



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS
MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ASPECTOS IMUNOLÓGICOS NA INFECÇÃO POR *ASCARIS*
*LUMBRICOIDES***

Trabalho submetido por

Ana Catarina Rodrigues Lopes Vaz

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS
MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ASPECTOS IMUNOLÓGICOS NA INFECÇÃO POR *ASCARIS*
*LUMBRICOIDES***

Trabalho submetido por

Ana Catarina Rodrigues Lopes Vaz

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof^ª. Doutora Maria Guilhermina Martins Moutinho

Novembro 2014

*Dedico à memória da minha mãe, sei que estaria deveras orgulhosa por
este sonho concretizado!*

Agradecimentos

Agradeço ao meu Pai, aos meus Irmãos e ao Tiago toda a paciência, carinho e compreensão demonstrados, sobretudo nos momentos menos bons. Também à Cátia agradeço todo o apoio, companheirismo e a ajuda preciosa.

Em particular, agradeço à Prof^a. Doutora Guilhermina Moutinho pela disponibilidade, orientação e compreensão que sempre manifestou, durante a elaboração da monografia.

Uma palavra não menos importante aos meus Avós e amigos que me apoiaram sempre ao longo desta caminhada.

A todos muito obrigada!

Resumo

Ascaris lumbricoides é um parasita, geo-helminta, a sua prevalência é maior em zonas quentes e húmidas, em que as condições de saneamento e higiene são precárias. É o principal responsável por parasitoses intestinais, principalmente em crianças, manifestando-se por náuseas, vómitos e dor abdominal. Em casos mais graves pode causar défice no desenvolvimento físico e cognitivo.

O sistema imunitário tem como principal função a defesa do organismo, reconhecendo e eliminando os antígenos. Assim, perante a presença de agentes patogénicos o nosso organismo responde de forma inata e adaptativa.

A realização desta monografia tem como objectivo perceber os aspectos imunológicos envolvidos aquando da infecção por *Ascaris lumbricoides*, pois há autores que defendem que este parasita pode ter um papel protector ou prejudicial para o hospedeiro humano.

Palavras-chave: *Ascaris lumbricoides*, infecção, resposta imunitária, sistema imunitário

Abstract

Ascaris lumbricoides is a parasite, geohelminth and its prevalence is higher in warm and humid areas, where the sanitation is precarious. It is the main responsible for intestinal parasitosis, mostly in children, manifesting as nausea, vomits and abdominal ache. In severe cases it may cause deficit in physical and cognitive development.

The immune system has as main function the defense of the organism by recognizing and removing the antigens. Therefore, when our organism is facing pathogenic agents it may respond innate and adaptive way.

By doing this thesis I intend to understand the immunological aspects of infection by *Ascaris lumbricoides*, some authors claim that this parasite may have a protective or harmful role for the human host.

The studies on this issue remain subject of research and interest in various countries.

Key Words: *Ascaris lumbricoides*, infection, immunological response, immune system

Índice

Índice de figuras	8
Índice de tabelas	8
Lista de Abreviaturas.....	9
Introdução.....	11
Caracterização <i>Ascaris lumbricoides</i>	13
Morfologia	13
Ciclo Biológico.....	15
Ascaridiose.....	17
Prevalência	17
Transmissão.....	17
Patogenicidade	18
Sintomas.....	18
Diagnóstico	19
Terapêutica.....	19
Profilaxia.....	20
Imunologia da Infecção por <i>Ascaris lumbricoides</i>	21
Resposta Imunológica.....	21
Resposta Imunológica Inata	21
Resposta Imunológica Adaptativa.....	22
Resposta Imunitária a <i>Ascaris lumbricoides</i>	25
“Hipótese da Higiene”	29
Relação das Ascaridioses entre doenças alérgicas e asma.....	31

Parasitoses por <i>Ascaris lumbricoides</i> em Portugal	37
Terapêutica.....	38
Conclusão	41
Bibliografia.....	43

Índice de figuras

Figura 1 - Extremidade posterior fêmea (esquerda); Extremidade posterior macho (centro); Extremidade anterior do verme (esquerda) (CDC, 2013).....	14
Figura 2: Ovos de <i>A. lumbricoides</i> ovo fértil cortificado (esquerda); ovo fértil descortificado (centro); ovo infértil descortificado (direita) (CDC, 2013).	14
Figura 3: Ciclo biológico de <i>Ascaris lumbricoides</i> (CDC,2013).....	16

Índice de tabelas

Tabela 1: Taxa de parasitismo intestinal em Portugal nas últimas três décadas (Salgado, Gata e Osler, 2013).....	38
---	----

Lista de Abreviaturas

Ag – Antígeno

ADCC – Citotoxicidade dependente de anticorpos

Al- CIP – Proteína CIP Recombinante de *Ascaris lumbricoides*

APC – Células Apresentadoras de Antígenos

Ascl 3 – Tropomiosina *A. lumbricoides*

BAFF – Factor de Ativação de Células B

BAFF-R – Receptor do Factor de Ativação de Células B

BCMA - Antígeno de Maturação das Células B

BCR – Receptor de membrana de células B

CIP – Proteínas Inibidoras de Cisteína

CLR – Receptor de lectina tipo C

IgE - Imunoglobulina tipo E

IgG – Imunoglobulina tipo G

IgM – Imunoglobulina tipo M

IL – Interleucina

MBL – Lectina de ligação à Manose

MHC – Complexo *major* de histocompatibilidade

NK – Linfócitos *Natural-Killer*

OMS – Organização Mundial de Saúde

rAscl 3 – Ascl 3 recombinante

RR – Risco Relativo

TACI - Activador Transmembranar e Modulador de Cálcio e Ligando Interactor de Ciclofilina

Tc – Linfócitos T citotóxicos

TCR - Receptor de membrana de células T

Th - Linfócitos T auxiliares

TLR – Receptor *Toll-like*

TNF – Factor de Necrose Tumoral

Treg - Linfócitos T reguladores

Introdução

Ascaris lumbricoides é um nematelminta, vulgarmente conhecido como “lombriga”, que é transmitido por ovos infectados que depois de expulsos do organismo do hospedeiro, juntamente com as fezes, contaminam os solos. Está estritamente relacionado com as condições precárias de saneamento básico, principalmente em países em desenvolvimento.

A infecção causada por este helminta, ascaridiose, é das parasitoses mais comuns no Homem, com uma prevalência de cerca de 1500 milhões de afectados, sobretudo crianças mal nutridas; regiões em desenvolvimento relatam que os helmintas contribuem para deficiências no desenvolvimento físico e cognitivo, em casos extremos (WHO, 2014).

Os sintomas associados a esta doença dependem do local onde o parasita está alojado, sendo esta uma parasitose maioritariamente intestinal que provoca dores abdominais, náuseas e vómitos. O diagnóstico é efectuado maioritariamente através de exame parasitológico por pesquisa de ovos nas fezes.

As medidas profilácticas passam por um melhoramento das condições de saneamento de países em desenvolvimento e por medidas de desparasitação de pessoas, águas e solos infectados em zonas endémicas. Os anti-helmínticos mais utilizados são o albendazol e o mebendazol (INFARMED, 2012).

O sistema imunitário tem como principal função reconhecer e minimizar as lesões do organismo. Podendo responder de forma inata ou adquirida, isto é, reage de acordo com as capacidades com que nasce, ou de acordo com as capacidades adquiridas ao longo das variadas exposições.

Perante a invasão do organismo por helmintas, estes vão provocar uma resposta tipo Th2, que provoca a produção de citoquinas, libertação de IgE. A resposta imunológica a estes parasitas está associada à formação de granulomas, ao aumento de anticorpos classe IgE, aumento de mastócitos e eosinófilos (Cruvinel *et al.*, 2010; Ferreira e Sousa, 2010).

Este trabalho tem como objectivo o estudo dos “Aspectos imunológicos na infecção por *Ascaris lumbricoides*”. Assim, irá ser feita a caracterização deste geohelminta, descrevendo de forma sucinta e clara a resposta imunológica e por fim, com base em estudos já realizados, perceber de que forma este parasita pode ser benéfico ou prejudicial para o nosso organismo.

De referir que na elaboração deste trabalho, optei pelo acordo ortográfico anterior ao vigente, pois é o que melhor domino.

Caracterização *Ascaris lumbricoides*

Ascaris lumbricoides (Linnaeus 1758)

Ascaris lumbricoides é um de seis vermes registados e denominado por Linnaeus. O nome lumbricoides deriva da palavra latina *Lumbricus*, ou seja, minhoca, devido à sua semelhança com minhocas (China, China e Suri, 2014).

Este parasita é um geo-helminta, transmitido pela ingestão acidental de ovos infectantes na fase L2 que podem contaminar os solos, alimentos e águas. Este nematode é um parasita, encontrado frequentemente em zonas tropicais, com condições de saneamento inadequadas e afecta sobretudo crianças em idade escolar. Vulgarmente conhecido como “lombriga”, é dos helmintas mais comuns a provocar parasitoses intestinais no Homem, sendo o agente etiológico da ascaridíase (Dold e Holland, 2011).

Relativamente à sua classificação taxonómica, é de referir o seguinte: pertence ao reino Animalia, ao filo Nematyhelminthes, à classe Nematoda, à família Ascarididae e à espécie *Ascaris lumbricoides* (Moraes, Leite, e Goulart, 2008).

Morfologia

Estes nematodes são vermes alongados, cilíndricos, esbranquiçados, revestidos por uma cutícula, o tracto digestivo é completo, vão parasitar o homem principalmente na via digestiva, alimentando-se do conteúdo intestinal do hospedeiro, com uma longevidade de aproximadamente um ano, apresentam dimorfismo sexual. Existem duas grandes diferenças entre o verme adulto macho e fêmea (Figura 1), no seu comprimento e nas extremidades posteriores. Assim, as fêmeas no estado adulto são maiores que os machos, medindo entre 20 a 40 cm, enquanto os machos medem entre 15 a 30 cm. As extremidades posteriores dos machos são encurvadas e com espículas, enquanto nas fêmeas são direitas. Já as extremidades anteriores são iguais, ambos têm o vestíbulo bucal constituído por três lábios e cada lábio é delineado por uma fileira de dentes (China *et al.*, 2014).

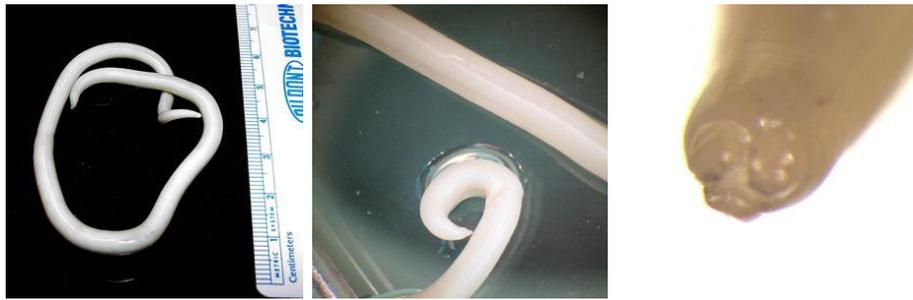


Figura 1 - Extremidade posterior fêmea (esquerda); Extremidade posterior macho (centro); Extremidade anterior do verme (esquerda) (Adaptado de CDC, 2013).

