



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

RUTYELLE MOREIRA DE MELO SOUSA

**NÍVEIS DE INTERLEUCINAS 4, 10 E IFN- γ PRODUZIDAS
POR CÉLULAS PBMC DE INDIVÍDUOS COM ALERGIAS
RESPIRATÓRIAS E ESTIMULADAS *IN VITRO* COM
ANTÍGENOS DE *STRONGYLOIDES VENEZUELENSIS*.**

Recife
2024

RUTYELLE MOREIRA DE MELO SOUSA

**NÍVEIS DE INTERLEUCINAS 4, 10 E IFN- γ PRODUZIDAS
POR CÉLULAS PBMC DE INDIVÍDUOS COM ALERGIAS
RESPIRATÓRIA E ESTIMULADAS *IN VITRO* COM ANTÍGENOS
DE *STRONGYLOIDES VENEZUELENSIS*.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Wheverton Ricardo Correia do
Nascimento.

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Sousa, Rutyelle Moreira de Melo.

NÍVEIS DE INTERLEUCINAS 4, 10 E IFN- γ PRODUZIDAS POR
CÉLULAS PBMC DE INDIVÍDUOS COM ALERGIAS RESPIRATÓRIAS E
ESTIMULADAS *in vitro* COM ANTÍGENOS DE *Strongyloides*
venezuelensis. / Rutyelle Moreira de Melo Sousa. - Recife, 2024.
57 p. : il., tab.

Orientador(a): Wheverton Ricardo Correia do Nascimento

Coorientador(a): Catarine Aragone de Albuquerque Mello

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências, anexos.

1. Rinite Alérgica. 2. *Strongyloides stercoralis*. 3. Teste cutâneo de
hipersensibilidade. 4. Imunomodulação. 5. IL-4. I. Nascimento, Wheverton
Ricardo Correia do. (Orientação). II. Mello, Catarine Aragone de Albuquerque.
(Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

RUTYELLE MOREIRA DE MELO SOUSA

**NÍVEIS DE INTERLEUCINAS 4, 10 E IFN- γ PRODUZIDAS
POR CÉLULAS PBMC DE INDIVÍDUOS COM ALERGIAS
RESPIRATÓRIAS E ESTIMULADAS *IN VITRO* COM
ANTÍGENOS DE *STRONGYLOIDES VENEZUELENSIS*.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Me. Wilza Wanessa Melo França
UFPE/Departamento de Parasitologia

Me. Maria Tairla Viana Gonçalves
UFPE/Departamento de Parasitologia

Prof. Dr. Wheverton Ricardo Correia do Nascimento
UFPE/Departamento de Parasitologia

“Dedico à minha mãe, meu primeiro lar, onde mora meu coração e todo meu amor, a ela que vive meu sonho como se fosse seu, a ela que sob muita dedicação e esforço me fez chegar até aqui”

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me sustentado durante todo processo e nesses anos de graduação, ele nunca me deixou desamparada em nenhum momento sequer em minha vida.

Agradeço ao meu orientador Dr. Wheverton Ricardo, por cada orientação, pela gentileza, dedicação e paciência de sempre. Sou grata por conhecê-lo durante essa jornada tão árdua como a graduação.

Agradeço a Catarine Aragone, por toda confiança e parceria na realização deste trabalho.

Grata à Universidade Federal de Pernambuco e ao Instituto Aggeu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz, por ter me proporcionado estrutura e materiais necessários para concluir minha graduação e na realização deste trabalho.

Agradeço imensamente, às minhas amigas, Nayara, Mariana, Ariely e Maria Júlia, que tive o imenso prazer em dividir a cada dia na Universidade Federal de Pernambuco, obrigada meninas pelo companheirismo, carinho e amor. As minhas amigas de longos anos, Alayne Barbosa e Tainá Nascimento, obrigada por mesmo na ausência desses longos quatro anos nunca saíram do meu lado, obrigada pelo apoio e amor.

É com imenso prazer e coração transbordando de alegria que agradeço a minha mãe, Maria da Soledade, que por muito esforço me possibilitou chegar aonde cheguei, a senhora é uma mulher incrível e hoje pode dizer que sua filha mais nova se tornou biomédica. Agradeço a minha irmã Michaela Mayara, por toda paciência e ter aguentado minhas crises de choro durante a graduação, também agradeço ao meu irmão Edson Moreira por todo seu apoio e incentivo. Ao meu sobrinho Amós, por recarregar minhas baterias de amor durante os finais de semanas. Como peça fundamental, nesta reta final, agradeço a Lauro Tiago, por todo seu companheirismo, amor e incentivo todos os dias, você faz tudo ser mais leve.

Com o coração apertado, e com os olhos cheios de lágrimas, que dedico esse trabalho a minha irmã, Paula, minha estrelinha, minha protetora, sinto profundamente a ausência física, mas sei que está comigo em espírito, em cada passo e em cada conquista.

Minha eterna gratidão ao grupo PET Parasitologia, que foi meu lar

por quase três anos, aqui, encontrei não apenas um espaço de aprendizado, mas também um ambiente acolhedor, repleto de palavras de carinho e apoio, agradeço profundamente à técnica Márcia, à Dra. Mônica Camello e ao Dr. André Aires, que são verdadeiros exemplos de excelência tanto na vida acadêmica quanto pessoal. Sua dedicação e orientação foram fundamentais em minha jornada.

