para explorar esses efeitos potencialmente imunoreguladores em intervenções voltadas para prevenir ou tratar doenças alérgicas como a asma, tem sido testadas, incluindo a indução de infecção por certos parasitas, a ingestão de ovos de parasitas e o uso de moléculas de parasitas (SMITS et al., 2016).

1.5 IgE E MASTÓCITOS: PAPEL NA IMUNIDADE PARASITÁRIA

A imunoglobulina E (IgE) é produzida através da troca de classe pelos linfócitos B para o isotipo IgE, sob ação das interleucinas IL-4 e IL-13. Sua meia-vida na pele é de aproximadamente 16 a 20 dias. Essa imunoglobulina está presente na superfície de mastócitos teciduais, basófilos circulantes, células dendríticas (DCs) e células de Langerhans ligada ao receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) através da porção Fc desta imunoglobulina. Embora em menor proporção, devido à baixa densidade e à menor afinidade, a IgE também está ligada através do receptor de baixa afinidade FcεRII, à superfície de células B, monócitos, células de Langerhans, células dendríticas e eosinófilos (LAWRENCE et al., 2017). Seu principal papel está na patogênese de doenças alérgicas e na proteção contra infecções parasitárias. Nestas condições, pode haver elevação dos níveis de IgE específicas ou não específicas a alérgenos ou a antígenos parasitários (MUKAI et al., 2016).

A exposição a alérgenos ou parasitas poderia aumentar os níveis de IgE total diretamente através do aumento de anticorpos IgE específicos, ou indiretamente por estimular a produção de IgE não específica policlonal (ALCÂNTARA-NEVES et al., 2014; ERWIN et al., 2007). Erwin e cols. formularam a hipótese de que IgE policlonal para diferentes alérgenos poderia influenciar não só a quantidade de IgE total, mas também poderia induzir uma resposta inflamatória alérgica, incluindo em vias aéreas, atuando na prevalência de chiado em uma comunidade.

Um dos principais gatilhos para a ativação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios é a ligação de antígenos a anticorpos IgE presentes na membrana de mastócitos, ligada a receptores de alta afinidade para IgE, FcεRI. Tal ligação ativa o mastócito causando degranulação com liberação de mediadores químicos biologicamente potentes pré-formados, seguido síntese *de novo* de mediadores derivados de lípidos, além de citocinas e quimiocinas (MUKAI et al., 2016).

Os mastócitos e seus derivados podem modular as interações parasita-hospedeiro, com consequentes efeitos favoráveis ou desfavoráveis ao parasita (MUKAI et al., 2016). Foi demonstrado que proteases derivadas de mastócitos como a β-triptase e também proteases produzidas por helmintos durante a infecção podem se ligar e destruir moléculas de IgE, em experimentos *ex vivo* e *in vitro*, entretanto *in vivo* a IgE parece se associar a proteínas plasmáticas como a α-1 antitripsina, protegendo-se desta degradação (LAWRENCE et al., 2017).

Na maioria dos estudos realizados em países afluentes, pacientes com asma apresentam níveis de IgE total mais elevados do que os controles e pacientes com rinite alérgica. Além disso, uma forte associação entre episódios agudos de asma e elevação da IgE total foi relatada em crianças e adultos, indicando que níveis mais elevados de IgE estão associados ao aumento da prevalência e da gravidade da asma (ERWIN et al., 2007, 2009; STEVENS et al., 2011). Estudos realizados em unidades de emergência em crianças e adultos que se apresentaram com asma mostraram forte associação com elevados títulos de anticorpos IgE específicos (ERWIN et al., 2007). Nos países em desenvolvimento, onde as populações são altamente expostas a alérgenos e parasitas, as interações entre a produção de IgE total e específica e suas consequências no desenvolvimento da asma são amplamente desconhecidas. O presente estudo tem como objetivo investigar a contribuição de IgE específica para alérgenos inalantes de ácaros, baratas, gato, e cachorro, e para o parasita *Ascaris lumbricoides* para níveis séricos de IgE total em dois grupos de crianças brasileiras.

2 JUSTIFICATIVA

Estudos atuais têm analisado a associação entre infecção parasitária e doenças alérgicas, podendo contribuir para identificação de mecanismos e moléculas de helmintos candidatos a novas terapêuticas. Dessa maneira, avaliar e estudar o perfil de contribuição do parasita *Ascaris lumbricoides* e de alérgenos inalantes na composição da IgE total, e suas possíveis correlações com doenças alérgicas e asma em duas populações distintas, pode corroborar com tais estudos e no futuro contribuir positivamente para melhores desfechos no tratamento e manejo de pacientes com asma.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar a contribuição de anticorpos IgE ao parasita *Ascaris lumbricoides* e para alérgenos inalantes, nos níveis séricos de IgE total em dois grupos de crianças brasileiras: um grupo de crianças que vivem em uma área endêmica para parasitoses (Natal, Nordeste do Brasil) e um grupo de crianças com asma e/ou rinite vivendo em uma cidade onde as taxas de infecções parasitárias são baixas (Ribeirão Preto, Sudeste do Brasil).

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar o perfil de anticorpos IgE nos dois painéis de soros de grupos regionais distintos.

4 SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo analítico observacional descritivo.

4.2 SUJEITOS

Os sujeitos incluíram 150 crianças que frequentavam uma creche na cidade de Natal, Nordeste do Brasil; e 54 crianças selecionadas dentre aquelas atendidas no Ambulatório de Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

4.3 AQUISIÇÃO DE DADOS

A aquisição de dados para o presente estudo foi realizada em amostras de soros previamente coletadas de participantes de estudos realizados por pesquisadores do grupo de Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e Universidade Federal do Rio Grande do Norte (SALES et al., [s.d.]; SANTOS et al., 2008; TROMBONE et al., 2002)

4.3.1 Amostras de soros de crianças de Natal

Foram selecionadas 150 crianças (77 meninos), de 3 a 6 anos, que pertenciam a famílias de baixo nível socioeconômico, vivendo em condições precárias de higiene, e que frequentavam uma creche na cidade de Natal, RN. Esta parte do estudo foi feita em colaboração com a Prof. Dra. Valéria Soraya de Farias Sales e equipe, do Departamento de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (SANTOS et al., 2008). Setenta e nove (53%) dessas crianças tiveram história de pelo menos um episódio de chiado em suas vidas, no entanto, apenas 12 apresentavam chiado recorrente associado a testes cutâneos positivos para inalantes. Cento e seis das 150 crianças (76%) apresentaram amostras de fezes positivas para *A. lumbricoides* por ocasião da inclusão no estudo, e aproximadamente um terço destas eram co-infectadas com outros parasitas, mais frequentemente com *Trichuris trichiura* e com o protozoário *Giardia*

lamblia (SALES et al., [s.d.]). A contagem de ovos em um subgrupo de 25 crianças variou de 48 a 31.200 ovos/g de fezes (SALES et al., [s.d.]).