As fêmeas são ovíparas, produzindo cerca de 200.000 ovos por dia. Os ovos podem ser férteis ou inférteis, cortificados ou descortificados (Figura 2). Os ovos férteis são os que irão infectar o indivíduo. Apresentam uma cor amarelada, com uma forma arredondada, medindo aproximadamente $60 \times 45 \mu\text{m}$, têm parede espessa, envolvida por uma membrana externa albuminosa e mamimolada, sendo por isso cortificados. Se esta membrana mamimolada está ausente, os ovos são descortificados. Os ovos inférteis, por sua vez, são mais alongados e ovais, com cerca de $90 \times 45 \mu\text{m}$, são acastanhados e apresentam uma parede mais fina e irregular. Estes ovos são bastante resistentes às condições ambientais e com temperatura e humidade favoráveis desenvolvem-se rapidamente (China *et al.* 2014; Moraes *et al.*, 2008).

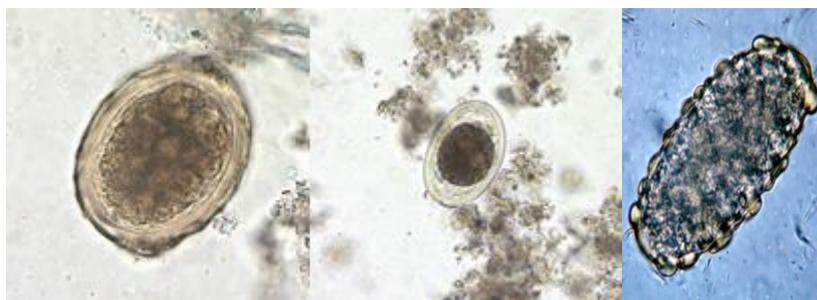


Figura 2: Ovos de *A. lumbricoides* ovo fértil cortificado (esquerda); ovo fértil descortificado (centro); ovo infértil descortificado (direita) (Adaptado de CDC, 2013).

Ciclo Biológico

Ascaris lumbricoides apresenta um ciclo de vida monoxêmico, ou seja, não necessita de hospedeiro intermediário, mas uma parte ocorre no hospedeiro definitivo e outra no meio ambiente, como representado na figura 3 (CDC, 2013; Moraes *et al.*,2008).

Os vermes adultos vivem no lúmen do intestino, aqui as fêmeas depositam os seus ovos, que vão ser eliminados juntamente com as fezes do hospedeiro. Quando são eliminados, os ovos férteis contêm uma célula, nesta fase estão na forma de diagnóstico. Já no solo e dependendo das condições ambientais, tornam-se infectantes. Esta transição pode demorar entre 18 dias a várias semanas. Os ovos inférteis também podem ser ingeridos mas não se tornam infectantes (CDC, 2013; Ojha *et al.*,2013).

Depois de ingeridos os ovos infectantes, as larvas eclodem e invadem a mucosa intestinal, entrando em circulação através da veia porta, passam pelo fígado, coração e pulmões. As larvas após o período de manutenção (10 a 14 dias) nos pulmões, passam aos alvéolos pulmonares, ascendem até à traqueia, atingem a faringe e/ou são expelidas ou deglutidas. Uma vez no intestino delgado, atingem o estado adulto, podendo ali viver 1 a 2 anos (CDC, 2013; Ojha *et al.*,2013).

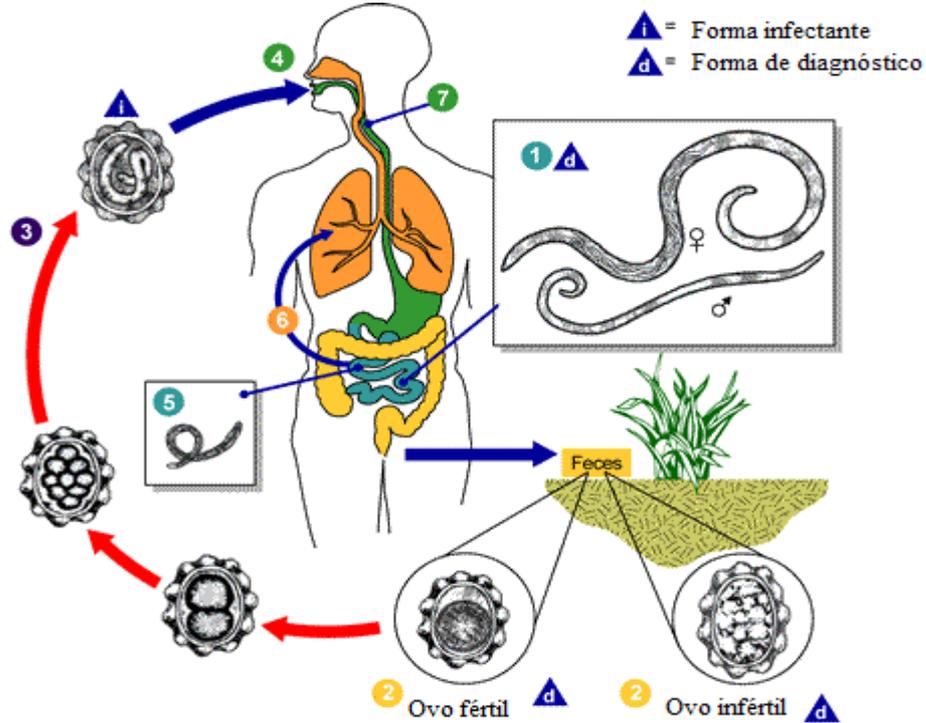


Figura 3: Ciclo biológico de *Ascaris lumbricoides* (Adaptado de CDC,2013).

Legenda: d - forma de diagnóstico; i - Forma infectante; 1 - Vermes adultos no intestino; 2 - Ovos são eliminados pelas fezes no solo; 3 - Desenvolvimento dos ovos no meio ambiente; 4 - Ingestão dos ovos; 5 - Invasão da mucosa intestinal pelas larvas; 6 - Larvas em circulação atingem os pulmões; 7 - Expulsão ou deglutição das larvas

Ascaridiose

A ascaridiose é a infecção provocada pelo parasita *Ascaris lumbricoides*, sendo a infecção helmíntica mais comum no ser humano (CDC, 2013).

Prevalência

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1500 milhões de pessoas estão infectadas por geo-helminthas. Distribuídos um pouco por todo o mundo, principalmente em áreas onde o clima é quente e húmido, condições ótimas para o desenvolvimento dos ovos, estes parasitas têm elevada prevalência em zonas tropicais e subtropicais, principalmente América, África Subsaariana, China e Ásia oriental (WHO, 2014).

Transmissão

A ascaridiose, tal como as outras helmintioses, transmitem-se pelos ovos infectantes eliminados pelas fezes das pessoas infectadas. Os vermes adultos fêmeas produzem milhares de ovos por dia e, em zonas com saneamento precário, estes ovos vão contaminar as terras e as águas. Assim, a contaminação ocorre pela ingestão de ovos através das águas ou alimentos contaminados. Muitas vezes as crianças, quando brincam nas terras e areias infectadas, podem levar as mãos à boca sem as lavar e, conseqüentemente, ingerir os ovos infectantes na fase L2 (Bethony *et al.*, 2006).

A maior via de penetração deste parasita é a via digestiva através da ingestão de ovos. Porém, também pode penetrar no hospedeiro através das mucosas, pela inalação de poeiras que contenham ovos infectantes, o que demonstra uma elevada facilidade de disseminação. A elevada resistência dos ovos, em condições desfavoráveis para o seu desenvolvimento, conseguem manter as larvas protegidas durante vários meses a alguns

anos e, quando em condições adequadas ao seu desenvolvimento retomam a evolução (Bethony *et al.*, 2006; Moraes *et al.*, 2008).

Patogenicidade

O poder patogénico do parasita, em relação ao hospedeiro, é influenciado por alguns factores, como a virulência e a quantidade de parasitas que penetram e a fase de desenvolvimento em que se encontram, bem como a condição do hospedeiro, idade, estado imunitário e nutricional (Yap, Utzinger, Hattendorf e Steinmann, 2014).

Assim, durante a migração da fase larvar do parasita, podem ocorrer reacções de hipersensibilidade devido à sua acção tóxica, por segregação de metabolitos que provocam reacções alérgicas nos tecidos pulmonares. Numa fase adulta de *Ascaris lumbricoides*, quando o número de exemplares é elevado pode ocorrer oclusão intestinal devido ao enovelamento de vermes, bloqueando o fluxo de líquidos orgânicos, a passagem de alimentos e exercendo pressão sobre órgãos, podendo também ocorrer lesões na parede, por formação de massas volumosas no interior do intestino que acabam por dilatar e romper a parede. Igualmente importante nesta questão da patogenicidade são as suas localizações ectópicas que podem provocar abscessos, perfurações e obstruções como por exemplo nas vias aéreas provocando tosse, ou nos canais pancreáticos causando pancreatites, entre outros (Dold e Holland, 2011; Moraes *et al.*, 2008).

Sintomas

Os sintomas que caracterizam esta doença são variáveis e dependem de vários factores como o local onde os parasitas se alojam, a quantidade de parasitas, a idade do hospedeiro ou se tem mais alguma doença. Durante a migração larvar até aos pulmões, os sintomas característicos são tosse, prurido, dispneia, astenia, corrimento nasal expulsão oral, nasal e Síndrome de Löffler (pneumonia eosinofílica). Durante o seu estado adulto pode ocorrer oclusão intestinal ou abscesso hepático. O elevado número de *Ascaris lumbricoides* também se pode caracterizar por dor abdominal, emagrecimento,

febre, náuseas e, em casos extremamente graves, principalmente em crianças, pode provocar atraso no desenvolvimento cognitivo e físico (CDC, 2013; Dold e Holland, 2011).

Diagnóstico

O diagnóstico desta helmintiose pode ser efectuado por exame macroscópico e/ou microscópico. Habitualmente é efectuado por exame microscópico por identificação de ovos nas fezes do hospedeiro. Porém, se só existem vermes machos, não se encontram ovos nas fezes e, nestes casos, e pode-se fazer uma radiografia. Se os vermes já tiverem atingido um estado de total maturação, podem ser eliminados com as fezes e assim serem identificados por exame macroscópico (Fernandes, Beorlegui, Brito e Rocha, 2008; Moraes *et al.*, 2008).