SOUSA, Rutyelle Moreira de Melo. Níveis de interleucina 4, 10 e IFN- γ produzidas por células PBMC de indivíduos com alergias respiratórias e estimuladas *in vitro* com antígenos de *Strongyloides venezuelensis*. 2024. 57 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A asma é uma doença inflamatória crônica poligênica das vias aéreas inferiores que pode ser desencadeada de maneira hiper-responsiva a diferentes estímulos e de diversas células inflamatórias. A inter-relação entre resposta alérgica e helmintos tem sido alvo de pesquisas, visto que, ocorre a atenuação da resposta imunológica. O *Strongyloides venezuelensis* atualmente é utilizado em pesquisas *in vivo* e *in vitro* utilizando antígenos em busca da diminuição de sintomas e patologias causadas pela toxoplasmose, colite aguda, fasciolose hepática e alterações imunológicas. Este estudo objetiva realizar testes cutâneos de hipersensibilidade, analisar os níveis de eosinófilos e imunoglobulina E e comparar os níveis de interleucinas IL-4, IL-10 e IFN- γ produzidas por células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de grupos alérgicos tratados (AT), alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA) estimuladas *in vitro* com antígenos de *Strongyloides venezuelensis*. Para a formação dos grupos foi aplicado o questionário “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC). O teste cutâneo e hemograma foram utilizados para realizar a quantificação e determinação de cada grupo. As PBMCs foram estimuladas *in vitro* com antígeno de *Strongyloides venezuelensis* para quantificação das citocinas IL-4, IL-10 e IFN- γ utilizando o sistema citofluorométrico com microesferas fluorescentes. Foram incluídos 106 indivíduos, com mediana geral de 23 anos, não foi observado diferenças significativas entre os sexos e idade dos participantes. No teste cutâneo observou-se maior positividade nos grupos AT e ANT para alergia aos ácaros. Na análise de imunoglobulina E encontrou diferenças estatisticamente significativas nos níveis de eosinofilia entre os grupos AT e NA. Na comparação dos níveis de interleucina IL-4 observou-se menor produção desta citocina no grupo AT estimulada com fitohemaglutinina em relação ao grupo NA. O IFN- γ apresentou produção significativamente aumentada no grupo NA estimulada com Fitohemaglutinina em relação ao grupo ANT. A produção de IL-10 não demonstrou diferença significativa. Desta forma, os indivíduos alérgicos tratados podem ser menos propensos a produzir uma resposta Th2.

Palavras-chave: Rinite Alérgica. *Strongyloides stercoralis*. Teste cutâneo de hipersensibilidade. Imunomodulação. IL-4.

SOUSA, Rutyelle Moreira de Melo. Levels of Interleukin 4, 10, and IFN- γ produced by PBMCs from individuals with respiratory allergies and stimulated in vitro with *Strongyloides venezuelensis* antigens. 2024. 57 pages. Undergraduate Thesis (Bachelor's Degree in Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Asthma is a chronic polygenic inflammatory disease of the lower airways that can be triggered in a hyper-responsive manner by various stimuli and different inflammatory cells. The interrelationship between allergic responses and helminths has been a subject of research, as it is associated with the attenuation of the immune response. *Strongyloides venezuelensis* is currently used in both in vivo and in vitro studies with antigens to reduce symptoms and pathologies associated with toxoplasmosis, acute colitis, hepatic fasciolosis, and immune alterations. This study aims to conduct skin hypersensitivity tests, analyse eosinophil and immunoglobulin E levels, and compare the levels of interleukins IL-4, IL-10, and IFN- γ produced by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from treated allergic (AT), untreated allergic (ANT), and non-allergic (NA) groups stimulated in vitro with *Strongyloides venezuelensis* antigens. The "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) questionnaire was used to form the groups, with skin testing and blood counts employed to quantify and define each group. PBMCs were stimulated in vitro with *Strongyloides venezuelensis* antigen to quantify the cytokines IL-4, IL-10, and IFN- γ using a cytometric system with fluorescent beads. A total of 106 individuals were included, with a median age of 23 years, and no significant differences were observed between participants' sexes and ages. The skin test showed higher positivity in the AT and ANT groups for mite allergy. Analysis of immunoglobulin E showed statistically significant differences in eosinophil levels between the AT and NA groups. In comparing IL-4 interleukin levels, lower production of this cytokine was observed in the AT group stimulated with phytohaemagglutinin compared to the NA group. IFN- γ production was significantly higher in the NA group stimulated with phytohaemagglutinin compared to the ANT group. IL-10 production showed no significant difference. Thus, treated allergic individuals may be less prone to producing a Th2 response.

Key words: Allergic Rhinitis. *Strongyloides stercoralis*. Skin Hypersensitivity Test. Immunomodulation. IL-4.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – <i>Strongyloides venezuelensis</i> em ratos Wistar (<i>Rattis norvegicus</i>).....	31
Figura 2 – Número de eosinófilos, indivíduos alérgicos (IA), alérgicos não tratados (ANT) e indivíduos não alérgicos (NA).....	41
Figura 3 – Níveis de IgE total, indivíduos alérgicos (IA), alérgicos não tratados (ANT) e indivíduos não alérgicos (NA).....	42
Figura 4 – Produção das interleucina IL-4 nos grupos alérgicos tratados (AT), alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).....	44
Figura 5 – Produção das interleucina IL-10 nos grupos alérgicos tratados (AT), alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).....	45
Figura 6 – Produção das interleucina IFN- γ nos grupos alérgicos tratados (AT), alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da gravidade da asma.....	18
Tabela 2 – Distribuição da positividade do SPT para entre os grupos de indivíduos Alérgico tratados (AT), Alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2n	Diploide
3n	Triploide
ACT	Teste de Controle da Asma
APCs	Células apresentadoras de antígenos
CI _s	Corticoides inalatórios
DC	Células dendríticas
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
FcεRI	Receptor IgE alta afinidade
FEIA	Fluoroenzimaimunoensaio
IFMs	Interferons
IgE	Imunoglobulina E
ILC2s	Células linfoides inatas do grupo 2
IMDS	Doenças inflamatórias imunomediadas
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LPS	Lipopolissacarídeos
M2	Macrofógos altamente ativados
MHC	Complexo principal histocompatível
miRNAs	microRNAs
MO	Medula óssea
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMP	Padrão molecular associado ao patógeno
PCR	Reação de cadeia polimerase
PHA	Fitohemaglutinina
PRR	Receptores de reconhecimento padrão
RA	Rinite alérgica
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SvAg	<i>Strongyloides Venezuelensis</i>
TGF	Fator de crescimento transformador de citocinas
TLRs	Receptores Toll-like