4.3.2 Amostras de soros de pacientes de Ribeirão Preto

Foram selecionadas 54 crianças (30 meninos) de 3 a 6 anos, com diagnóstico clínico de asma e/ou rinite, residentes na cidade de Ribeirão Preto, e atendidas no Ambulatório de Alergia do HCFMRP-USP (TROMBONE et al., 2002). O diagnóstico clínico de asma foi baseado em elementos semelhantes aos critérios de alta probabilidade da doença propostos pelas diretrizes da *Global Initiative for Asthma* GINA 2017, incluindo mais de 3 episódios de sintomas de asma (chiado, tosse e/ou dificuldade de respirar) no último ano, sintomas associados com infecções do trato respiratório superior por mais de 10 dias e presença de atopia. O diagnóstico de rinite foi baseado em critérios semelhantes aos propostos pelo *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Guidelines – 2016 Revision*) (BROZEK et al., 2017).

4.3.3 Armazenamento dos soros

Todos os soros devidamente identificados foram mantidos em freezer a -80°C até a realização dos testes laboratoriais.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS INDIVÍDUOS NOS ESTUDOS PRÉVIOS DO GRUPO

Por ocasião da coleta dos soros de crianças de Natal, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Idade de 3 a 6 anos
- Frequentarem a creche em Natal no momento da coleta de material do estudo
- Anuência de pais ou cuidadores com a participação no estudo

Por ocasião da coleta dos soros de pacientes de Ribeirão Preto, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Idade de 3 a 6 anos
- Atendimento no Ambulatório de Alergia do HCFMRP-USP, com diagnóstico de asma e/ou rinite realizado pelos médicos do ambulatório
- Anuência de pais ou cuidadores com a participação no estudo

Critério de exclusão:

- não concordância dos pais ou cuidadores em participar dos estudos

Os projetos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (HUOL) sob processo nº 378/09 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) sob processo nº 3804/99, respectivamente.

4.5 DOSAGEM DE IgE TOTAL E DE ANTICORPOS IgE ESPECÍFICOS

IgE total e anticorpos IgE para ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*), barata (*Blattella germanica*), gato, cachorro e *Ascaris lumbricoides* foram quantificados por método fluoroenzimático automatizado usando o sistema ImmunoCAP (ThermoFisher Scientific, Brasil). O nível de corte para a detecção de IgE específica no momento em que os ensaios foram realizados foi de 0,35 kU/L. Todos os soros com resultado de IgE específica >100 kU /L foram re-testados em uma diluição de 1:20 para obtenção de valores precisos dos níveis de IgE específica.

4.6 PESQUISA DE PARASITAS INTESTINAIS EM AMOSTRAS DE FEZES

Amostras de fezes de crianças de Natal foram obtidas para a detecção de ovos, cistos e larvas de parasitas. Três amostras de fezes de cada criança foram analisadas pelos métodos de Hoffman, Pons & Janer; Faust e Baermann-Moraes. O método Kato-Katz foi utilizado para quantificar o número de ovos. Estes experimentos foram realizados na Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Pesquisa de parasitas em amostras de fezes de pacientes de Ribeirão Preto foi realizada em laboratório de rotina do HCFMRP-USP.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise exploratória dos dados. Um modelo de efeitos mistos (aleatórios e fixos) foi utilizado para verificar evidências de diferença, em média, entre níveis de IgE total e específica em cada cidade. Para que o pressuposto desse modelo fosse atendido, uma

transformação logarítmica foi aplicada à variável resposta (IgE total). Foi utilizado o procedimento PROC MIXED do software SAS versão 9.

Para se verificar a associação entre IgE específica e a total, os modelos de regressão linear foram ajustados, obtendo-se as estimativas dos parâmetros relativos a cada especificidade de IgE e os coeficientes de determinação (R^2), indicando a % de variabilidade que cada IgE específica explica da IgE total. Tanto IgE total, como IgEs específicas foram consideradas na forma de logaritmo para os ajustes dos modelos lineares. Foi utilizado o PROC REG do software SAS versão 9.2.

5 RESULTADOS

5.1 NÍVEIS DE IGE TOTAL EM SORO DE CRIANÇAS VIVENDO EM NATAL E EM RIBEIRÃO PRETO

Os níveis de IgE total foram significativamente maiores entre as crianças vivendo em Natal, com altas taxas de infecção por helmintos, em comparação com os valores encontrados em crianças vivendo em Ribeirão Preto, área com baixas taxas de infecções parasitárias (média geométrica 630,9 kU/L, variando de 19,6 kU / L a 63.290 kU/L; média geométrica 398,1, variando de 35,7 kU/L a 4.803 kU/L, respectivamente) (Figura 1).

Em Natal, os níveis de IgE total variaram amplamente; cento e quatorze das 150 (76%) crianças apresentaram níveis de IgE total superiores a 200 kU/L, incluindo 10 crianças com mais de 5.000 kU/L. Entre crianças de Ribeirão Preto, 41/54 (75,9%) apresentaram níveis de IgE total superiores a 200 kU/L.