Terapêutica

A terapêutica anti-helmíntica usada no tratamento de helmintioses intestinais é altamente eficaz para a ascaridiose, porém tem que ser associada a medidas de higiene tanto individuais como da comunidade para interromper o ciclo biológico do parasita. Os fármacos mais utilizados contra a infecção por *Ascaris lumbricoides* são o albendazol, mebendazol e flubendazol. O mecanismo de acção destes três fármacos é o mesmo, devido à baixa absorção por via oral, actuam principalmente a nível intestinal, por inibição da captação de glucose por parte do parasita e reduzindo a formação de adenosina trifosfato (ATP). Contudo para ocorrer a morte ou a paralisção do parasita é necessário a acção dos fármacos durante três dias. Assim, a posologia indicada para estes dois fármacos é 100 mg, duas vezes ao dia, durante três dias consecutivos (Guimarães, Moura e Silva, 2006; INFARMED, 2012).

O albendazol é o fármaco de eleição e a sua posologia é 400 mg em dose única. Os três fármacos podem ser administrados em crianças, existem em forma de comprimidos e suspensão oral, estando contra-indicados durante a gravidez e o aleitamento (INFARMED, 2012).

O flubendazol e o mebendazol interagem com a carbamazepina e a fenitoína que vão reduzir as concentrações plasmáticas destes dois anti-helmintícos. O albendazol interage com a dexametasona que aumenta as suas concentrações séricas, já a interacção com cimetidina e ritonavir vão inibir o metabolismo do albendazol. Estes anti-helmintas não têm reacções adversas graves, raramente provocam náuseas, dores abdominais, vômitos e diarreias pouco intensas (Guimarães *et al.*, 2006; INFARMED, 2012).

Profilaxia

A OMS delineou várias estratégias profiláticas de forma a impedir a disseminação das helmintioses, tais como tratamento farmacológico das pessoas infectadas, prevenir a infecção de quem vive em zonas endémicas através da desparasitação, uma vez por ano, em zonas de prevalência superior a 20%. No entanto, em zonas em que a prevalência supera os 50% devem fazê-lo duas vezes por ano, diminuindo assim a carga parasitária e a morbilidade. Além disso, também deve existir uma educação sanitária mais rigorosa, principalmente junto das crianças, como a higiene regular das mãos, melhorar os sistemas de saneamento, fazer um controlo rigoroso das águas de consumo e de rega, etc (CDC, 2013; WHO, 2014).

A OMS tem como objectivo mundial eliminar a morbilidade provocada por geohelmintíases até 2020 (WHO, 2014).

Imunologia da Infecção por *Ascaris lumbricoides*

Resposta Imunológica

O sistema imunológico tem como principais funções o reconhecimento e a eliminação dos agentes patogénicos e também a minimização das lesões. Este sistema é formado por órgãos linfóides primários (medula óssea e timo) e secundários (gânglios linfáticos, baço e tecido linfóide associado às mucosas), assim como vários tipos de células, como granulócitos, mastócitos, linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Após a invasão do agente patogénico, o organismo tem a aptidão de resistir aos seus ataques e através do reconhecimento dos invasores é iniciada uma resposta imunológica com o objectivo de prevenir a infecção, podendo esta ser inata ou adquirida. Estes dois tipos de resposta estão interligados (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2012; Cruvinel *et al.*, 2010; Ferreira e Sousa, 2010).

Resposta Imunológica Inata

Resposta imunológica inata ou natural é aquela que nasce com cada indivíduo, e é a capacidade do organismo resistir e destruir algumas substâncias estranhas ao organismo, contudo a sua capacidade de destruir não aumenta com o número de exposições ao mesmo agente patogénico. Existem vários mecanismos essenciais neste tipo de resposta, desde processos mecânicos, químicos às células envolvidas e inflamação. Os processos mecânicos são a primeira barreira de defesa do organismo, a barreira mucocutânea, assim a pele vai impedir a entrada do agente patogénico, e o muco produzido por várias células especializadas, ajuda a remoção das substâncias estranhas conferindo protecção dos olhos e dos tractos digestivo, respiratório e urogenital. Dos olhos através das lágrimas, da boca pela saliva, das vias urinárias pela urina e do tubo respiratório pela tosse, espirros e pelas membranas mucosas ciliadas. Quanto aos mediadores químicos são moléculas que actuam na evolução da resposta imunitária e podem ser, mediadores de superfície ou histamina, pirogénios, prostaglandinas, leucotrienos, interferão e complemento. Então os mediadores químicos

podem ser a lisozima, secreções ácidas e muco. A lisozima é uma enzima que tem actividade antimicrobiana, provoca a lise celular, está presente nas lágrimas, saliva, secreções nasais e suor. As secreções ácidas são capazes de matar ou evitar a proliferação dos microrganismos, encontram-se na pele (*sebum*) e no estômago. O muco, como já referido anteriormente, ajuda a evitar a entrada e na remoção de agentes patogénicos (Carmichael e Wills, 2013; Moser e Leo, 2010).

As células envolvidas na resposta inata são os fagócitos (neutrófilos e macrófagos), linfócitos e células auxiliares como basófilos, mastócitos, eosinófilos e plaquetas (Cruvinel *et al.*, 2010).

Após a entrada do agente patogénico no organismo, este provoca lesões nos tecidos, o que leva à libertação ou activação dos mediadores químicos, iniciando a resposta imunológica, ocorre vasodilatação, quimiotaxia e aumento da permeabilidade vascular, o que permite que as células envolvidas na resposta inata cheguem a zona afectada, destruindo e neutralizando o invasor, resultando na reparação dos tecidos ou na activação de outros mediadores no caso de os microrganismos resistirem (Arosa *et al.*, 2012; Ferreira e Sousa, 2010).

Resposta Imunológica Adaptativa

Contrariamente à imunidade inata, a imunidade adaptativa ou adquirida consiste na aptidão do organismo identificar e destruir os agentes patogénicos. Esta capacidade aumenta com cada exposição ao invasor, definida também como uma resposta mais específica. As células envolvidas neste tipo de imunidade são os linfócitos. Neste tipo de imunidade há que distinguir ainda a imunidade humoral e a celular. Na imunidade humoral ou mediada por anticorpos, as células produtoras de anticorpos, linfócitos B, vão ser estimuladas. Os linfócitos T são os responsáveis pela imunidade celular ou mediada por células (Carmichael e Wills, 2013).

Os linfócitos B são os responsáveis pela resposta humoral, expressam o receptor de membrana de células B (BCR) à superfície da célula, quando este se liga aos antígenos (Ag) inicia-se a resposta humoral, também é importante na proliferação e desenvolvimento deste tipo de linfócitos, pois assim que o há activação pelo BCR, estas células originam os produtores de imunoglobulinas solúveis ou anticorpos, os

plasmócitos. Os mecanismos que fazem parte deste tipo de resposta são a neutralização do agente agressor, opsonização e fagocitose, activação do complemento, citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC) e, por último, desgranulação de mastócitos e basófilos e/ou eosinófilos. A neutralização do agente agressor conta com a participação das imunoglobulinas tipo A, G (IgG) e M (IgM), importantes devido à sua localização. Estes anticorpos tendem a impedir a entrada dos agentes patogénicos nas células (Carmichael e Wills, 2013; Moser e Leo, 2010).

A citotoxicidade dependente de anticorpos, consiste na destruição de células rodeadas de anticorpos por células do sistema imunitário, como linfócitos NK. Estes possuem um receptor na sua superfície que se liga às IgG. Quando vários receptores estão activados, vai haver polarização dos grânulos líticos sendo estes libertados, provocando a morte celular por apoptose ou lise. Existem alguns estudos em humanos que demonstram que, em resposta a alguns parasitas, pode ser um dos principais meios de defesa e mostram que principalmente a IgE pode levar a ADCC, por macrófagos e eosinófilos (Arosa *et al.*, 2012; Ferreira e Sousa, 2010).

A desgranulação de mastócitos e basófilos e/ou eosinófilos ocorre na presença de IgE e sobretudo em reacções alérgicas. Estas células envolvidas possuem um receptor com elevada afinidade para a IgE, contudo é necessária a presença de Ag para haver activação das células e provocar a libertação de mediadores inflamatórios. Os mastócitos vão atrair e activar os eosinófilos e basófilos para ajudarem na resposta humoral. Tal como no mecanismo anterior este também é importante na resposta contra parasitas (Arosa *et al.*, 2012; Ferreira e Sousa, 2010).

As células T são as responsáveis pela imunidade mediada por células. Os linfócitos T expressam o receptor TCR, contudo este não reconhece os antígenos na forma livre, somente os reconhece quando ligados ao complexo MHC e tem como função principal a apresentação dos péptidos na superfície das células. As células apresentadoras de antígenos (APC), células B, macrófagos e células dendríticas são as únicas capazes de expressar as moléculas MHC-II. Já os linfócitos T só expressam estas moléculas perante inflamação ou quando estão activados. No entanto, relativamente às moléculas MHC-I, as células T são as que mais expressam (Carmichael e Wills, 2013).

No timo, os linfócitos T sofrem a maturação e originam os timócitos, vão ser instruídos para reconhecerem com afinidade para o complexo MHC conseguindo sobreviver. Por outro lado, as que apresentarem baixa afinidade serão destruídas. Os linfócitos que sobrevivem à maturação no timo, originam os linfócitos T auxiliares (Th) e linfócitos T citotóxicos (Tc), expressando respectivamente na sua superfície os marcadores CD4 e CD8, que após a sua activação originam linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺. Os linfócitos T reguladores (Treg) são importantes na manutenção da tolerância, prevenção de auto-imunidades e supressão das respostas do sistema imunológico. Expressam o factor de transição Foxp3 que juntamente com interleucina 2 (IL-2) são necessários para o desenvolvimento de linfócitos TCD4⁺ no timo. A sua ausência resulta no desenvolvimento de doenças auto-imunes e ausência de Treg (Carmichael e Wills, 2013; Moser e Leo, 2010).

A molécula CD4, também conhecidas como células Th, têm a capacidade de produzir várias citocinas, ajudam também na produção de anticorpos e têm a capacidade de reconhecer os antígenos ligados ao MHC-II. As células CD8, células Tc, vigiam a infecção e levam à lise celular e reconhecem os péptidos ligados a MHC-I. Os péptidos que se unem às moléculas MHC-I resultam da degradação de proteínas pelo proteossoma. Estes fragmentos, após formarem o complexo com MHC-I, são apresentados por qualquer tipo de células nucleadas. Os péptidos que se unem a MHC-II resultam de endolisossomas. Este complexo vai ser apresentado pelas células apresentadoras de antígenos (APC) após a formação do complexo vai ser transportado para a superfície da célula para ser apresentado e ocorrer a activação das células Th. Contudo, esta ligação não é suficiente para activar as células T, pois é necessário que ocorra um co-estímulo entre o complexo formado com as *Helper* e outras células, como células dendríticas. Temos assim a célula T activada e a APC vai libertar citocinas, IL-1 e factor de necrose tumoral (TNF). Além disso, também a Th é importante na produção de citocinas (Carmichael e Wills, 2013; Moser e Leo, 2010).