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1.1	Doenças respiratórias alérgicas	16
2.1.2	Resposta imunológicas das doenças respiratórias	19
2.1.3	<i>Correlação entre doenças respiratórias e helmintos</i>	21
2.1.4	<i>Resposta imune contra parasitos</i>	23
2.1.5	Resposta imune contra <i>Strongyloides stercoralis</i> e <i>strongyloides venezuelensis</i>	25
2.1.6	Características gerais do gênero <i>Strongyloides</i>	27
2.1.7	<i>Strongyloides stercoralis</i> e <i>Strongyloides venezuelensis</i>	28
2.1.8	Diagnóstico e tratamento	31
3	OBJETIVOS	32
3.1.1	OBJETIVO GERAL	32
3.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	METODOLOGIA	33
4.1.1	Obtenção de antígenos de <i>Strongyloides venezuelensis</i> (SvAg)	33
4.1.2	Teste cutâneo	34
4.1.3	Coleta de amostras de sangue, realização do hemograma e determinação dos níveis de IgE total	34
4.1.4	Estimular células mononucleares do sangue periférico com SvAg e comparar os níveis das citocinas IL-4, IL-10, e IFN- γ	35
4.1.5	Análise Estatística	36
5	RESULTADOS OU RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1.1	Resultados - Teste cutâneo	37
5.1.2	Resultado do objetivo II	40
5.1.3	Resultados do objetivo III	42
6	CONCLUSÃO	46

7	REFERÊNCIAS.....	47
8	ANEXOS.....	57
	ANEXO I - Documento de aprovação do comitê de ética.	

1 INTRODUÇÃO

O *Strongyloides stercoralis* é um parasito intestinal de alta prevalência nas regiões intertropicais, na maioria dos casos, sob a forma de infecção assintomática (Rajamanickam et al., 2018; Digiulio, 2019). Estima-se que o *Strongyloides stercoralis* possa afetar até 600 milhões de pessoas em todo mundo (Souza et al., 2023). Com relação a modulação do *Strongyloides venezuelensis*, já foi demonstrado que este nematoide pode ser útil para o tratamento de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, proporcionando redução local dos níveis de citocinas inflamatórias e IL-10 (Rodrigues et al., 2021). O parasito altera sistemicamente o perfil de citocinas e atenua a resposta inflamatória por ativação de células T reguladoras (Treg) (Aoyama et al., 2007; Sipahi e Baptista, 2017; Malpica et al., 2019; Rodrigues et al., 2021). Outro estudo demonstra que sorologia positiva para *Strongyloides stercoralis* parece estar associada a diminuição dos níveis de citocinas e quimiocinas, desse modo, reduzindo o risco do ambiente pró-inflamatório necessário para o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) (Rajamanickam et al., 2020). Os poucos estudos sobre relação doenças alérgicas/infecção *Strongyloides stercoralis* visam entender o risco para desenvolvimento e gravidade da asma (Leeman e Cabrera, 1995; Leonardi-Bee, Pritchard e Britton, 2006).

As alergias respiratórias, asma e rinite alérgica (RA), são caracterizadas pela reação de hipersensibilidade tipo I resultante da interação entre alérgenos presentes no ambiente com os anticorpos da imunoglobulina E (IgE) específicos (Humbert et al., 2019; Simon, 2018). Sintomas respiratórios como sibilos, aperto no peito, tosse e falta de ar limitam o fluxo respiratório e variam ao longo de vida (Global Asthma Network (GAN), 2014; Global Initiative for Asthma (GINA), 2020; Pawankar et al., 2008).

A rinite alérgica leva a inflamação da mucosa devido ao processo mediado por IgE e é, clinicamente caracterizada por quadros principais como congestão nasal, espirros, coriza e pressão nos seios nasais. A rinite alérgica é uma doença habitualmente não notificada que comumente afeta 40% da população mundial (Appiah-thompson, P.; Amuquandoh, 2023).

Em média, a asma acomete cerca de 300 milhões de indivíduos e provoca cerca de 250 mil mortes por ano no mundo (Global Asthma Network (GAN), 2014; Global Initiative for Asthma (GINA), 2020; Pawankar et al., 2008). A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas associada a sintomas respiratórios caracterizada pela dispneia, tosse, sibilância e aperto no peito (Kuschnir et al., 2016). Dessa forma, é considerada um problema de saúde global, pois afeta a qualidade de vida dos indivíduos acometidos e estima-se que 500 milhões de pessoas são acometidas com a doença (Bousquet et al., 2008; Brožek et al., 2010, 2017; Kakli e Riley, 2016).

A inter-relação entre alergias respiratórias e enteroparasitoses tem sido foco de diversas pesquisas, visto que, em indivíduos alérgicos e ao mesmo tempo parasitados, pode ocorrer uma atenuação da resposta inflamatória alérgica (Tsubokawa; Satoh, 2022; Gazzinelli-Guimaraes e Nutman, 2018). Determinados helmintos são capazes de secretar uma variedade de imunomoduladores, alguns deles mostram efeitos protetores em pacientes asmáticos, dentre esses o *Strongyloides venezuelensis* (Tsubokawa; Satoh, 2022; Gazzinelli-Guimaraes e Nutman, 2018; Maizels e McSorley, 2016; Sitcharungsi e Sirivichayakul, 2013; Rodrigues et al., 2021).