Figura 1. Níveis de IgE total (em kU/L) em crianças de Natal e de Ribeirão Preto. **A.** representação em boxplot; **B.** dados individuais

5.2 PERFIL DE REATIVIDADE IgE A ALÉRGENOS INALANTES E A *ASCARIS LUMBRICOIDES*

Em Natal, setenta dos 150 pacientes (46,7%) apresentaram anticorpos IgE detectáveis para pelo menos um alérgeno inalante; 125/150 (83,3%) crianças apresentaram IgE positiva para o parasita *A. lumbricoides*. Seis das 125 crianças (4,8%) com IgE positiva para *A. lumbricoides*

apresentaram níveis de IgE específica superiores a 50 kU/L, enquanto que os resultados semelhantes para *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*, *B. germanica*, gato e cachorro foram 4/52 (7,7%); 1/70 (1,4%); 0/45 (0%); 0/19 (0%); e 0/17 (0%), respectivamente.

Em Ribeirão Preto, 41 dos 54 pacientes (75,9%) apresentaram anticorpos IgE detectáveis para pelo menos um alérgeno inalante; 41/54 (75,9%) apresentaram IgE positiva para o ácaro *D. pteronyssinus*. Dezenove dos 41 (46,3%) pacientes positivos para *D. pteronyssinus* apresentaram níveis de IgE específica superiores a 50 kU/L. Resultados semelhantes para *B. tropicalis*, *B. germanica*, gato, cachorro e *A. lumbricoides* foram 2/34 (5,8%); 1/22 (4,5%); 1/11 (9,0%); 0/12 (0%); e 1/22 (4,5%); respectivamente.

O perfil de reatividade IgE a alérgenos inalantes e ao parasita *Ascaris lumbricoides* em crianças de Natal e Ribeirão Preto está mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil de reatividade IgE a alérgenos inalantes e a *Ascaris lumbricoides* entre 150 crianças de 3 a 6 anos de idade que frequentavam creche em Natal, RN; e entre 54 crianças de 3 a 6 anos com asma e/ou rinite em Ribeirão Preto

Alérgeno/antígeno	Natal, RN (n = 150)	Ribeirão Preto, SP (n = 54)
Número de positivos (%)		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	52 (34,6%)	41 (75,9%)
<i>Blomia tropicalis</i>	70 (46,6%)	34 (62,9%)
Barata <i>Blattella germanica</i>	45 (30%)	22 (40,7%)
Gato	19 (12,6%)	11 (20,3%)
Cachorro	17 (11,3%)	12 (22,2%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	125 (83,3%)	22 (40,7%)

Níveis de IgE específica para alérgenos inalantes e para *A. lumbricoides* em crianças de Natal e de Ribeirão Preto estão apresentados nas Figuras 2A e 2B, respectivamente. Níveis de IgE para *A. lumbricoides* entre crianças que vivem em Natal foram significativamente maiores quando comparados a IgE para *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*, *B. germanica*, gato e cachorro ($p < 0,01$) (Figura 2A). Entre as crianças que vivem em Ribeirão Preto, níveis de IgE para *D. pteronyssinus* foram significativamente maiores quando comparados a IgE para *B. tropicalis*, *B. germanica*, gato, cachorro e *A. lumbricoides* ($p < 0,01$) (Figura 2B).

Figura 2A Anticorpos IgE para alérgenos inalantes e para *Ascaris lumbricoides* entre 150 crianças de 3 a 6 anos de idade que frequentavam creche na cidade de Natal, RN. Níveis de IgE para *A. lumbricoides* (Asc) entre crianças de Natal foram significativamente mais elevados quando comparados a IgE para ácaros *D. pteronyssinus* (Dpt) e *B. tropicalis* (Bt); barata *B. germanica* (Bg); gato e cachorro ($p < 0,01$).

Figura 2B. Anticorpos IgE para alérgenos inalantes e para *Ascaris lumbricoides* entre 54 crianças de 3 a 6 anos de idade com asma e/ou rinite na cidade de Ribeirão Preto, SP. Níveis de IgE para ácaro *D. pteronyssinus* (Dpt) foram significativamente mais elevados quando comparados a IgE para ácaro *B. tropicalis* (Bt); barata *B. germanica* (Bg); gato, cachorro e *A. lumbricoides* (Asc) ($p < 0,01$).

5.3 ANTICORPOS IgE EM RELAÇÃO À IgE TOTAL

Entre crianças vivendo em Natal, a porcentagem de IgE específica em relação à IgE total foi significativamente maior para *A. lumbricoides* (valor médio 0,41%, $p < 0,01$) quando comparada a porcentagem para *D. pteronyssinus* (0,08%); *B. tropicalis* (0,12%); *B. germanica* (0,04%) gato (0,03%); e cachorro (0,03) (Figura 3A).

Entre crianças de Ribeirão Preto, a porcentagem de IgE específica em relação a IgE total foi significativamente maior para *D. pteronyssinus* (valor médio 9,8%, $p < 0,01$) quando comparada a porcentagem para *B. tropicalis* (0,61%); *B. germanica* (0,20%); gato (0,09%); cachorro (0,10%) e *Ascaris lumbricoides* (0,29%) (Figura 3B). IgE para ácaro *D. pteronyssinus* compreendeu até 88,5% da IgE total.

Figura 3A. Porcentagem da IgE específica para alérgenos inalantes e para *Ascaris lumbricoides* em relação à IgE total em crianças vivendo na cidade de Natal. A porcentagem de IgE para *Ascaris lumbricoides* (Asc) em relação à IgE total entre 150 crianças de 3 a 6 anos de idade que frequentavam creche na cidade de Natal, RN, foi significativamente mais elevada que aquela para ácaros *D. pteronyssinus* (Dpt) e *B. tropicalis* (Bt); barata *B. germanica* (Bg); gato e cachorro ($p < 0,01$). Também significantes foram a porcentagem de IgE específica em relação à IgE total para os alérgenos: Dpt versus Bg, gato e cachorro $p < 0,01$; Bt versus Bg, gato e cachorro $p < 0,01$; Bg versus cachorro $p = 0,04$.

Figura 3B. Porcentagem da IgE específica para alérgenos inalantes e *Ascaris lumbricoides* em relação a IgE total em crianças de Ribeirão Preto. A porcentagem de IgE para *D. pteronyssinus* (Dpt) em relação à IgE total entre 54 crianças de 3 a 6 anos de idade com asma e/ou rinite, vivendo em Ribeirão Preto, SP, foi significativamente mais elevada que aquela para *B. tropicalis* (Bt); barata *B. germanica* (Bg); gato, cachorro e *Ascaris lumbricoides* (Asc) ($p < 0,01$). Também significantes foram a porcentagem de IgE específica em relação à IgE total para os alérgenos: Bt versus Bg, gato, cachorro e Asc $p < 0,05$; Asc versus cachorro $p = 0,03$.