A diferenciação dos linfócitos Th é influenciada especialmente pelas células dendríticas, em Th1, Th2, Th17 ou Treg. A diferenciação de Th1 e Th2 ocorre nas citocinas produzidas, Th1 liberta IL-2, TNF- α , TNF- β , que irão promover a imunidade celular pela activação de processos fagocíticos e citotóxicos nos macrófagos e linfócitos NK. As Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. Estas vão combater helmintas, diminuem as respostas das células Th1 e activam a produção de anticorpos pelos

linfócitos B. Os linfócitos Th 17 estão envolvidos no combate a infecções provocadas por fungos e bactérias extracelulares. Os linfócitos T CD8⁺ estão envolvidos na imunidade contra tumores e infecções intracelulares (Arosa et al., 2012; Carmichael e Wills, 2013).

Resposta Imunitária a *Ascaris lumbricoides*

A imunidade inata e adquirida interagem de forma a eliminar o antígeno. Assim que são ultrapassadas as barreiras físicas, pele e muco, os mecanismos das respostas específicas e inespecíficas iniciam-se de forma a neutralizar e eliminar o agente patogénico. Assim, depois de ultrapassadas as primeiras barreiras, o sistema imunitário responde a infecções helmínticas através das células Th2 (Daniłowicz-Luebert, O'Regan, Steinfeld e Hartmann, 2011).

No entanto, há evidências de que estes parasitas podem melhorar a sua própria sobrevivência, através da modulação da resposta imune do seu hospedeiro e induzir respostas regulatórias que reduzem a actividade das células efetoras (Flohr *et al.*, 2010). Tais respostas envolvem um aumento da produção de citocinas, como a IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, específicas para o alérgeno e de IgE total, eosinofilia, factor necrosante tumoral-alfa (TNF- α), factor transformante de crescimento-beta (TGF- β) e factor de crescimento epidérmico (EGF) (Cooper, 2002). As citocinas são normalmente proteínas de sinalização extracelulares produzidas por vários tipos de células que estão envolvidas nas interações célula-a-célula por intermédio de receptores específicos na superfície das células alvo (Barnes, 2008). Eles desempenham um papel fundamental na coordenação e persistência do processo inflamatório nas vias aéreas de asmáticos, como são capazes de induzir muitos dos efeitos pró-inflamatórios característicos da doença. Citocinas produzidas por linfócitos Th1 (por exemplo, IFN- γ , TGF- β) aumentam as respostas imunes celulares enquanto as citocinas produzidas pelos linfócitos Th2 (IL-4, IL-10, IL-13) favorecem as respostas dos anticorpos. Estes dois subconjuntos inibem-se um ao outro, de modo que a desregulação de citocinas está sob estudo intensivo para o seu possível papel na patogénese de muitas doenças (Arinola *et al.*, 2014).

Tal como referido anteriormente, nas helmintioses, os antígenos do parasita estimulam uma resposta de células Th2, com a produção de IL-4 e IL-5, o que induz a síntese IgE e a activação de eosinófilos. A eosinofilia é geralmente detectável antes dos helmintas atingirem o estado adulto. A função dos eosinófilos é destruir alguns helmintas através citotoxicidade celular dependente de anticorpo (Arinola *et al.*, 2014).

Inicialmente, os linfócitos B, estimulados pelos linfócitos Th2, produzem IgE em resposta à exposição inicial a um antígeno ou alérgico. Em infecções por parasitas, os níveis séricos de IgE são elevados (Cooper, 2004).

A eosinofilia e a elevação de IgE, não são só indicadores iniciais de parasitoses, podem também ocorrer noutras patologias (alergias).

Realizou-se um estudo cujo objectivo foi determinar a presença de eosinófilos e o aumento de IgE em crianças com e sem parasitas intestinais, para além de quantificar o risco relativo (RR) destes parâmetros biológicos. Para além disto, pretendia-se também avaliar as diferenças quantitativas entre estes indicadores imunológicos das helmintíases, de doenças provocadas por protozoários e outras patologias, analisando os valores de RR com as condições parasitárias e eosinofilia, assim como o aumento de IgE (Vieira, Ferraz, Fornari e Sena Barnabe, 2012).

A condição clínica dos pacientes com parasitoses varia, podendo ser assintomáticos e sintomáticos, alterando a forma polimórfica dessas doenças, apresentando diarreia, perda de peso, entre outras manifestações, ou não apresentam qualquer sintoma. Assim, a eosinofilia é um parâmetro hematológico altamente importante e deve ser considerado quando se avalia um paciente que apresenta indícios de parasitose.

Foi possível observar que as helmintioses estão associadas com processos de eosinofilia. Os valores obtidos pelo cálculo do risco relativo para a eosinofilia, em comparação com helmintas e outras doenças foi 11,71, mas para giardiose em comparação com alergias foi de 0,75. Na comparação de helmintas e giardiose, o risco relativo foi de 27,33. Estes valores observados podem indicar que as infecções por helmintas são muito diferentes de outras patologias. Neste estudo verificou-se que as infecções por helmintas estão associadas com casos de eosinofilia com IgE alterada. A

presença de IgE com eosinofilia tem uma resposta efetora contra helmintas que causam a expulsão das larvas (Vieira et al., 2012).

As proteases inibidoras de cisteínas (CIP; Cistatinas) foram estudadas e concluiu-se que desempenham papéis importantes na modulação da imunidade do hospedeiro (Hartmann e Lucius, 2003). CIP é um grupo de inibidores de proteases de cisteína que se ligam de forma reversível às proteases de cisteína, regulam as suas actividades proteolíticas e é libertado pelos nematodes é identificada como um dos mais importantes moduladores da resposta imune do hospedeiro. A inibição destas proteases de cisteína pode suprimir a activação de células dendríticas e interferir com a formação do complexo MHC-II:Antigénio, resultando na diminuição da capacidade das células apresentadoras de antígenos para activar as células T CD4⁺ e as respostas imunes (Mei et al., 2014).

Neste estudo, tentou-se demonstrar que a proteína recombinante CIP de *Ascaris lumbricoides* (Al-CIP) inibiu fortemente as actividades da catepsina L, C, S, e mostrou um efeito mais fraco para catepsina B. Em seguida, analisou-se a estrutura de Al-CIP. Foram identificados os segmentos críticos da molécula Al-CIP que poderiam estar envolvidos na interacção entre Al-CIP e as proteases-alvo (Mei et al., 2014).

O esclarecimento da relação entre a estrutura e a função CIP do parasita iria facilitar a descoberta de um novo grupo de medicamentos para o tratamento de doenças alérgicas. Para este efeito, foi investigada a base estrutural da função imunomodulatória de CIP de *Ascaris lumbricoides*. Identificou-se o segmento N-terminal, o ciclo 1 e o ciclo 2 como as regiões-chave para a ligação Al-CIP com catepsinas. No entanto, estes resultados mostraram, ainda, que apenas as mutações no ciclo 1 e ciclo 2 reduzem significativamente a actividade de inibição da Al-CIP. A análise de acoplamento entre o Al-CIP e as quatro catepsinas demonstrou várias afinidades de ligação que foi consistente com as actividades de inibição detectadas na análise enzimática. Al-CIP tem menos actividade inibidora contra a catepsina B, em comparação com C, L e S. A análise estrutural e de ancoragem sugeriu que a especificidade é principalmente devida à inserção de um segmento curto de catepsina B, fazendo com que houvesse um impedimento estérico para a ligação Al-CIP. Estes resultados revelaram os detalhes da interacção molecular potencial entre Al-CIP e as proteases, identifica as regiões críticas

para as funções de inibição de AI-CIP, e fornece uma explicação para a actividade de inibição diferencial de AI-CIP contra as quatro catepsinas estudadas (Mei *et al.*, 2014).

Em conclusão, este estudo demonstra que o inibidor de protease da cisteína a partir do nematode gastrointestinal humano, *A. lumbricoides*, tem efeito distinto sobre diferentes catepsinas. A análise estrutural da proteína recombinante AI-CIP identifica os principais segmentos envolvidos na função enzimática desta molécula. Estas observações podem fornecer informação importante sobre o mecanismo molecular da imunossupressão associada com as infecções de helmintas e pode ser útil para o desenvolvimento de fármacos imunomoduladores anti-alérgicos (Mei *et al.*, 2014).

O factor de activação das células B (BAFF) é uma citocina que regula a produção de anticorpos, é um membro ligando da superfamília do factor de necrose tumoral e é um importante regulador da activação das células B (Hartmann e Lucius, 2003). É expresso principalmente em células imunitárias inatas, tais como os neutrófilos, os macrófagos e as células dendríticas, mas é também produzido por células não-hematopoiéticas (Chapman, 2006).

Esta molécula pode existir como forma de célula ligada à superfície ou solúvel, o BAFF solúvel interage com três receptores: TACI (activador transmembranar e modulador de cálcio e ligando interactor de ciclofilina), BCMA (antígeno de maturação das células B) e BAFF-R (receptor de BAFF), este último expresso em células B periféricas. As experiências *in vitro* têm demonstrado o papel essencial de BAFF na produção de anticorpos IgA e IgG e o efeito sinérgico com a IL-4 sobre a transcrição de IgE. Nestes processos, o BAFF-R também desempenha um papel importante (Alvarez-Fernandez, Liang, Abrahamson e Su, 2005).

As alterações nos níveis de BAFF são detectáveis no plasma em diferentes condições imunológicas relacionadas. Além disso, há evidências de que, por infecção com o nematode, animais resistentes têm níveis aumentados de BAFF. Não existem estudos que avaliem o papel do BAFF na produção de anticorpos específicos para *A. lumbricoides* ou IgE total em humanos, naturalmente expostos a este parasita (Mei *et al.*, 2014).

Foi observado que os asmáticos têm uma resposta de anticorpos superior a nematodes. Estes indivíduos são um grupo interessante para analisar estas

características. Os objectivos deste estudo foram: investigar a relação entre o BAFF e os níveis de anticorpos específicos para *A. lumbricoides*, avaliar a relação entre BAFF e IgE total e IgE específica a alérgenos não-parasitários em pacientes asmáticos e controlos não-asmáticos e por último avaliar a relação entre os níveis de BAFF e a expressão celular na superfície do seu receptor (BAFF-R), em células B CD19⁺ (Liu *et al.*, 2011; Mei *et al.*, 2014).

Os resultados deste estudo mostram que os níveis de BAFF solúveis são mais baixos em indivíduos com alto nível de IgE específica para *A. lumbricoides*, sugerindo que essa citocina desempenha um papel importante na resistência das respostas de anticorpos para este parasita e apoia estudos de genética molecular realizados anteriormente. Curiosamente, os níveis de BAFF solúvel não estão relacionados com a IgE total ou IgE específica a ácaros do pó, também de acordo com estudos anteriores. Estes resultados sugerem que as diferenças nos níveis de BAFF estão relacionados com a intensidade da resposta de anticorpos para *A. lumbricoides* (Mei *et al.*, 2014).