A interação parasita-hospedeiro na modulação do tipo de resposta aos fenótipos clínicos da asma e fatores intrínsecos do hospedeiro, como genes canônicos de vias indutoras imunológicas, podem ser fundamentais para uma resposta efetora. Além de genes, fatores epigenéticos podem influenciar transcricionalmente vias importantes na resposta imune, em que microRNAs (miRNAs) têm papel direto na regulação da inflamação, podendo ativar e modular alvos da imunidade inata (Chen et al., 2019; Shukla, Singh e Barik, 2011). Essa resposta imune é estimulada pela resposta de células Th2, acarretando a predominância na produção de interleucinas IL- 4, IL-5 e IL-13, assim como, o aumento dos níveis de IL-10, provocando a elevação de IgE, com expressão de receptores de IgE nos basófilos, mastócitos e produção de eosinófilos, (Souza et al., 2023; Springer et al., 2021; Alcântara-neves et al., 2014; Medeiros et al., 2003)

Dentre as parasitoses, destacam-se os helmintos que podem atuar como supressores das doenças alérgicas, autoimunes e pulmonares através da

geração de células T reguladoras e produção de IL-10 capazes de suprimir as respostas Th1 e Th2 (Donovan et al., 2022; Maizels, 2020; Nascimento et al., 2014; Wilson et al., 2007).

Poucos estudos avaliam a imunomodulação do *Strongyloides* em doenças alérgicas e não demonstram efeitos significativos no risco de desenvolvimento e gravidade da asma (Leonardi-Bee, Pritchard e Britton, 2006). Antígenos deste nematódeo também poderiam atenuar o efeito inflamatório nas alergias com o envolvimento de células Treg (Leonardi-Bee, Pritchard e Britton, 2006). Portanto, este estudo objetiva avaliar o potencial imunomodulador *in vitro* do antígeno bruto do *Strongyloides venezuelensis* em células PBMC de indivíduos com asma/ rinite alérgica por meio da produção de citocinas (IL-4, IL-10, e IFN- γ), níveis de eosinófilos, IgE total e teste cutâneo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 Doenças respiratórias alérgicas

Alergias respiratórias como asma e rinite alérgica são enfermidades crônicas mais recorrentes em todo mundo, que apresentam heterogeneidade e manifestações complexas (Wang et al., 2023). Acredita-se que as alergias respiratórias sejam desencadeadas por fatores presentes em ambientes como queima de combustível, fungos, microrganismos e parasitas. Além disso, a predisposição genética, epigenética e características socioeconômicas influenciam na sintomatologia (Wang et al., 2023).

As alergias respiratórias geram uma condição que o organismo reage de forma anormal ao alérgeno, dessa forma, desencadeando resposta inflamatória nas vias aéreas de maneira hiper-responsiva em indivíduos (Mijac et al., 2024). Além disso, a hiper-responsividade brônquica é uma resposta anormal não presente em indivíduos

não alérgicos (Mijac et al., 2024).

A resposta imune pode causar diversos danos no sistema respiratório do indivíduo (Lei; Grammer, 2019). Os alérgenos mais comuns incluem pólen, ácaro, pelos de animais domésticos, alguns alimentos, insetos e medicamentos (Lei; Grammer, 2019). As reações alérgicas podem ser definidas pela reação de hipersensibilidade do tipo I e normalmente mediadas pela ação de IgE (Mijac et al., 2024).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define asma como uma doença crônica que afeta mais de 340 milhões de pessoas em todo mundo (“Global initiative for asthma - GINA”, 2016). Aproximadamente 10% dos pacientes asmáticos desenvolvem a sintomatologia grave da asma podendo chegar a óbito, isso pode ser verificado pelo estudo por Prietsch e colaboradores em 2012 que descreve que no período de 1980 e 2007 ocorreram cerca de 9.051 mortes no Brasil grande parte jovens menores de 19 anos. As manifestações clínicas da asma se caracterizam por produção de muco, tosse, dispneia, aperto no peito e falta de ar, o fenotípico mais comum da asma é a mediação por eosinófilos caracterizada pela ativação das células T auxiliares Th2 (Cremades-jimeno et al., 2021).

A IV Diretriz Brasileira para Manejo da Asma (2006) recomenda a classificação que abrange vários aspectos clínicos e físicos, dessa forma, podendo ser definida como persistente leve, persistente moderada e persistente grave (“IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma”, 2006).

Tabela 1 - Classificação da gravidade da asma.

	Intermitente	Leve	Moderada	Grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Mensais	Quase diários

Necessidade de agente beta-2 agonista inalatório para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Frequentes
VEF1* ou PFE**	≥80% previsto	≥80% previsto	60-80% previsto	≤60% previsto
Variação VEF1 ou PFE	<20%	<20%-30%	>30%	>30%

Fonte: IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2006.

VEF1* : Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE*: Pico de fluxo expiratório

De acordo com a IV Diretriz Brasileira para Manejo da Asma, 2006, a distribuição de asma no Brasil ocorre em 60% dos casos de forma intermitente (“IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma”, 2006).

A rinite alérgica(RA) é uma reação alérgica devido a interação de alérgenos presentes no meio ambiente com anticorpos específicos da imunoglobulina IgE após o contato com a mucosa nasal (Zheng; Yu, 2022). A RA possui caráter inflamatório

Th2 mediada por IgE de curta a longa duração que correlaciona várias citocinas diferentes causando uma hipersensibilidade do tipo I (Zheng; Yu,2022). Alguns estudos mostram que mais de 500 milhões de indivíduos em todo mundo são afetados pela RA independente da sua faixa etária, causando condições de incapacidade física, mudança psicológica, fadiga, produtividade (Amuquandoh, 2023). Circunstâncias nasais como coriza, espirros, prurido e congestão nasal contribuem para a má qualidade de vida desses indivíduos (Amuquandoh, 2023).