Quando a contribuição de IgE específica para IgE total foi analisada por regressão linear, a associação mais forte foi observada com IgE para *A. lumbricoides* em relação à IgE total em Natal ($R^2 = 0,56$, $p < 0,01$). IgE para barata *B. germanica* e para *B. tropicalis* foi também associada de forma significativa à IgE total em Natal ($R^2 = 0,17$, $p < 0,01$; $R^2 = 0,08$, $p = 0,02$, respectivamente). Por outro lado, IgE para ácaros *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* foi associada à IgE total em Ribeirão Preto ($R^2 = 0,35$, $p < 0,01$; $R^2 = 0,33$, $p < 0,01$, respectivamente) (Tabela 2). Apesar dos altos níveis de IgE total entre crianças de Natal, a contribuição de IgE para *A. lumbricoides*, ácaros e barata para a IgE total foi muito menor quando comparada à contribuição da IgE para *D. pteronyssinus* para a IgE total em crianças de Ribeirão Preto.

Tabela 2 Análise por regressão linear da contribuição de IgE específica para ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, barata *Blattella germanica*, gato, cachorro e *Ascaris lumbricoides*, em relação à IgE total entre crianças de Natal e Ribeirão

Alérgeno/antígeno	Natal, RN (n = 150)	Ribeirão Preto, SP (n = 54)
R ² (valor p)		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0,00 (0,90)	0,35 (<0,01)
<i>Blomia tropicalis</i>	0,08 (0,02)	0,33 (<0,01)
Barata <i>Blattella germanica</i>	0,17 (< 0,01)	0,07 (0,25)
Gato	0,20 (0,05)	0,32 (0,07)
Cachorro	0,03 (0,49)	0,01 (0,75)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	0,56 (<0,01)	0,12 (0,11)

A Figura 4 mostra a correlação de IgE específica para ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), barata *Blatella germanica*, gato, cachorro e parasita *Ascaris lumbricoides*, com IgE total, em crianças de Natal (Figura 4A) e de Ribeirão Preto (Figura 4B).

Figura 4A. Correlação de IgE específica para ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), barata *Blattella germanica*, gato, cachorro e parasita *Ascaris lumbricoides*, com IgE total, em crianças de 3 a 6 anos que frequentavam creche na cidade de Natal, RN.

Figura 4B. Correlação da IgE específica para ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), barata *Blatella germanica*, gato, cachorro e parasita *Ascaris lumbricoides*, com IgE total, em crianças de 3 a 6 anos com asma e/ou rinite na cidade de Ribeirão Preto, SP.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, analisamos a resposta IgE em dois grupos distintos de crianças brasileiras. Um grupo compreendeu 150 crianças de 3 a 6 anos de idade que frequentavam uma creche na cidade de Natal, no Nordeste do Brasil, uma área com altas taxas de infecções parasitárias, particularmente com *Ascaris lumbricoides*. Neste grupo de crianças, mais de 70% estavam infectadas com *A. lumbricoides* no momento da inclusão no estudo. O outro grupo incluiu 54 crianças com asma e/ou rinite (30% apenas com rinite), atendidas no Ambulatório de Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), uma área de baixas taxas de infecções parasitárias. Nas duas áreas, a resposta foi caracterizada por níveis muito elevados de IgE total, porém diferenças notáveis foram observadas para respostas de anticorpos IgE. A IgE específica para ácaro *D. pteronyssinus* contribuiu significativamente para IgE total em crianças com asma e/ou rinite de Ribeirão Preto. Por outro lado, a resposta IgE a *A. lumbricoides*, ácaros, baratas, gato e cachorro representou uma proporção muito pequena da IgE total entre crianças infectadas com parasitas vivendo em Natal.

Infecções por helmintos induzem uma resposta Th2 predominante, que acredita-se ter um papel importante na erradicação e eliminação de parasitas (MAIZELS; HEWITSON; SMITH, 2012; PALM; ROSENSTEIN; MEDZHITOV, 2012). Maizels e cols. evidenciaram o papel da imunidade inata no desencadeamento dessa resposta, com a produção de IL-25, IL-33 e TSLP por células epiteliais após a infecção, estimulando células linfoides inatas a produzir citocinas tipo 2, em particular IL-5 e IL-13 (MAIZELS; HEWITSON; SMITH, 2012). No entanto, uma forte resposta regulatória, caracterizada por IL-10 elevada, também foi descrita no decurso de infecções com certos helmintos, permitindo a sobrevivência a longo prazo do parasita no hospedeiro (ALLEN; MAIZELS, 2011; HUSSAARTS et al., 2011). Existe a hipótese de que as doenças alérgicas poderiam ter se desenvolvido como uma reminiscência de respostas imunes a parasitas, após o desaparecimento progressivo desses organismos em áreas afluentes no mundo, e consequente perda das vias regulatórias induzidas por eles (ALLEN; MAIZELS, 2011). É possível que fatores genéticos possam ter um papel nesses efeitos. Figueiredo e cols. estudaram variantes genéticas de IL-10 entre crianças de 4 a 11 anos que viviam em uma área urbana pobre da cidade de Salvador, no Nordeste do Brasil (FIGUEIREDO et al., 2013). Entre as 12 variantes estudadas, marcadores consistentes incluíram o alelo G do marcador exônico rs3024496, que foi associado negativamente à produção de IL-10 após a estimulação de leucócitos de sangue periférico com *A. lumbricoides* nestas crianças, e o alelo A de rs3024492,

que mostrou associação positiva com sibilância atópica, nível de IgE total e resposta positiva a SPT para barata. Além disso, vários marcadores foram associados a infecção com *Trichuris trichiura* e *A. lumbricoides*. Os autores sugeriram que as variantes genéticas de IL-10 que regulam a produção de IL-10 após a estimulação com *A. lumbricoides* estariam associadas negativamente à infecção por helmintos e positivamente associadas à alergia (CRUZ et al., 2017; FIGUEIREDO et al., 2013). Assim, de maneira evolutiva, a capacidade imunoregulatória adquirida por seleção ao longo do tempo, capaz de proteger o hospedeiro de infecções por parasitas também o tornaria mais vulnerável a atopia e asma (CRUZ et al., 2017).