Além disso, não foram encontradas diferenças nos níveis de BAFF entre pacientes asmáticos e os controlos. Como o ARNm, o BAFF foi expresso em células mononucleares, mas como uma proteína que não foi detectada na superfície celular, incluindo monócitos e células B. A potencial ligação mecânica entre os níveis mais baixos de BAFF e a força dos anticorpos específicos para *A. lumbricoides*, pode estar relacionada com a relação inversa entre os níveis de BAFF e a expressão de BAFF-R em células B, um receptor que estava presente na superfície da célula, em todos os estados de desenvolvimento de células B periféricas. O papel do BAFF na susceptibilidade à infecção *A. lumbricoides* e suas implicações clínicas, merecem mais estudos (Bornacelly, Mercado, Acevedo e Caraballo, 2014).

“Hipótese da Higiene”

A "Hipótese da Higiene" sugere que a melhoria do saneamento leva a um aumento da incidência de doenças alérgicas em indivíduos sensíveis (Yazdanbakhsh, Kremsner e van Ree, 2002). A situação é diferente em países, como a África subsaariana, Ásia e América Latina, onde as infecções por helmintas permanecem endémicas e o risco de desenvolvimento de doenças alérgicas, como a asma, é menor

(Maia, Marcopito, Amaral, Tavares e Santos, 2004). Esta hipótese sugere uma correlação negativa entre infecções helmínticas crônicas e a reactividade alérgica a alérgenos comuns. Há também uma crescente evidência de que a infecção por helmintas pode ser capaz de modular a expressão da doença alérgica (Van den Biggelaar *et al.*, 2000; Yazdanbakhsh *et al.*, 2002).

A “hipótese da higiene” sugere que existe uma relação inversa entre alergenicidade e a exposição a vários agentes infecciosos ou endotoxinas bacterianas (Yazdanbakhsh *et al.*, 2002). Esta hipótese sugere ainda que há uma relação inversa entre a exposição microbiana durante a infância (como a animais, com outras crianças na creche e no caso de serem famílias numerosas) e doenças atópicas; uma maior exposição a micróbios está associada a uma menor probabilidade de desenvolvimento de doenças como a febre dos fenos e asma. Isto pode ser explicado por a alergia ser mediada primariamente pela interação dos linfócitos B, IgE, e mastócitos, como controlada pela resposta Th2. A “hipótese da higiene” foi estendida para incluir a exposição microbiana e um maior número de infecções adquiridas e crônicas. As alergias ocorrem com mais baixa frequência nos países em desenvolvimento, o que sugere que a multiplicidade das infecções que ocorrem na infância protegem contra a sensibilização alérgica, induzindo uma mudança imunológica predominantemente Th2 para uma resposta do tipo Th1 (Yazdanbakhsh, Van den Biggelaar e Maizels, 2001).

As infecções bacterianas e virais promovem tipicamente citocinas do tipo Th1 de protecção. As respostas dos linfócitos Th1 e Th2 são contra-reguladoras, e a redução das células Th1 pode promover o desenvolvimento de respostas de células Th2 para antígenos no ambiente. A exposição repetida a infecções pode levar a que o corpo deixe ter principalmente uma resposta do tipo Th2, para passar a ter uma resposta do tipo Th1. No entanto, um desvio no tipo de resposta Th1 face ao microrganismo exposto não explica totalmente todos os aspectos da “hipótese da higiene” (Bielory, Mainardi e Rottem, 2013).

Semelhante à “hipótese da higiene”, existe uma relação negativa entre a exposição a helmintas e a prevalência de asma na infância e respostas atópicas. A resposta imunitária das Th2 é o principal mecanismo subjacente que gera doença atópica, e é também o que desencadeia uma resposta imune dirigida contra infecções helmínticas (Wilson *et al.*, 2005; Wohlleben, 2004). Na evolução do sistema imunitário,

com a sua função inicial para auxiliar na protecção contra parasitas, entre os quais se encontra *A. lumbricoides*, foi “criado” um “armazém” de domínios para futura utilização pelo sistema imunitário humano, para quando detectasse um mesmo parasita novamente. No entanto, com menos parasitas para combater, o código genético das IgE como se encontra adormecido para vários epítomos é redireccionado para outros antigénios, como para antigénios ambientais inócuos ou aeroalergénios (Bielory *et al.*, 2013).

Relação das Ascaridioses entre doenças alérgicas e asma

A imunomodulação de helmintas tem sido a base de vários estudos que mostraram uma relação inversa entre parasitas e alergias (Yazdanbakhsh *et al.*, 2002). Esses estudos indicam um aumento de doenças alérgicas em zonas urbanas, onde a prevalência de infecções parasitárias é muito baixa, em contraste com áreas rurais com más condições de saneamento, onde as doenças parasitárias são altamente prevalentes (Carvalho, Bastos e Araújo, 2006). Incidindo sobre doenças alérgicas em pacientes com parasitas intestinais, alguns estudos demonstraram um aumento dos níveis de IgE total, acompanhado pela presença de anti-*A. lumbricoides*, e uma relação inversa entre IgE total e os testes de hipersensibilidade cutânea positiva em pacientes com altas cargas parasitárias (Cooper *et al.*, 2003). De acordo com vários autores, em vez de ser considerado como uma resposta, IgE anti-*A. lumbricoides* tem sido considerada como um factor de risco para doenças atópicas e como um possível marcador, ou um factor de predisposição, para doenças alérgicas (Levin, Le Souëf e Motala, 2008; Takeuchi *et al.*, 2008).

Helmintas e aerolergénios têm uma resposta semelhante de IgE para antigénios de proteínas únicas e específicas que não podem ser explicadas apenas por acaso. Estudos epidemiológicos recentes têm sugerido que há uma reactividade cruzada contra os parasitas fortemente induzida por respostas do tipo Th2, incluindo altos níveis de IgE, eosinófilos circulantes e mastócitos (Carvalho *et al.*, 2006; Cooper *et al.*, 2008).

Num estudo foram investigados os domínios comuns que existem nas espécies que estimulam a resposta via Th2, incluindo parasitas e alergénios. As sequências de proteínas de alergénios conhecidas foram comparadas com sequências de parasitas de

zonas tropicais e investigada uma possível homologia para a ligação às IgEs. Foram examinados mais de 2000 domínios com uma amostra de 30 alérgenos e de 13 parasitas. Assim, ao longo do estudo é mostrado que a resposta da IgE humana para as enzimas helmínticas seleccionadas foi responsável pela alergia a muitos alérgenos ambientais, devido aos domínios homólogos conservados (Bielory *et al.*, 2013).

A resposta imune por IgE-eosinófilos foi originalmente desenvolvida como uma consequência da resposta imune dos mamíferos às infecções parasitárias específicas. Ao longo da última década, foi descrita uma relação inversa entre distúrbios atópicos e infecções por helmintas com crescente evidência de que as infecções por helmintas podem proteger o hospedeiro contra patologias alérgicas mediadas por Th2, embora os próprios helmintas sejam fortes indutores de Th2 (Rook, 2012; von Mutius, 2007). Em estudos onde se utilizaram como cobaias ratinhos, o alívio da alergia não é conseguido através do desvio imune Th1, mas está ligado à expansão da actividade de células T reguladoras (Kitagaki *et al.*, 2006). A partir destas teorias, foi proposto um esquema do processo evolutivo da IgE e a mudança geral no paradigma Th1 / Th2 ao longo do tempo. Os parasitas e outros antigénios provocam uma indução semelhante à resposta de IgE, e os domínios comuns conservados que representam os epítomos de alérgenos podem ser observados (Bielory *et al.*, 2013).

Estes resultados reforçam o conceito de que os domínios comuns existem entre as espécies que estimulam a resposta via Th2, incluindo parasitas e aeroalérgenos. Foram encontradas fortes sequências de proteínas homólogas de alérgenos conhecidos e compararam-se relativamente a outras sequências de parasitas de zonas tropicais e temperadas. Num estudo recente, a indução de anticorpos IgE conduziu a reactividade cruzadas para aeroalérgenos por infecções helmínticas o que levou a sugerir que a resposta auto-imune ao parasita pode provocar doença alérgica (Santiago *et al.*, 2012).

Neste estudo foram usadas sequências de proteínas (enolase, albumina, tropomiosina e tripsina) para serem comparadas com parasitas e aeroalérgenos, verificando se existia ou não uma homologia significativa. Assim, ao analisar as homologias concluiu-se que *A. lumbricoides* teve uma correlação mais significativa com a tropomiosina (Bielory *et al.*, 2013).

Tropomiosina é um *pan-alérgeno* bem conhecido, que pertence a uma família de proteínas altamente conservadas encontradas em células musculares e não

musculares de invertebrados. Os invertebrados que podem causar alergias são os crustáceos, aracnídeos, insectos e moluscos, mas as tropomiosinas dos vertebrados são não alergénicas. A tropomiosina também pode ser um antigénio importante que induz a resposta de IgE por eosinófilos em infecções por nematodes. Os presentes dados mostraram homologia significativa entre alguns parasitas (*Onchocerca volvulus*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Clonorchis sinensis* e *A. lumbricoides*). Ambos os parasitas, *O. volvulus* e *A. lumbricoides*, têm elevada pontuação com *Anisakis simplex*, o que é consistente com outros estudos, provavelmente porque os alergénios nematodes incluem paramiosina de *A. simplex* (Blackwell *et al.*, 2011; Hunninghake *et al.*, 2007; Sereda, Hartmann e Lucius, 2008).

Existe reactividade cruzada entre *Blomia tropicalis* (um importante ácaro do pó em regiões tropicais e subtropicais) e *O. volvulus*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *C. sinensis*, e *A. lumbricoides* mas não com outros parasitas tropicais. As razões para a selectividade da reacção cruzada de forma distinta são desconhecidas. *S. japonicum* tem um efeito protector nas infecções gastrointestinais, apoiando ainda mais o conceito de que a reactividade cruzada existe e que os helmintas desempenham um papel fundamental no equilíbrio entre as vias Th1 e Th2 (Daschner, Cuéllar, e Rodero, 2012; Zhao, Zhang, Jiang, Jiang e Liu, 2009).