2.1.2 Resposta imunológicas das doenças respiratórias

O processo inflamatório presente nas vias áreas envolvem vários tipos de células, incluindo células epiteliais, musculares, musculatura lisa, mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos e neutrófilos. Em consonância, as interleucinas, quimiocinas, selectinas, óxido nítrico, eicosanoides, moléculas de adesão e histaminas. Todas essas moléculas contribuem para o processo de broncoconstrição e produção de secreção mucoide (Guida; Riccio, 2019).

Os avanços na compreensão do mecanismo das doenças respiratórias se baseiam em mediação e ativação das respostas dos linfócitos Th2, essa resposta ocorre devido ao contato prévio com o alérgeno no ambiente pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) (Schulke et al., 2023). As interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 desempenham papel fundamental nas doenças respiratórias, estas são ativadas e produzidas pelas células Th2. Além disso, alguns estudos também apontam as citocinas IL-13, IL-17, IL-21 e IL-22 como fatores estimulantes de granulócitos/macrófagos (Iwasaki et al., 2021).

As interleucina IL-4, IL-5 e IL-13 são responsáveis pela diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos que por sua vez induzem a produção de IgE específica que atua na diferenciação de Th2 e ativação dos eosinófilos, dessa forma, produzindo o quadro de sensibilização (Iwasaki et al., 2021).

IgE é fundamental para o processo inflamatório alérgico. IgE fixa-se na superfície celular através de receptores Fcε presentes nas imunoglobulinas mastócitos, basófilos, linfócitos T, linfócitos B ativados e eosinófilos (Gauvreau;

El-gammal; O'byrne, 2015). Uma vez interligados ocorrerá o processo de desgranulação, dos mastócitos ocorre a liberação de histamina além de corroborar para ativação de ácido araquidônico, formação de leucotrienos, prostaglandinas D2 (PGD2) e mediadores inflamatórios lipídicos (Gauvreau; El-gammal; O'byrne, 2015).

Os eventos alérgicos podem ser divididos em hipersensibilidade do tipo 1 (ocorre nos primeiros minutos) ou após quatro a seis horas em contato com o alérgico denominado resposta de fase tardia (Gauvreau; El-gammal; O'byrne, 2015)

Os interferons (IFNs) são produzidos após algumas horas durante a infecção, eles induzem a expressão de moléculas capazes de inibir o patógeno (Edwards et al., 2018). Pesquisas que envolvam IFNs são importantes, uma vez que já foi demonstrado em alguns estudos que pacientes alérgicos apresentam baixas expressões do tipo I (IFN- α e IFN- β) e do tipo III (IFN- γ) (Edwards et al., 2018). O IFN- γ *in vitro* possui propriedades semelhantes aos IFNs do tipo I e são promissores para novas terapias anti-asmáticas (Edwards et al., 2018).

Posteriormente à inflamação aguda, os monócitos são recrutados da medula óssea (MO) ou da circulação e direcionado para o pulmão. Os monócitos produzem altas quantidades de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que contribuem para o recrutamento de células imunológicas. Ao chegar no pulmão, os monócitos por meio de expressões da superfície tornam-se macrófagos, a ativação clássica desses macrófagos ocorre através de citocinas do tipo I, como IFN- γ , dessa forma, o macrófago ativado irá produzir IL-13, IL-5, TGF β e IL-10 (Park; Jo; Jung, 2019).

Os eosinófilos e neutrófilos também desempenham papéis importantes na resolução inflamatória após exacerbação de doenças respiratórias, suprimindo a resposta imunológica e colaborando para o reparo tecidual. Os eosinófilos são granulócitos associados à resposta Th2 e a doenças respiratórias, estes são recrutados e ativados pelo mecanismo mediado por CCL11, CCL24 e IL-5. Os eosinófilos liberam grânulos que contêm IL-4 e IL-10, comumente associados a respostas imunológicas das doenças respiratórias como asma. Já os neutrófilos são recrutados da medula óssea (MO) para o local da inflamação por meio da IL-6 e CXCL1 que serve como quimioatraente para neutrófilos via CXCR2 e estão fortemente ligados a resposta inflamatória da asma severa e a resposta reduzida do tratamento com corticoides (Britt et al., 2023).

A resolução da resposta inflamatória causada por doenças respiratórias ocorre

através da liberação de citocinas IL-10, TGF- β e IL-35. A IL-10 ajuda na modulação da resposta Th2 inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, alguns estudos mostram que níveis elevados de IL-10 podem ser benéficos na redução da inflamação de doenças respiratórias (Duong et al., 2015).

O TGF- β apresenta papel duplo na resposta inflamatória atuando como anti-inflamatória e em alguns casos pode promover diferenciação das células T regulatórias que estão envolvidas na supressão da resposta inflamatórias (Britt et al., 2023). Em consonância, a IL-35 pode executar a indução de tolerância imunológica e a supressão da resposta Th2, embora ainda não possua muitos estudos sobre IL-35 (Britt et al., 2023).

2.1.3 Correlação entre doenças respiratórias e helmintos

Há evidência de parasitismos humano por helmintos em múmias do Egito antigo datadas a 3.200 a.C (Sianto et al., 2009). Algumas pesquisas mostram que os helmintos podem causar modificações no genoma humano, além de causarem polimorfismo nos genes de receptores das interleucinas e da interleucina em si (Cox, 2002). Esta correlação garante uma breve evolução dos mecanismos de defesa do indivíduo que ao mesmo tempo combate o parasita solucionando a sensibilização, inflamação e tecidos danificados (Fumagalli et al., 2009). Muitas espécies de parasitas adotam medidas protetivas que burlam a imunidade do hospedeiro, deste modo, garantem a infecção crônica (Fumagalli et al., 2009). Em contrapartida, à medida que países desenvolvidos possuem saneamento básico adequado, desparasitação e cuidados com a saúde observa-se uma extensão de doenças inflamatórias imunomediadas (IMDIs) (Douglas et al., 2021).