No entanto, um estudo realizado no Brasil, com a vacinação de indivíduos de áreas endêmicas de *Necator americanus*, utilizando a proteína 2 secretada por *Ancylostoma* (Na-ASP-2), não conseguiu demonstrar um papel protetor da infecção crônica por parasita nos sintomas alérgicos (DIEMERT et al., 2012). Os voluntários americanos que receberam a vacina durante o ensaio clínico de Fase I realizados nos EUA não mostraram reações adversas. Por outro lado, 3/9 indivíduos de uma área endêmica de parasitas no Brasil apresentaram urticária generalizada, 1 a 3 horas após uma única dose da vacina, impedindo a continuação do teste. Todos os três indivíduos apresentaram níveis séricos muito elevados de IgE para antígeno Na-ASP-2 pré-vacinais (nível médio de 26,5 kU/L por ImmunoCAP), provavelmente como resultado de infecção parasitária natural prévia.

Nossos resultados levantam questões interessantes sobre as consequências das infecções por helmintos ocorrendo no início da vida, levando a aumentos proeminentes na IgE total, em eventos de história natural. Wright et al, trabalhando em Zanzibar, Tanzânia, uma região endêmica de geohelmintos, mostraram que as respostas de citocinas Th2, com altos níveis de IL-5 e IL-13, estavam presentes muito cedo na vida, em lactentes com idades entre 6 e 24 meses infectados com *A. lumbricoides* e *Ancylostoma* (WRIGHT et al., 2009). Curiosamente, um programa de tratamento antiparasitário regular durante um período de 9 meses, com uso de mebendazol a cada três meses, foi bem sucedido na diminuição da anemia e desnutrição nesses lactentes, porém as respostas de citocinas aos antígenos de *Ascaris* e ancilostomídeos permaneceram elevadas e não foram afetadas pelo tratamento. Apenas as contagens de eosinófilos no sangue periférico, que eram elevadas em crianças infectadas por parasitas, diminuíram significativamente em crianças tratadas (WRIGHT et al., 2009). Também foi demonstrado em uma população pediátrica que altos níveis de IgE total foram associados à alta expressão de FcεRI, havendo estreita correlação positiva entre a IgE na superfície da célula e a expressão de FcεRI em basófilos, células dendríticas e monócitos, de acordo com relatos anteriores (DEHLINK et al., 2010; SIHRA et al., 1997). É possível que estes eventos possam

promover uma maior susceptibilidade a desencadeantes da ativação de mastócitos como alérgenos específicos, incluindo ácaros, através de ligação a anticorpos IgE. Por outro lado, nas infecções parasitárias, inicialmente ocorre uma grande produção de IgE inespecífica policlonal, e níveis de IgE específica ao parasita são detectados mais tardiamente nas infecções primárias, ou após múltiplas infecções. Estes achados sugerem que níveis elevados de IgE policlonal poderiam servir como mecanismo de bloqueio, por saturação de receptores de FcεRI na superfície de mastócitos e basófilos e de células apresentadoras de antígenos, dificultando a degranulação conduzida por IgE alérgeno específica, e facilitando a apresentação do antígeno às células T, respectivamente (COOPER et al., 2008b; SANTIAGO; NUTMAN, 2016). Embora teoricamente possível, este conceito foi questionado e descartado por muitos estudiosos com base em estudos em seres humanos, que demonstraram que a proporção de IgE policlonal necessária para prevenir a degranulação de basófilos ou mastócitos a alérgenos específicos raramente é atingida *in vivo*, uma vez que é necessária ligação a algumas centenas de FcεRIs na membrana celular para inibir a ativação (SANTIAGO; NUTMAN, 2016).

Os ensaios clínicos de terapia com vermes incluindo indução de infecção com larvas de *Necator americanus* (ancilostomíase) ou ingestão de ovos de *Trichuris suis*, levando a uma infecção ativa dos hospedeiros, não mostraram benefício na asma ou nos sintomas de rinite alérgica (BAGER et al., 2010, 2011; FEARY et al., 2010; PRITCHARD, 2011). Estes resultados desafiam o conceito de efeito protetor das infecções parasitárias em doenças alérgicas. Além disso, estas formas de terapia seriam inaceitáveis pois poderiam levar a consequências desfavoráveis como prejuízo na resposta vacinal, incluindo BCG; aumento na suscetibilidade para co-infecção ou piora de infecções existentes como malária e tuberculose; potencial redução da vigilância imunológica tumoral (MAIZELS; MCSORLEY, 2016); além de malefícios decorrentes da própria infecção parasitária como anemia, desnutrição, com comprometimento das funções imunes, cognitivas e intelectuais, o que pode dificultar todo o potencial de desenvolvimento de crianças e colocar essas crianças em maior desvantagem do que já têm.

Tem sido bem documentado que moléculas de parasitas possuem homólogos em famílias de alérgenos, incluindo lipocalinas, proteínas *EF-hand*, superfamília de cupinas, profilinas e tropomiosinas, com semelhanças extensas. (FITZSIMMONS; DUNNE, 2009). Nosso grupo e outros mostraram que as tropomiosinas de parasitas, incluindo *A. lumbricoides*, filaria e *Anisakis simplex*, compartilham um alto grau de identidade de sequência com tropomiosinas de outros invertebrados, incluindo ácaros, baratas, camarão e outros crustáceos (ACEVEDO et al., 2011; AHUMADA et al., 2015; SANTIAGO et al., 2011; SANTOS et al., 1999, 2008;

SEREDA; HARTMANN; LUCIUS, 2008). Já foram descritos epítomos comuns entre eles, podendo o parasita se ligar a IgE por competição, ocupar o receptor do alérgeno e suprimir a resposta inflamatória alérgica (ROTTEM; GELLER-BERNSTEIN; SHOENFELD, 2015). Por outro lado, em modelos animais, alérgenos homólogos entre helmintos e alérgenos inalantes demonstraram tanto uma reatividade cruzada a IgE, quanto uma sensibilidade cruzada (NUTMAN, 2016), que podem se traduzir em consequências clínicas significantes, dentre elas, reação falso-positiva para IgE em testes diagnósticos, ocasionando muitas vezes restrições e tratamentos, como imunoterapia, equivocados, e até mesmo sintomas clínicos, com exacerbações graves de doenças alérgicas, decorrentes dessa reatividade cruzada entre as tropomiosinas de invertebrados (CRUZ et al., 2017).