Os dados apresentados indicam que existem domínios conservados específicos para parasitas e alergénios. Isso apoia a teoria de que a resposta imunitária por IgE e eosinófilos para alergénios comuns poderia ser uma consequência directa da estimulação constante de parasitas. Apresentam homologias entre parasitas e alergénios o que acrescenta informação importante e apoiam estudos sobre o efeito protector das infecções parasitárias no desenvolvimento de atopia e asma (Capron, 2011; Flohr, Quinnell e Britton, 2009; Pritchard, Blount, Schmid-Grendelmeier e Till, 2012;). Isto pode explicar como a resposta IgE nos humanos para as enzimas helmínticas seleccionadas são responsáveis pela alergia a muitos aeroalergénios devido aos domínios homólogos conservados. No entanto, esta semelhança na sequência de aminoácidos não prevê a reactividade cruzada entre antigénios e anticorpos IgE, estudos adicionais podem ajudar a explicar melhor a relação da resposta imune entre aeroalergénios e antigénios parasíticos. Com futuras pesquisas, o estudo da evolução da relação parasita-hospedeiro, da resposta imune e da crescente disponibilidade de dados

do genoma de helmintas, pode ser possível identificar muitos mais domínios conservados entre aeroalergénios e helmintas. (Bielory *et al.*, 2013).

Num outro estudo, Acevedo *et al.* estudaram as propriedades alergénicas de *A. lumbricoides* tropomiosina (Asc I 3) e a frequência de sensibilização dos indivíduos expostos ao parasita. Neste estudo, foram clonadas, purificadas e analisadas as propriedades alergénicas de tropomiosina produzida por *A. lumbricoides*. Também foi avaliada a reactividade de IgE para este alergénio, entre indivíduos asmáticos e não-asmáticos, sensibilizados ao extracto de *A. lumbricoides* (Acevedo *et al.*, 2011).

Assim, verificou-se não haver evidências de que as respostas de IgE para *A. lumbricoides* tropomiosina estejam directamente relacionadas com os sintomas da asma, mas alguns estudos epidemiológicos sugerem que a infecção por *A. lumbricoides* é um importante factor de risco para asma e sensibilização alérgica (Hagel *et al.*, 2007; Hartmann e Lucius, 2003; Takeuchi *et al.*, 2008). A nível experimental, foi descrito que *A. lumbricoides* induz por si só sensibilização e asma alérgica. Infelizmente, os dados sobre a exposição experimental de pacientes asmáticos a alergénios de *A. lumbricoides* são escassos, e os sintomas alérgicos associados à infecção por *A. lumbricoides*, embora muitas vezes suspeita, não foram rigorosamente documentados. No entanto, o reconhecimento de IgE para *A. lumbricoides* tropomiosina e rAsc I 3 (Asc I 3 recombinante) por pacientes asmáticos e a capacidade de induzir a desgranulação dos mastócitos *in vivo*, sugerem que este alergénio pode ser clinicamente relevante para alguns pacientes que vivem em ambientes tropicais (Acevedo *et al.*, 2011).

O papel das infecções na prevenção de atopia e asma ganhou muito apoio nos últimos anos com a “hipótese da higiene”. A “hipótese da higiene” é baseada em estudos epidemiológicos que sugerem que a exposição precoce a infecções pode prevenir o desenvolvimento de atopia (Jackson, Friberg, Little e Bradley, 2009; Wills-Karp, Santeliz e Karp, 2001). Os mecanismos imunológicos responsáveis pela produção de IgE que são protectores em infecções helmínticas são semelhantes àquelas para a produção de IgE específica contra alergénios. A colonização por helmintas previne o desenvolvimento posterior de inflamação das vias aéreas induzida por alergénios eosinófilos e a produção de citocinas específicas de alergénios Th2. Por outro lado, os efeitos protectores da infecção helmíntica na prevenção da asma atópica não podem ser explicados pela modulação da resposta de IgE, porque a supressão da inflamação das

vias aéreas por helmintose, ocorre apesar do aumento dos níveis de IgE específicos para o antígeno. Os helmintas podem diminuir o risco de alergias, estimulando a produção de níveis elevados de IgE policlonal, que são capazes de bloquear os receptores de Fc em mastócitos, ou através da promoção de elevados níveis de citocinas reguladoras, capazes de baixar a regulação das respostas alérgicas (Van den Biggelaar et al., 2004).

A associação entre a subpopulação de células T de memória $CD4^+ CD45RO^+$ e o estímulo de IgE contra ambos os parasitas e alérgenos depende da citocina reguladora IL-10 (Hagel, Di Prisco, Goldblatt e Le Souëf, 2004; Kitagaki *et al.*, 2006). Estes dados, mostram que as mudanças paralelas na libertação de IL-5, são as mais consistentes com a explicação de que em ratos infectados por helmintas houve redução das respostas Th2 alérgico-específicas. A indução da cascata reguladora, caracterizada por a IL-10 na libertação de células T, tem sido relacionada com a modulação imune por helmintas em diversos modelos de doenças, incluindo alérgicas, e doenças auto-imunes. A supressão da IL-10 libertada em ratos infectados por helmintas pode representar a redução de antígenos na resposta de Th2, ou, em alternativa, uma libertação de citocinas a partir de células reguladoras activadas. As células T com propriedades reguladoras com antígeno não específico podem ser induzidas. Estas incluem células T-reguladoras que possam produzir tanto IL-10 como IL-5, mas os seus efeitos são IL-10 dependente (Pritchard *et al.*, 2012).

Um outro estudo analisou a relação entre a produção de IL-10 por cultura de células de geo-helmintas em crianças que vivem numa área urbana do Nordeste do Brasil infectadas e não-infectadas e de IgE específica para *A. lumbricoides* ou *B. tropicalis* (ácaro presente no pó doméstico) (Souza *et al.*, 2014).

O papel imunomodulador de IL-10 na resposta imunodependente de IgE foi demonstrado, não apenas na fase de indução (produção de IgE por linfócitos B), mas também na fase efectora (activação de mastócitos e de eosinófilos). No entanto, muito poucos estudos têm observado o papel desta citocina durante infecções por geo-helmintas e sua relação com as alergias e os níveis de IgE (Cooper *et al.*, 2008; Matera *et al.*, 2008; Royer *et al.*, 2001).

Ficou demonstrado que, em pacientes infectados com *A. lumbricoides*, ou mesmo aqueles livres de infecção, mas vivendo num ambiente urbano com baixo nível socioeconómico e más condições de saneamento, os níveis de IgE total foram elevados e acompanhados por elevados níveis de IgE específica para *A. lumbricoides* e/ou *B. tropicalis*. Indivíduos infectados por geo-helminthas mostraram níveis mais baixos de IgE anti-*A. lumbricoides*, e esta observação não foi relacionada com a produção de IL-10 por células mononucleares estimuladas, pois tanto para indivíduos infectados por helmintas como não infectados, não houve diferenças nos níveis de IL-10.

Os resultados sugerem que a IgE anti-*A. lumbricoides* em pacientes não infectados pode estar associada a uma resistência a parasitas. Os níveis de IgE específicos para antígenos parasitários ou alérgenos *B. tropicalis* não são prejudicados pela produção de IL-10, em crianças de áreas urbanas, onde as geo-helminthiases são endémicas (Souza *et al.*, 2014).

A associação entre a infecção por *A. lumbricoides* e asma é um tema controverso que tem sido estudado por vários autores com base na “hipótese da higiene”. Embora tenha havido uma série de estudos recentes, o tema permanece controverso. Uma meta-análise mostra que a infecção por *A. lumbricoides* não costuma proteger contra a asma. No entanto, num estudo com metodologia semelhante descobriu-se que helmintioses, incluindo ascaridiose, são possivelmente um factor protector contra a asma (Feary, Britton e Leonardi-Bee, 2011; Leonardi-Bee, Pritchard e Britton, 2006).

Bragagnoli e Silva propuseram avaliar as cargas parasitárias de crianças, de um bairro de baixo nível socioeconómico do Nordeste do Brasil, com ascaridiose para quantificar o número de ovos, bem como a associá-los com asma e aos seus sintomas.

As infecções de acordo com as diferentes cargas parasitárias provocaram diferentes respostas imunológicas. A carga parasitária leve de *A. lumbricoides* é um factor protector contra a asma, ao passo que a carga parasitária elevada é um factor de risco. A explicação para o efeito protector ou não de helmintiasis contra doenças alérgicas, ou a falta da mesma, inclui a idade da população, a carga parasitária, o tempo de exposição ao verme, e as espécies de helmintas (Carvalho *et al.*, 2006). Quanto à idade da população, houve uma tendência para a prevalência da asma diminuir com o aumento da idade. A carga parasitária leve só foi significativamente associada na idade entre os três e os seis anos, que é a mesma faixa etária descrita num estudo sobre atopia

e condições socioeconómicas na Alemanha (Bergmann, Edenharter, Bergmann, Lau e Wahn, 2000).

Portanto, os resultados obtidos indicam que a baixa carga parasitária da infecção por *A. lumbricoides* mostra ser um factor protector contra a asma e os seus sintomas. Além disso, a carga parasitária é importante na elevada prevalência da asma e os seus sintomas, em crianças entre dois e dez anos de idade, que vivem em áreas urbanas com baixo índice de desenvolvimento humano. Estas descobertas contribuem para a discussão sobre a existência de factores de protecção contra doenças atópicas em crianças parasitadas por *A. lumbricoides*. (Bragagnoli e Silva, 2014).

Parasitoses por *Ascaris lumbricoides* em Portugal

Em Portugal, bem como em toda a Europa, as parasitoses não apresentam grande prevalência, sendo a maioria dos casos encontrados em refugiados e imigrantes (Xavier, Domingues e Marcos, 2012).

Existem muito poucos estudos sobre helmintioses em Portugal, e os poucos realizados mostram uma baixa taxa de infecção intestinal por parasitas, entre 3.4% e 19%, sendo a prevalência de *A. lumbricoides* de 0 a 2%, em 2009 (Fernandes *et al.*, 2008; Sarmiento, Costa, Valente e Teixeira, 2004). Porém, nem sempre foram assim tão baixos os valores de parasitoses intestinais em Portugal. Houve tempos em que as taxas eram mais elevadas (tabela 1), no entanto, com o desenvolvimento do saneamento básico, as melhorias das condições socioeconómicas e um melhor acompanhamento médico levaram a uma diminuição dos casos de parasitismo nas últimas décadas. As crianças continuam a ser as mais afectadas, principalmente as mais desfavorecidas. Os casos de crianças parasitadas por *A. lumbricoides* são mais comuns naquelas que vivem em meios rurais e cujos pais têm actividades agrícolas (Fernandes *et al.*, 2008; Salgado *et al.*, 2013).

Tabela 1: Taxa de parasitismo intestinal em Portugal nas últimas três décadas (Salgado, Gata e Osler, 2013).