A capacidade imunomoduladora dos helmintos pode ser utilizada para tratamentos alternativos das doenças inflamatórias crônicas. A infecção por helmintos geralmente é acompanhada por níveis elevados de anticorpos IgE, com a maioria dos anticorpos liberados não específicos para alérgenos, desse modo, elevam a tolerância dos mastócitos aos alérgenos (Wang et al., 2017).

Algumas pesquisas confirmam que terapias usando helmintos como *Schistosoma mansoni*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella* e *Ancilostomídeos* podem aliviar inflamações das vias aéreas, asma e rinite causadas por alérgenos (Wang et al., 2017). Em murinos infectados com *S. mansoni* liberam grande quantidades de IL-10, células T CD4+, CD25+ e Foxp3+, consequentemente observa-se uma diminuição da inflamação alérgica das vias aéreas. As IL-4, IL-13 e IL-10 podem induzir a ativação de macrófagos, consequentemente liberando citocinas anti-inflamatorias capazes de limitar a resposta inflamatória (Kang et al., 2014).

É notável a semelhança da resposta Th2 gerada por alérgenos e helmintos, além disso, células supressoras mieloides, Subconjuntos Breg e Treg, expansão celular imunorreguladora, alteração no microbioma e supressão da resposta pró-alérgicas por substâncias liberadas por helmintos possuem atividade fundamental para compreensão da resposta imunológica e novas investigações científicas (Palomares et al., 2014).

Os efeitos protetores dependem da espécie do helminto, estágio da infecção aguda ou crônica, idade do indivíduo e carga parasitária. Em pesquisas utilizando *S. mansoni* induzindo imunomodulação *in vitro* por meio de secreções de fragmentos proteicos rSmKI-1 e rSm200-3, ocorreu o estímulo da produção de IL-10 em culturas de PBMC humanos. Outro estudo também mostra que indivíduos asmáticos infectados com *S. mansoni* causam níveis mais baixos de Th2, IL-4 e IL-5, desse modo, corrobora para níveis mais baixos de IgE (L. S. Alves et al., 2020). Em relação às alergias e autoimunidade é associado a modulação de citocinas, particularmente o aumento IL-10 e subsequentes como IFG- β , atividade das células Treg e Breg (Douglas et al., 2021).

Estudos mostram que a infecção por *S. stercoralis* pode ter efeito benéfico em pacientes asmáticos. O *S. stercoralis* possui capacidade de modular a resposta imunológica, desse modo, reduzindo a inflamação em pacientes com doenças respiratórias alérgicas, logo, reduz os sintomas, frequência e intensidade, além de diminuir o uso de medicamentos (Rodrigues et al., 2018).

Alguns estudos científicos utilizam ratos infectados pelo *S. Venezuelensis*, visto que a infecção e manutenção destes são mais fáceis de manipular, além disso, *S. venezuelensis* e *S. Stercoralis* possuem ciclos biológicos e resposta imunológica

semelhantes (Araujo cristina et al., 2021).

2.1.4 Resposta imune contra parasitos

Os helmintos transmitidos pelo solo (STH) são um grupo altamente diversificado com estágios de infecção que variam de acordo com o ambiente. A relação parasito e hospedeiros é a chave para resposta imunológica adequada. Os helmintos parasitos que violarem a barreira intestinal estão correlacionados a liberação de alarminas, especialmente interleucinas(ILs) IL-25, IL-33 e a linfopoetina estromal tímica, esta desencadeia a resposta imune inata e estimula a indução da resposta imune adaptativa T helper 2 (Th2) (Colombo; Grencis, 2020).

A resposta Th2 regula uma variedade de interleucinas como IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-21, IL-25, IL-33 que resultam em uma cascata intensificada de células B, produção de IgE, mastócitos, eosinófilos, basófilos e aumento da permeabilidade tecidual (Jackson et al., 2009). As citocinas IL-4, IL-5, IL-13, anticorpos IgE e eosinofilia estão presentes na periferia tecidual desde o início da infecção (Jackson et al., 2009). Alguns estudos sugerem que a resposta imune polarizada do Th2 estabelece a contenção inicial do processo inflamatório, também essa resposta Th2 é essencial para proteção de outros helmintos presentes. As citocinas IL-4 e IL-13 induzem a hiperplasia de células caliciformes, tendo como consequência a liberação de muco e liberação do verme (Gerbe et al., 2016).

As próprias células epiteliais presentes no intestino são um importante reservatório das citocinas (Von moltke et al., 2016). As células tufo consistem em uma pequena população de células normalmente presentes no tecido intestinal e pulmonar. Alguns estudos mostram que estas células possuem ligação genética com a expressão de Th2, apresentando uma ampliação dependente de IL-4R α após contato prévio com o helminto, além disso, são fontes de leucotrienos cisteínicos que desempenham papel importante nas células linfoides inatas do grupo 2 (Von moltke et al., 2016).

As células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2s), células reguladoras Foxp3⁺ T (Treg) e macrófagos altamente ativados (M2) também são alvo de pesquisas

(Sunaga et al., 2022). A funcionalidades das células ILC2s depende do microambiente, e por meio da neuroimunologia comunicam-se com os neurônios para ordenar as mudanças sofridas no intestino durante a infecção do parasita (Klose; Artis, 2016). Outros tipos de células também conseguem se comunicar com neurônios, entre essas: células B, macrófagos e mastócitos (Meixiong et al., 2020).

Outra característica importante na reação imunológicas dos helmintos é a supressão ordenada na resposta imune inata e adaptativa no indivíduos (Zhu; Zhu, 2020). Desse modo, isso pode estar relacionado ao desenvolvimento de células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ que produzem o fator de crescimento transformador de citocinas (TGF)- β e/ou IL-10, bem como outras células T supressoras, incluindo CD8⁺ T, e atividade inibitória específica de citocinas (Kim et al., 2018). As células TCD4⁺ são essenciais para o controle de parasitas, participando da expressão de GATA3, fator mestre para Th2 (Zhu; Zhu, 2020).