Santiago et al demonstraram que glutathione-S transferase de filária e o alérgeno Bla g 5 de *Blattella germanica* compartilham epítomos que podem induzir sensibilização alérgica cruzada (SANTIAGO et al., 2012). Portanto, as respostas de anticorpos de IgE policlonais induzidas por parasitas podem potencialmente levar a respostas de reatividade cruzada IgE para inalantes e alérgenos alimentares, o que poderia ter significado clínico. De forma semelhante, a ligação de IgE a vários alérgenos de *Ascaris* também pode ser inibida por extratos de *D. pteronyssinus* ou *B. tropicalis*, pela homologia compartilhada com alérgenos incluindo tropomiosina e glutathione-S-transferase (GST) (SANTIAGO; NUTMAN, 2016). Entretanto, a maioria dos alérgenos principais com homólogos em parasitas mostram níveis médios a baixos de homologia com proteínas de helmintos, com identidade de sequência de aminoácidos variando entre 20% a 40%, sendo então improváveis as reações cruzadas neste cenário (SANTIAGO; NUTMAN, 2016).

Em concordância com dados anteriores relatados em crianças com asma na Nova Zelândia (ERWIN et al., 2007), nossos resultados mostraram que as respostas de anticorpos IgE a alérgenos de ácaro entre crianças com asma e rinite alérgica que vivem em Ribeirão Preto podem contribuir significativamente para a IgE sérica total, com níveis de IgE para ácaros atingindo valores mais altos em comparação com a Nova Zelândia. Embora já tenha sido demonstrado anteriormente que a alergia a barata também é importante entre os pacientes com asma no Brasil, sendo secundária apenas aos ácaros da poeira domiciliar nas respostas positivas ao SPT (SANTOS et al., 1999), os resultados do presente estudo sugerem que a magnitude da resposta da IgE a barata é muito mais baixa. A forte resposta de IgE ao ácaro pode ser atribuída à exposição a altos níveis de alérgenos de ácaros em domicílios de crianças com asma no Brasil (TOBIAS et al., 2004).

Perspectivas terapêuticas

A compreensão dos mecanismos imunes envolvidos na interação parasita-hospedeiro, tais como interação complexa entre antígeno e IgE alérgeno-específica; ações de citocinas reguladoras e efetoras; o ambiente celular imune em locais de barreira; e os mecanismos de ligação ao receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) em células efetoras, pode levar a possibilidades terapêuticas para as doenças alérgicas e asma.

Nesse contexto, a tolerância alérgica induzida por células T e B reguladoras e a expansão de tais células poderia aumentar a eficácia da imunoterapia alérgeno-específica (MAIZELS; MCSORLEY, 2016). Explorar o conceito que envolve reatividade cruzada e anticorpos IgE policlonais na ligação a FcεRI em células efetoras poderia também fornecer estratégias para prevenir a indução de moléculas de IgE de alta afinidade contra proteínas de alérgenos e, em consequência, o desenvolvimento sintomas clínicos (SMITS et al., 2016).

Há evidências de que infecções parasitárias intestinais na infância atenuam atopia, mas parecem ter menor efeito sobre as manifestações clínicas de asma (ALCANTARA-NEVES et al., 2012); assim, tratamentos de doenças alérgicas com produtos gênicos ou moléculas de helmintos ainda necessitam de estudos. Além disso, é necessário compreender melhor se as potenciais estratégias terapêuticas em estudo atuam apenas na prevenção ou possuem algum papel na doença alérgica já instalada. A maioria dos experimentos sugere que a imunorregulação induzida por infecções helmínticas parece atuar de forma limitada na doença alérgica já instalada. Questões como tempo ideal de tratamento, dose, infecções sistêmicas ou não sistêmicas, ainda precisam ser exploradas para justificar futuros ensaios clínicos randomizados e bem-sucedidos (CRUZ et al., 2017). Somam-se a isso as preocupações éticas e de segurança acerca do tratamento com parasitas por longos períodos ou com alta carga infectante, necessário para induzir melhora clínica relevante.

Considerando a hipótese de que infecções por helmintos protegem de doenças inflamatórias alérgicas, seria esperado que o tratamento de parasitoses com drogas antihelmínticas poderia agravar a doença alérgica e/ou aumentar sua prevalência. Porém, estudos nesse sentido tem sido inconsistentes e nenhum deles tem mostrado efeitos na prevalência de sintomas de asma. Apenas um estudo demonstrou aumento do risco de eczema na infância com uma dose de droga antihelmíntica durante gravidez e dois estudos demonstraram aumento da reatividade em SPT após pelo menos 1 ano de tratamento (CRUZ et al., 2017).

Até o momento somente experimentos em modelos experimentais demonstraram potenciais benefícios de infecções parasitárias, terapia com ovos de parasita ou com moléculas derivadas

de helmintos em atenuar doenças alérgicas, e ensaios clínicos em humanos ainda não se mostraram promissores.

Os atuais consensos de asma indicam drogas imunomoduladoras para o tratamento de asma grave, especialmente medicamentos direcionados a mecanismos efetores do tipo 2, incluindo terapia anti-IgE (Omalizumabe) e anti-IL5 (Mepolizumabe/ Reslizumabe), já incorporados ao GINA 2017, e anti- IL-4/IL-13 (Dupilumabe). Devido ao papel central que a via Th2 tem na resposta imune a parasitas, surgiram preocupações acerca de tais tratamentos e possível disseminação ou agravamento de parasitoses pré-existentes, particularmente em áreas endêmicas para tais infecções. Entretanto, um estudo multicêntrico demonstrou segurança em uma população de risco de infecção para geohelmintos, em uso de Omalizumabe para tratamento de asma e rinite por um período de 52 semanas (CRUZ et al., 2017).