	GLOBAL	ASCARIS	TRICHIURA	ESTRONGILÓIDES	ANCILÓSTOMO	TÉNIAS	GIARDIA
1980-1989	14-90	0,3-70	2-77	0-0,6	0-0,3	0-0,3	6-33
1990-1999	14-19	0,2-5	0-0,7	0	0	0	10-13
2000-2009	3-5	0-2	0-3*	0,9*	0-1,4*	0	3-9

O uso no nosso país de desparasitação regular não é necessário, pois a taxa de parasitismo por helmintas em Portugal é inferior a 20%. Só em zonas cuja prevalência é superior a 20% se justifica este tipo de prevenção em humanos. Assim, se em Portugal a taxa fosse superior a 20%, mesmo sendo de baixo risco, deveria fazer-se desparasitação uma vez por ano. Se fosse superior a 50% deveria ser efectuada duas vezes por ano (Xavier *et al.*, 2012).

Terapêutica

A terapêutica anti-helmíntica usada no tratamento de helmintíases intestinais é altamente eficaz, porém tem que ser associada a medidas de higiene tanto individuais como da comunidade para interromper o ciclo biológico do parasita. Em muitas regiões onde as infecções por geo-helmintas são endémicas, uma única dose de albendazol é usada em programas de administração de medicamentos para controlar as infecções. Existem poucos dados sobre a eficácia da administração de doses únicas em comparação com a dos regimes alternativos (Adegnika *et al.*, 2014).

O albendazol é usado frequentemente na administração de medicamentos em massa (MDA) campanhas para o controlo de infecções por helmintas intestinais. No entanto, há necessidade de reavaliar a sua eficácia e segurança num rigoroso teste clínico para fornecer evidências científicas para a utilização dessas intervenções. O regime de tratamento de dose única com albendazol é amplamente usado como um

tratamento para helmintas intestinais, devido à sua relação custo-eficácia e sua maneira relativamente fácil de implementação (Hotez *et al.*, 2007; Molyneux, Hotez e Fenwick, 2005).

No Gabão, país africano, o albendazol é usado como um tratamento de dose única em grande escala. Tanto em centros de saúde, como durante as campanhas de administração de medicação, para tratar preventivamente as infecções por geo-helmintas nesta comunidade procede-se como acima se refere. Apesar desta prática, a prevalência de geo-helmintas permanece elevada, levantando a questão da eficácia de um regime de dose única (Adegnika *et al.*, 2007; Adegnika *et al.*, 2010; van Riet *et al.*, 2007).

Para avaliar o efeito da duração do tratamento com albendazol contra *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilostomídeos, foi realizado um ensaio clínico ao acaso/aletório, controlado e comparando um a um do dois regimes de três dias de albendazol para tratar crianças em idade escolar infestadas com pelo menos um dos helmintas mencionados (Ayola A Adegnika *et al.*, 2014).

A principal estratégia de controlo contra geo-helmintas em zonas de alta endemicidade, consiste na desparasitação através da administração de medicamentos em massa de uma única dose de albendazol. No entanto, há necessidade de reavaliar a sua eficácia e segurança num rigoroso teste clínico para fornecer evidências científicas para a utilização destas intervenções. Assim, foi realizado um ensaio clínico aleatório e controlado, para determinar a eficácia do tratamento prolongado com albendazol contra a infecção por geo-helmintas. Este ensaio recaiu sobre um total de 175 crianças. As taxas de cura e a redução de ovos foram acima de 85% para a infecção por *A. lumbricoides*, (85% e 93% respectivamente). Para curar a infestação de ancilostomídeos foram necessárias duas doses. Contudo, enquanto o regime de três dias não foi suficiente para curar a *T. trichiura*, este regime reduziu o número de ovos até 90.6%. O regime de três doses de albendazol conduziu a aumentos consideráveis nas taxas de cura contra estas três espécies de helmintas, em comparação com regimes de uma ou duas doses (Ayola A Adegnika *et al.*, 2014).

Estes resultados mostram a necessidade de múltiplas doses de albendazol para alcançar uma alta taxa de cura de forma adequada contra os três principais helmintas. O albendazol tem apenas um efeito moderado nas fases larvares das três espécies e a

redução da produção de ovos é provável que seja o resultado do seu efeito contra o verme adulto, para cada espécie. O albendazol foi seguro e bem tolerado em todos os regimes. O tratamento com uma única dose de albendazol reduz consideravelmente a infecção por *A. lumbricoides*, mas tem apenas um efeito moderado sobre as infecções por ancilostomídeos e *T. trichiuria*. A opção de uma dose única pode ainda ser o regime preferido porque equilibra a eficácia, segurança e conformidade durante a administração de medicamentos (Ayola A Adegnik et al., 2014).

Conclusão

Geo-helminthoses são as parasitoses intestinais mais comuns no Homem, sendo a ascaridiose a mais frequente. Estas têm elevada prevalência em zonas quentes e húmidas como em África Subsaariana, América, China e Ásia Oriental, devido às precárias condições de saneamento nestes locais.

A OMS tem como objectivo eliminar a morbilidade causada por estes parasitas, até 2020. Estão já delineadas várias medidas estratégicas de prevenção, de forma a diminuir e impedir a disseminação de geo-helminthas. O uso de terapêutica adequada em pessoas infectadas, a prevenção da infecção de quem vive em zonas endémicas, através da desparasitação nas zonas com prevalência superior a 20%, assim como um aumento de educação para a saúde e o aperfeiçoamento do saneamento básico, além das condições de higiene pessoais e da comunidade, são algumas dessas medidas.

A constante evolução das terapêuticas, bem como os avanços na ciência, tornam os objectivos da OMS alcançáveis.

Com a entrada dos helmintas no hospedeiro, o nosso organismo produz uma resposta imunitária de forma a eliminar e remover o agente patogénico. Assim, os nematodes induzem uma forte resposta Th2, que leva a produção e libertação de citocinas e IgE e ao aumento de mastócitos e eosinófilos.

O paralelismo entre a resposta imunitária aos helmintas e a alergia tem sido observado ao longo dos tempos e tem-se mostrado bastante controverso.

Há autores que defendem que a carga parasitária dos helmintas pode ser um factor protector contra doenças alérgicas e asma, mas também há quem defenda que tem um efeito prejudicial para o hospedeiro. Tanto alergénios como antigénios de helmintas, são potentes indutores de respostas Th2.

A “hipótese da higiene” sugere que a melhoria das condições de saneamento leva a um aumento da incidência de doenças alérgicas em indivíduos sensíveis. Em países em desenvolvimento, as infecções helmínticas são mais prevalentes e o risco de

desenvolver doenças alérgicas é menor, corroborando a teoria sobre o papel protector dos helmintas no desenvolvimento de doenças atópicas.

Embora a erradicação dos parasitas ofereça muitos benefícios para a saúde pública, a hipótese de que as infecções helmínticas podem proteger contra doenças alérgicas, levanta a possibilidade (duvidosa) de que a eliminação destes nematodes pode aumentar a incidência de asma e doenças alérgicas. Portanto, é importante perceber se a infecção por *A. lumbricoides* e as doenças atópicas estão relacionadas de algum modo.

Neste sentido, são necessários estudos mais aturados, com amostras populacionais mais abrangentes, que permitam, com rigor científico, chegar a conclusões definitivas.

Bibliografia

- Acevedo, N., Erler, A., Briza, P., Puccio, F., Ferreira, F., e Caraballo, L. (2011). Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. *International Archives of Allergy and Immunology*, 154(3), 195–206.
- Adegnika, A. A., Agnandji, S. T., Chai, S. K., Ramharter, M., Breitling, L., Kendjo, E., ... Kreamsner, P. G. (2007). Increased prevalence of intestinal helminth infection during pregnancy in a Sub-Saharan African community. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 119(23-24), 712–6.
- Adegnika, A. A., Ramharter, M., Agnandji, S. T., Ateba Ngoa, U., Issifou, S., Yazdanbakhsh, M., e Kreamsner, P. G. (2010). Epidemiology of parasitic co-infections during pregnancy in Lambaréné, Gabon. *Tropical Medicine & International Health : TM & IH*, 15(10), 1204–9.
- Adegnika, A. A., Zinsou, J. F., Issifou, S., Ateba-Ngoa, U., Kassa, R. F., Feugap, E. N., ... Lell, B. (2014). Randomized, controlled, assessor-blind clinical trial to assess the efficacy of single- versus repeated-dose albendazole to treat ascaris lumbricoides, trichuris trichiura, and hookworm infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(5), 2535–40.
- Alvarez-Fernandez, M., Liang, Y.-H., Abrahamson, M., e Su, X.-D. (2005). Crystal structure of human cystatin D, a cysteine peptidase inhibitor with restricted inhibition profile. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(18), 18221–8.
- Arinola, G. O., Oluwole, O., Oladokun, R., Adedokun, B. O., Olopade, O. I., e Olopade, C. O. (2014). Intestinal Helminthic Infection Increases Serum Levels of IL-2 and Decreases Serum TGF-Beta Levels in Nigerian Asthmatic Patients. *Open Journal of Immunology*, 04(01), 1–8.

- Arosa, F. A., Cardoso, E. M. e Pacheco, F. C. (2012). *Fundamentos de Imunologia*, 2^a ed.. pp. 57-103, Lidel.
- Barnes, P. J. (2008). The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(11), 3546–56.
- Bergmann, R. L., Edenharter, G., Bergmann, K. E., Lau, S., e Wahn, U. (2000). Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children. *Clinical & Experimental Allergy*, 30(12), 1740–1745.
- Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., Geiger, S. M., Loukas, A., Diemert, D., e Hotez, P. J. (2006). Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*, 367(9521), 1521–32.
- Bielory, B. P., Mainardi, T., e Rottem, M. (2013). Evolutionary immune response to conserved domains in parasites and aeroallergens. *Allergy and Asthma Proceedings : The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 34(1), 93–102.
- Blackwell, A. D., Gurven, M. D., Sugiyama, L. S., Madimenos, F. C., Liebert, M. A., Martin, M. A., ... Snodgrass, J. J. (2011). 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*, 5(6) e1218.
- Bornacelly, A., Mercado, D., Acevedo, N., e Caraballo, L. (2014). The strength of the antibody response to the nematode *Ascaris lumbricoides* inversely correlates with levels of B-Cell Activating Factor (BAFF). *BMC Immunology*, 15(1), 22.
- Bragagnoli, G. e Silva, M. T. N. (2014). *Ascaris lumbricoides* infection and parasite load are associated with asthma in children. *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(7), 891–7.
- Capron, M. (2011). Effect of parasite infection on allergic disease. *Allergy*, 66 Suppl 9, 16–8.
- Carmichael, A., e Wills, M. (2013). The immunology of infection. *Medicine*, 41(11), 611–618.