O modelo mais simplificado para infecção helmíntica é a interação ao padrão molecular associado ao patógeno (PAMP) aliado ao verme a um receptor de reconhecimento padrão (Coati et al., 2016). Os PAMPs do parasita podem atenuar-se de receptores Toll-like (TLRs), receptores inatos como lectina do tipo C, receptores similares do domínio de oligomerização ou aos receptores ativados por protease (Jackson et al., 2009). Os produtos excretados e/ou secretados pelo parasita participam como moléculas imunomoduladoras mediadas por receptores Toll-like (TLRs) mediados exclusivamente por células dendríticas (DCs) podem ser usados como modelo para a polarização de resposta Th2, Treg (Jackson et al., 2009).

Os eosinófilos desempenham papel importante para o desenvolvimento ideal da resposta Th2, participando da resposta imune excessivamente elevada em infecções por parasitas multicelulares e são recrutadores de IL-4 (Guth et al., 2024). Eles são recrutados para o local da infecção e liberam grânulos e toxinas que ajudam na eliminação do parasita e na modulação da resposta imune. Sua regulação e ativação é executada através de citocinas, especificamente IL-5 (Guth et al., 2024).

Os mastócitos originam-se a partir de células progenitoras de células hematopoiéticas que expressam c-kit, receptores para células troncos, e CD34 (Hicks; Crozier; Macneil, 2023). O mastócito é ativado através do receptor IgE alta

afinidade (FcεRI) por IgE e antígenos, e sua migração ocorre em contato de adesão com o tecido e integrinas (Tanaka; Furuta, 2021). Os mediadores podem ser: aminas biogênicas (histaminas, serotonina, dopamina), proteases, peptidoglicano, citocinas e fatores de crescimento (Meixiong et al., 2020). Desse modo, a desgranulação dos mastócitos e excreção de mediadores através da via secretora permite a exocitose de moléculas de grande porte incluindo helmintos (Dileepan et al., 2023).

Os basófilos, embora estejam em baixas concentrações em infecções helmínticas, desempenham um papel crucial na resposta imune contra parasitas (Eberle; Voehringer, 2016). Durante o processo de infecções helmínticas os basófilos são ativados através de antígenos específicos gerados por meio de IgE e seus receptores (Sarfati et al., 2015). Essa interação permite a liberação de mediadores imunes, como histamina, proteases, leucotrienos e citocinas que são essenciais para o processo inflamatório e modulação (Eberle; Voehringer, 2016).

Os neutrófilos são células fagocitárias fundamentais para o sistema imune inato (Deleo; Allen, 2020). Durante a infecção helmíntica os neutrófilos são recrutados para o local da infecção através de sinais quimiotáticos (Deleo; Allen, 2020). Uma vez no local da infecção, os neutrófilos são capazes de fagocitar e destruir alguns elementos helmínticos por meio da liberação de enzimas lisossômicas, espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas (Rosales, 2020).

Por conseguinte, a eliminação e controle dos helmintos consiste em vários mecanismos imunes que atuam em conjunto dentro do organismo, desse modo, a resposta imune adaptativa especificamente a via Th2, eosinofilia, ativação de mastócitos, resposta inflamatória, fagocitoses, reação de citotoxicidade e liberação dos grânulos são cruciais para a homeostase do organismo.

2.1.5 Resposta imune contra *Strongyloides stercoralis* e *Strongyloides venezuelensis*

As respostas imunológicas produzidas por *S. stercoralis* e *S. venezuelensis* são prioritariamente reguladas por citocinas Th2 (Silveira et al., 2002). Em camundongos as infecções helmínticas são representadas pelo nível sérico elevado de

imunoglobulinas G1 (IgG1) e IgE (IgG4 e IgE em humanos) (Silveira et al., 2002).

Algumas pesquisas sugerem que os mastócitos especificamente protease presentes nestas células medeiam a expulsão do *S. venezuelensis* do intestino de roedores (Rodrigues et al., 2013). A eliminação desse parasita ainda não é bastante clara (Rodrigues et al., 2013). A infecção por *S. venezuelensis* em camundongos induz o aumento dos níveis de IgE bem como eosinófilos, neutrófilos (responsáveis pela migração dessas larvas) e moléculas de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II (Rodrigues et al., 2013).

O MHC de classe II está diretamente relacionado à apresentação de antígenos às células T CD4+ que são indispensáveis para uma resposta Th2 eficaz (Rodrigues et al., 2013). Algumas pesquisas também relatam que a produção de IL-4 e IL-5 corroboram para resposta Th2, dessa forma, indica que outros mediadores e outras citocinas estão relacionados à imunidade humoral amplificada de Th2 (Breloer; Abraham, 2017). Ademais, a produção IL-12 e IFN- γ estão relacionadas a resposta Th1 e ao controle da infecção, apesar de Th2 ser mais evidente, além disso, foi verificado o aumento de IL-17 e IL-10 (Breloer; Abraham, 2017).

Acredita-se que as células B estão intimamente relacionadas ao controle do *S. stercoralis* (Iriemenam et al., 2010). Foi demonstrado que a imunidade protetora contra larvas infecciosas (L3) envolve IgM e IgG, ativação do complemento e toxicidade mediada por anticorpos, além disso, crianças em áreas endêmicas podem adquirir anticorpos IgA e IgG contra *S. stercoralis* durante a amamentação (Iriemenam et al., 2010).