7 CONCLUSÕES

1. Anticorpos IgE contra ácaros contribuem fortemente para a IgE total em crianças com asma e/ou rinite vivendo na cidade de Ribeirão Preto, uma área de baixa taxa de infecções parasitárias no Brasil.
2. Entre crianças vivendo na cidade de Natal, uma área do país atingida por parasitas, as infecções parasitárias dão origem a uma forte resposta de IgE policlonal, e os anticorpos IgE específicos para parasita e também para alérgenos inalantes incluindo ácaros e baratas, compreendem uma proporção modesta da IgE total.
3. A especificidade dos anticorpos IgE policlonais induzidos durante infecções parasitárias, bem como os efeitos a longo prazo dessa resposta ocorrendo no início da vida, permanecem desconhecidos.
4. O conceito de que parasitas protegem contra doenças alérgicas e que vermes podem compartilhar inofensivamente dos recursos dos hospedeiros por longos períodos de tempo devem ser considerados com extrema cautela. As infecções crônicas com parasitas raramente são ameaçadoras para a vida, no entanto muitas vezes levam a anemia e desnutrição, com comprometimento das funções imunes, cognitivas e intelectuais, o que pode dificultar todo o potencial de desenvolvimento e colocar crianças em maior desvantagem do que já têm. A erradicação de parasitas, que atualmente infectam 1,5 milhão de pessoas em todo o mundo, deve ser um dos principais objetivos para a saúde mundial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEVEDO, N. et al. Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 154, n. 3, p. 195–206, 2011.

AHUMADA, V. et al. IgE responses to *Ascaris* and mite tropomyosins are risk factors for asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 45, n. 7, p. 1189–1200, 2015.

ALCANTARA-NEVES, N. M. et al. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 2, 2012.

ALCÂNTARA-NEVES, N. M. et al. Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. **BMC research notes**, v. 7, p. 817, 2014.

ALLEN, J. E.; MAIZELS, R. M. Diversity and dialogue in immunity to helminths. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 6, p. 375–388, 2011.

ARRUDA, L. K.; MELO, J. M. L. A epidemia de alergia : por que as alergias estão aumentando no Brasil e no mundo ? **Braz J Allergy Immunol**, v. 3, n. 1, p. 1–6, 2015.

BABU, S.; NUTMAN, T. B. Helminth-Tuberculosis Co-infection: An Immunologic Perspective. **Trends in Immunology**, v. 37, n. 9, p. 597–607, 2016.

BAGER, P. et al. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 1–3, 2010.

BAGER, P. et al. Symptoms after ingestion of pig whipworm *Trichuris suis* eggs in a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, 2011.

BLACKWELL, A. D. et al. Evidence for a peak shift in a humoral response to helminths: Age profiles of ige in the shuar of Ecuador, the Tsimane of Bolivia, and the U.S. NHANES. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 6, 2011.

BURBANK, A. J. et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 1, p. 1–12, 2017.

CHONG NETO, H. J. et al. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. **Allergy, asthma & immunology research**, v. 4, n. 2, p. 62–7, mar. 2012.

COOPER, P. J. et al. Environmental determinants of total IgE among school children living in the rural Tropics: importance of geohelminth infections and effect of anthelmintic treatment. **BMC Immunology**, v. 9, n. 1, p. 33, 2008a.

COOPER, P. J. et al. Geohelminth infections: A review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical**

Immunology, v. 63, n. 4, p. 409–417, 2008b.

COOPER, P. J. Interactions between helminth parasites and allergy. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 9, n. 1, p. 29–37, 2009.

COOPER, P. J. et al. Effects of maternal geohelminth infections on allergy in early childhood. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 3, p. 899–906.e2, 2016.

COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Influence of poverty and infection on asthma in Latin America. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 12, n. 2, p. 171–178, 2012.

CORREALE, J.; FAREZ, M. F. The impact of parasite infections on the course of multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 233, n. 1–2, p. 6–11, 2011.

CRUZ, A. A. et al. Global issues in allergy and immunology: Parasitic infections and allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 5, p. 1217–1228, 2017.

DEHLINK, E. et al. Relationships between levels of serum IgE, cell-bound IgE, and IgE-receptors on peripheral blood cells in a pediatric population. **PLoS ONE**, v. 5, n. 8, p. 1–6, 2010.

DIEMERT, D. J. et al. Generalized urticaria induced by the Na-ASP-2 hookworm vaccine: Implications for the development of vaccines against helminths. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 130, n. 1, p. 169–176.e6, 2012.

ERWIN, E. A. et al. Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: Relevance to asthma prevalence. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 119, n. 2, p. 359–365, 2007.

ERWIN, E. A. et al. High-titer IgE antibody specific for pollen allergens in northern California is associated with both wheezing and total serum IgE. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 3, p. 706–708, 2009.

FEARY, J.; BRITTON, J.; LEONARDI-BEE, J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. **Allergy**, v. 66, n. 4, p. 569–578, 2011.

FEARY, J. R. et al. Experimental hookworm infection: A randomized placebo-controlled trial in asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 40, n. 2, p. 299–306, 2010.

FIGUEIREDO, C. A. et al. Coassociations between IL10 polymorphisms, IL-10 production, helminth infection, and asthma/wheeze in an urban tropical population in Brazil. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 6, p. 1683–1690, 2013.

FITZSIMMONS, C. M.; DUNNE, D. W. Survival of the fittest: allergology or parasitology? **Trends in Parasitology**, v. 25, n. 10, p. 447–451, 2009.

GARCIA-MARCOS, L. et al. International study of wheezing in infants: Risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 21, n. 5, p. 878–888, 2010.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Global Initiative for Asthma Pocket Guide for Health Professionals. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**, p. 1–29, 2017.

HINZ, D. et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 67, n. 3, p. 380–389, 2012.

HOTEZ, P. J. et al. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, 2014.

HUSSAARTS, L. et al. Regulatory B-cell induction by helminths: Implications for allergic disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 4, p. 733–739, 2011.

LAWRENCE, M. G. et al. Half-life of IgE in serum and skin: Consequences for anti-IgE therapy in patients with allergic disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 2, p. 422–428.e4, 2017.

LEVIN, M. E.; LE SOUËF, P. N.; MOTALA, C. Total IgE in urban Black South African teenagers: The influence of atopy and helminth infection. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 19, n. 5, p. 449–454, 2008.