- Carvalho, E. M., Bastos, L. S. e Araújo, M. I. (2006). Worms and allergy. *Parasite Immunology*, 28(10), 525–34.
- CDC (2013) Ascariasis, *DPDx* -. Center for Disease Control and Prevention. Consultado em 20-09-2014, disponível em <http://www.cdc.gov/dpdx/ascariasis/index.html>
- Chapman, H. A. (2006). Endosomal proteases in antigen presentation. *Current Opinion in Immunology*, 18(1), 78–84.
- China, D. K., China, R. S. e Suri, P. (2014). *Water and Health*. (P. P. Singh e V. Sharma, Eds.) (pp. 259–273). New Delhi: Springer India.
- Cooper, P. J. (2002). Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease? *Clinical & Experimental Immunology*, 128(3), 398–404.
- Cooper, P. J., Chico, M. E., Rodrigues, L. C., Ordonez, M., Strachan, D., Griffin, G. E. e Nutman, T. B. (2003). Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(5), 995–1000.
- Cooper, P. J. (2004). The potential impact of early exposures to geohelminth infections on the development of atopy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 26(1), 5–14.
- Cooper, P. J., Mitre, E., Moncayo, A. L., Chico, M. E., Vaca, M. G. e Nutman, T. B. (2008). *Ascaris lumbricoides*-induced interleukin-10 is not associated with atopy in schoolchildren in a rural area of the tropics. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(9), 1333–40.
- Cruvinel, W.M., Júnior, D.M., Araújo, A.P., Catelan, T.T.T., Souza, A.W.S., Silva, N.P., Andrade, L.E.C. (2010) “Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória” *Rev Bras Reumatol*, 50(4), pp. 434-61.

- Daniłowicz-Luebert, E., O'Regan, N. L., Steinfeldt, S. e Hartmann, S. (2011). Modulation of specific and allergy-related immune responses by helminths. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2011, 821578.
- Daschner, A., Cuéllar, C. e Rodero, M. (2012). The Anisakis allergy debate: does an evolutionary approach help? *Trends in Parasitology*, 28(1), 9–15.
- Dold, C. e Holland, C. V. (2011). *Ascaris* and ascariasis. *Microbes and Infection / Institut Pasteur*, 13(7), 632–7.
- Feary, J., Britton, J. e Leonardi-Bee, J. (2011). Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 66(4), 569–78.
- Fernandes, S., Beorlegui, M., Brito, M. J. e Rocha, G. (2008). Consensos e Recomendações Protocolo de parasitoses intestinais, 35–41.
- Ferreira, W. F. C., Lima, N. e Sousa, J. C. F. de. (2010). *Microbiologia* , pp. 284–323. Lidel.
- Flohr, C., Quinnell, R. J. e Britton, J. (2009). Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 39(1), 20–32.
- Flohr, C., Tuyen, L. N., Quinnell, R. J., Lewis, S., Minh, T. T., Campbell, J., ... Britton, J. (2010). Reduced helminth burden increases allergen skin sensitization but not clinical allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Vietnam. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 40(1), 131–42.
- Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. S. da. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*, 5^a ed., pp. 801–807. Porto Editora.

- Hagel, I., Di Prisco, M. C., Goldblatt, J. e Le Souëf, P. N. (2004). The role of parasites in genetic susceptibility to allergy: IgE, helminthic infection and allergy, and the evolution of the human immune system. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 26(2), 75–83.
- Hagel, I., Cabrera, M., Hurtado, M. A., Sanchez, P., Puccio, F., Di Prisco, M. C. e Palenque, M. (2007). Infection by *Ascaris lumbricoides* and bronchial hyper reactivity: an outstanding association in Venezuelan school children from endemic areas. *Acta Tropica*, 103(3), 231–41.
- Hartmann, S. e Lucius, R. (2003). Modulation of host immune responses by nematode cystatins. *International Journal for Parasitology*, 33(11), 1291–1302.
- Hotez, P., Molyneux, D., Fenwick, A., Kumaresan, J., Sachs, S., Sachs, J. e Savioli, L. (2007). Control of Neglected Tropical Diseases. *N. Engl. J. Med.*, 357, 1018–1027.
- Hunninghake, G. M., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Ly, N. P., Liang, C., Sylvia, J. S., ... Celedón, J. C. (2007). Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(3), 654–61.
- INFARMED (2012). *Prontuário Terapêutico 11*. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde, pp. 71–73.
- Jackson, J. A., Friberg, I. M., Little, S. e Bradley, J. E. (2009). Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? *Immunology*, 126(1), 18–27.
- Kitagaki, K., Businga, T. R., Racila, D., Elliott, D. E., Weinstock, J. V. e Kline, J. N. (2006). Intestinal Helminths Protect in a Murine Model of Asthma. *The Journal of Immunology*, 177(3), 1628–1635.
- Leonardi-Bee, J., Pritchard, D. e Britton, J. (2006). Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(5), 514–23.

- Levin, M. E., Le Souëf, P. N. e Motala, C. (2008). Total IgE in urban Black South African teenagers: the influence of atopy and helminth infection. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 19(5), 449–54.
- Liu, S., Dong, J., Mei, G., Liu, G., Xu, W., Su, Z. e Liu, J. (2011). Crystallization and preliminary crystallographic studies of a cysteine protease inhibitor from the human nematode parasite *Ascaris lumbricoides*. *Acta Crystallographica. Section F, Structural Biology and Crystallization Communications*, 67(2), 228–30.
- Maia, J. G. S., Marcopito, L. F., Amaral, A. N., Tavares, B. de F. e Santos, F. A. N. L. e. (2004). Prevalência de asma e sintomas asmáticos em escolares de 13 e 14 anos de idade. *Revista de Saúde Pública*, 38(2), 292–299.
- Matera, G., Giancotti, A., Scalise, S., Pulicari, M. C., Maselli, R., Piizzi, C., ... Focà, A. (2008). *Ascaris lumbricoides*-induced suppression of total and specific IgE responses in atopic subjects is interleukin 10-independent and associated with an increase of CD25(+) cells. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 62(3), 280–6.
- Mei, G., Dong, J., Li, Z., Liu, S., Liu, Y., Sun, M., ... Liu, J. (2014a). Structural basis for the immunomodulatory function of cysteine protease inhibitor from human roundworm *Ascaris lumbricoides*. *PLoS One*, 9(4), e96069.
- Molyneux, D. H., Hotez, P. J. e Fenwick, A. (2005). “Rapid-impact interventions”: how a policy of integrated control for Africa’s neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Medicine*, 2(11), e336.
- Moraes, R. G. de, Leite, I. da C. e Goulart, E. G. (2008). *Parasitologia & Micologia humana*, 5^a ed., pp. 263–279. Guanabara Koogan.
- Moser, M. e Leo, O. (2010). Key concepts in immunology. *Vaccine*, 28 Suppl 3, C2–13.
- Ojha, S. C., Jaide, C., Jinawath, N., Rotjanapan, P. e Baral, P. (2014). Geohelminths: public health significance. *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(1), 5–16.

- Pritchard, D. I., Blount, D. G., Schmid-Grendelmeier, P. e Till, S. J. (2012). Parasitic worm therapy for allergy: is this incongruous or avant-garde medicine? *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 42(4), 505–12.
- Rook, G. A. W. (2012). Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42(1), 5–15.
- Royer, B., Varadaradjalou, S., Saas, P., Guillosson, J. J., Kantelip, J. P. e Arock, M. (2001). Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(5), 694–704.
- Salgado, M., Gata, L. e Osler, S. W. (2013). Parasitoses intestinais: ainda se deve fazer a desparasitação por rotina? Não! *Saúde Infantil*, 35(3), 145–148.
- Santiago, H. C., LeeVan, E., Bennuru, S., Ribeiro-Gomes, F., Mueller, E., Wilson, M., ... Nutman, T. B. (2012). Molecular mimicry between cockroach and helminth glutathione S-transferases promotes cross-reactivity and cross-sensitization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(1), 248–56.e9.
- Sarmiento, A., Costa, J., Valente, C. e Teixeira, M. (2004). Infecção por parasitas intestinais numa população pediátrica. *Acta Pediatr Port*, 35 (4), 307-311.
- Sereda, M. J., Hartmann, S. e Lucius, R. (2008). Helminths and allergy: the example of tropomyosin. *Trends in Parasitology*, 24(6), 272–8.
- Souza, V., Medeiros, D., Sales, I., Costa, V., Silva, A., Rizzo, J., ... Sarinho, E. (2014). *Ascaris lumbricoides* infection in urban schoolchildren: specific IgE and IL-10 production. *Allergologia et Immunopathologia*, 42(3), 206–11.
- Takeuchi, H., Zaman, K., Takahashi, J., Yunus, M., Chowdhury, H. R., Arifeen, S. El, ... Iwata, T. (2008). High titre of anti-*Ascaris* immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 38(2), 276–82.

- Van den Biggelaar, A. H., van Ree, R., Rodrigues, L. C., Lell, B., Deelder, A. M., Kremsner, P. G. e Yazdanbakhsh, M. (2000). Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet*, 356(9243), 1723–7.
- Van den Biggelaar, A. H. J., Rodrigues, L. C., van Ree, R., van der Zee, J. S., Hoeksma-Kruize, Y. C. M., Souverijn, J. H. M., ... Yazdanbakhsh, M. (2004). Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(5), 892–900.
- Van Riet, E., Adegnika, A. A., Retra, K., Vieira, R., Tielens, A. G. M., Lell, B., ... Yazdanbakhsh, M. (2007). Cellular and humoral responses to influenza in gabonese children living in rural and semi-urban areas. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(11), 1671–8.
- Vieira, C. C. S., Ferraz, R. R.N, Fornari, J. V. e Barnabe, A. S. (2012). Análisis epidemiológico de eosinofilia y la elevación de inmunoglobulina E como riesgo relativo y predecible de enteroparasitosis. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 64(1), 22–26.
- Von Mutius, E. (2007). Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology*, 212(6), 433–9.
- WHO. (2014). Helminthiasis transmitidas por el suelo. World Health Organization. Consultado em 01-09-2014, disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/es/>
- Wills-Karp, M., Santeliz, J. e Karp, C. L. (2001). The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nature Reviews. Immunology*, 1(1), 69–75.
- Wilson, M. S., Taylor, M. D., Balic, A., Finney, C. A. M., Lamb, J. R. e Maizels, R. M. (2005). Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 202(9), 1199–212.

- Wohlleben, G. (2004). Helminth infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation. *International Immunology*, 16(4), 585–596.
- Xavier, V., Domingues, B. e Marcos, T. (2012). Desparasitação intestinal sistemática em idade pediátrica: uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*, 28(3), 178–186.
- Yap, P., Utzinger, J., Hattendorf, J. e Steinmann, P. (2014). Influence of nutrition on infection and re-infection with soil-transmitted helminths: a systematic review. *Parasites & Vectors*, 7, 229.
- Yazdanbakhsh, M., van den Biggelaar, A. e Maizels, R. M. (2001). Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends in Immunology*, 22(7), 372–377.
- Yazdanbakhsh, M., Kremsner, P. G. e van Ree, R. (2002). Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5567), 490–4.
- Zhao, Y., Zhang, S., Jiang, L., Jiang, J. e Liu, H. (2009). Preventive effects of *Schistosoma japonicum* ova on trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis and bacterial translocation in mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24(11), 1775–80.