LYNCH, S. V.; BOUSHEY, H. A. The microbiome and development of allergic disease. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 16, n. 2, p. 165–171, 2016.

MAIZELS, R. M.; HEWITSON, J. P.; SMITH, K. A. Susceptibility and immunity to helminth parasites. **Current Opinion in Immunology**, v. 24, n. 4, p. 459–466, 2012.

MAIZELS, R. M.; MCSORLEY, H. J. Regulation of the host immune system by helminth parasites. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 3, p. 666–675, 2016.

MALLOL, J. et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. **Thorax**, v. 65, n. 11, p. 1004–1009, 2010.

MALLOL, J. et al. Prevalence , Severity , and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life : A Cross-Sectional Study of 12 , 405 Latin American Infants. **Allergy Asthma Immunol Res**, v. 8, n. 1, p. 22–31, 2016.

MEDEIROS, M. et al. Schistosoma mansoni infection is associated with a reduced course of asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 5, p. 947–951, 2003.

MUKAI, K. et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. **Seminars in Immunopathology**, v. 38, n. 5, p. 581–603, 2016.

NUTMAN, T. B. Role in Allergic Diseases of Immunological Cross- Reactivity between Allergens and Homologues of Parasite Proteins. v. 36, n. 1, p. 1–11, 2016.

PALM, N. W.; ROSENSTEIN, R. K.; MEDZHITOV, R. Allergic host defences. **Nature**, v.

484, n. 7395, p. 465–472, 2012.

PAWANKAR, R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. **World Allergy Organization Journal**, v. 7, n. 1, p. 12, 2014.

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, p. 758–766, 2007.

PERZANOWSKI, M. S. et al. Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya. **Journal of Pediatrics**, v. 140, n. 5, p. 582–588, 2002.

PLATTS-MILLS, T. A. E. The allergy epidemics: 1870-2010. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 1, p. 3–13, 2015.

PONTE, E. V. et al. Reduced asthma morbidity in endemic areas for helminth infections: A longitudinal ecological study in Brazil. **Journal of Asthma**, v. 51, n. 10, p. 1022–1027, 2014.

PRITCHARD, D. Worm therapy: for or against? **Journal of Helminthology**, v. 85, n. 3, p. 225–227, 2011.

PULENDRAN, B.; ARTIS, D. New Paradigms in Type 2 Immunity. **Science**, v. 337, n. 6093, p. 431–435, 2012.

REINA ORTIZ, M. et al. Effects of chronic ascariasis and trichuriasis on cytokine production and gene expression in human blood: a cross-sectional study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 6, 2011.

ROOK, G. A. W. 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Darwinian medicine and the “hygiene” or “old friends” hypothesis. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 160, n. 1, p. 70–79, 2010.

ROTTEM, M.; GELLER-BERNSTEIN, C.; SHOENFELD, Y. Atopy and Asthma in Migrants: The Function of Parasites. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 167, n. 1, p. 41–46, 2015.

SALES, S. et al. , e ~ Infection With *Ascaris lumbricoides* in Pre-School Children : Role in Wheezing and IgE Responses to Inhalant Allergens Relationship Between Changes in Interferon-Gamma Production ~ 11 by Peripheral Blood T-Cells and Changes in Peak Expiratory Flow Ra. v. 109, n. 1, p. 109, [s.d.].

SANTIAGO, H. C. et al. Structural and immunologic cross-reactivity among filarial and mite tropomyosin: Implications for the hygiene hypothesis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 2, p. 479–486, 2011.

SANTIAGO, H. C. et al. Molecular mimicry between cockroach and helminth glutathione S-transferases promotes cross-reactivity and cross-sensitization. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2012.

SANTIAGO, H. C.; NUTMAN, T. B. Human helminths and allergic disease: The hygiene

hypothesis and beyond. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 4, p. 746–753, 2016.

SANTOS, A. B. R. et al. Cockroach allergens and asthma in Brazil: Identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 104, n. 2 I, p. 329–337, 1999.

SANTOS, A. B. R. et al. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 4, p. 1040–1047, 2008.

SEREDA, M. J.; HARTMANN, S.; LUCIUS, R. Helminths and allergy: the example of tropomyosin. **Trends in Parasitology**, v. 24, n. 6, p. 272–278, 2008.

SIHRA, B. S. et al. Expression of high-affinity IgE receptors (FcεRI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: Relationship to total serum IgE concentrations. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 99, n. 5, p. 699–706, 1997.

SMITS, H. H. et al. Microbes and asthma: Opportunities for intervention. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 3, p. 690–697, 2016.

STEVENS, W. et al. Differences in both prevalence and titre of specific immunoglobulin E among children with asthma in affluent and poor communities within a large town in Ghana. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 41, n. 11, p. 1587–1594, 2011.

TOBIAS, K. R. C. et al. Exposure to indoor allergens in homes of patients with asthma and/or rhinitis in southeast Brazil: Effect of mattress and pillow covers on mite allergen levels. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 133, n. 4, p. 365–370, 2004.

TROMBONE, A. P. F. et al. Use of a chimeric ELISA to investigate immunoglobulin E antibody responses to Der p 1 and Der p 2 in mite-allergic patients with asthma, wheezing and/or rhinitis. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 32, n. 9, p. 1323–1328, 2002.

TROMPETTE, A. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. **Nature Medicine**, v. 20, n. 2, p. 159–166, 2014.

VAN DER BURG, S. H. et al. Vaccines for established cancer: Overcoming the challenges posed by immune evasion. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 4, p. 219–233, 2016.

VON MUTIUS, E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 3, p. 680–689, 2016.

WAMMES, L. J. et al. Helminth therapy or elimination: Epidemiological, immunological, and clinical considerations. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 11, p. 1150–1162, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Soil-transmitted helmin.** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>>. Acesso em: 1 out. 2017.

WRIGHT, V. J. et al. Early exposure of infants to GI nematodes induces Th2 dominant immune

responses which are unaffected by periodic anthelmintic treatment. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 5, p. e433, 2009.

ZAISS, M. M. et al. The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation. **Immunity**, v. 43, n. 5, p. 998–1010, 2015.