Os eosinófilos e anticorpos possuem papel fundamental na imunidade protetora e mecanismo de defesa contra o *S. stercoralis* (Iriemenam et al., 2010). Além do que, os eosinófilos desempenham função de células apresentadoras de antígenos (APCs) em doenças alérgicas (Peng et al., 2022). Os eosinófilos atuam na liberação de toxinas para eliminação de patógenos e induzem a ativação de linfócitos Th2, IL-5 (essencial para diferenciação e proliferação de eosinófilos) e IgE (Iriemenam et al., 2010). Os antígenos de *S. stercoralis* estimulam a liberação de eosinófilos que por sua vez levam a expressão do complexo principal histocompatível (MHC) classe II e moléculas que estimulam células T (Iriemenam et al., 2010).

Os TLRs são os principais receptores de reconhecimento padrão (PRR), estes reconhecem o patógeno por meio de PAMPs (Le; Kulatheepan; Jeyaseelan, 2023).

O TRL4 é indispensável para a sinalização e ativação das células B induzidas por lipopolissacarídeos (LPS) e indução da resposta Th2 por meio de TRL4 presentes em células dendríticas (Le; Kulatheepan; Jeyaseelan, 2023).

2.1.6 Características gerais do gênero *Strongyloides*

O gênero *Strongyloides* spp., pertencentes à família Strongyloididae, ordem Rhabditida, classe Secernentea, Filo Nematoda são parasitos comuns de vertebrados, incluindo os humanos, e foram descritos pela primeira vez há cerca de 140 anos nas tropas francesas do Vietnã. *Strongyloides* apresenta taxonomia complexa e seu nome possui origem do nome grego “*strongylos*” que tem como significado “forma circular” “semelhante” para demonstrar sua proximidade ao gênero *strongylus* (Grove, et al., 1989; Viney, et al., 2017). No entanto, atualmente considera-se que *Strongyloides* apresenta maior semelhança com o gênero *Parastrongyloides*, este possui ciclo de vida análogo ao *Strongyloides*, exceto pelo dimorfismo sexual e reprodução em vida livre (Karp, et al., 2016).

O gênero *Strongyloides* possui cerca de 50 espécies distintas que parasitam o intestino delgado de vertebrados, exceto peixes. Destes, apenas 10 são encontrados em mamíferos no Brasil: *Strongyloides venezuelensis* e *Strongyloides ratti* (ratos), *Strongyloides stercoralis* (causador da strongiloidíase humana), *Strongyloides papillosus* (gado), *Strongyloides ransomi* (suínos), *Strongyloides westeri* (equinos), *Strongyloides tumefaciens* (cães), *Strongyloides fuelleborni* (primatas), *Strongyloides procyonis* (guaxinins) e *Strongyloides myopotami* (roedores aquáticos) (Thomsborg et al., 2017).

O ciclo de vida do *Strongyloides* difere de outros nematoides, pois ocorre em duas fases: ciclo direto e ciclo indireto, as fêmeas partenogênicas se reproduzem por partenogênese e residem nos hospedeiros, enquanto no ciclo de vida livre machos e fêmeas se reproduzem sexualmente (Hunt et al., 2018). A fêmea adulta e a fêmea partenogênética habitam a mucosa do intestino delgado exceto *S. tumefaciens* que habitam no intestino grosso (Cardia et al., 2016). Os ovos liberados pelas fêmeas podem ser encontrados no primeiro estágio (L1), segundo estágio (L2)

e terceiros estágio (L3, forma infectante). Ovos larvados e/ou larvas são encontradas nas fezes liberadas por indivíduos infectados pelo *Strongyloides spp.* (Cardia et al., 2016).

A Infecção do *Strongyloides* ocorre de forma percutânea por meio da larva L3 de vida livre, após a penetração as larvas L3 migram para circulação sistêmica ou vasos linfáticos. Após a fêmea completar seu ciclo de maturação no intestino delgado proximal inicia-se a postura de ovos (Cardia et al., 2016). A infecção pode ocorrer por: heteroinfecção, autoinfecção externa e auto infecção interna (Saugar et al., 2015)

2.1.7 *Strongyloides stercoralis* e *Strongyloides venezuelensis*

Strongyloides stercoralis é um helminto intestinal transmitido através do solo comum em áreas tropicais e subtropicais, e que atualmente foi incluído no roteiro 2021-2030 da Organização Mundial de Saúde para doenças tropicais e negligenciada em virtude da sua ampla distribuição geográfica, alta carga parasitária e ao saneamento básico precário fornecedor da contaminação (Buonfrate et al., 2020; EL-MOAMLY, 2021).

Estima-se que cerca de 100 a 600 milhões de pessoas estejam infectadas com *S. stercoralis*, principalmente na África subsaariana, América do sul e Sudeste Asiático, grande parte das infecções caracteriza-se por latência e/ou forma assintomática, por outro lado, a cronicidade em indivíduos imunodeprimidos podem levar a síndromes de hiperinfecção podendo levar a óbito (Buonfrate et al., 2020; Bethony et al., 2006; Schär et al., 2013).

A falta de padronização dos métodos laboratoriais para identificação do parasita é um grande problema em indivíduos contaminados que apresentam baixas excreções de larvas nas fezes, contribuindo para uma subnotificação dos casos (Ketzis, 2017). Vários métodos de diferentes complexidades podem ser utilizados para determinar a infecção por do *S. stercoralis*, incluindo testes de baixa e alta sensibilidade como testes sorológicos, no entanto essa técnica também mostra algumas limitações em áreas endêmicas devido à reação cruzada com outros parasitas (Requena-ménendez et al., 2013; Ketzis, 2017). Além disso, a reação de

cadeia polimerase (PCR) e os teste de baixa e média sensibilidade como ágar koga e Baermann-Moraes também se tornam inviáveis (Requena-méendez et al., 2013). Grande parte dos estudos utilizam técnicas de baixa sensibilidade (Requena-méendez et al., 2013). Sendo um obstáculo a ser enfrentado e discutido.

O ciclo de vida do *S. stercoralis* desenvolve-se em parte no solo e em parte no hospedeiro (Gordon et al., 2024). O ciclo se inicia com a excreção de fezes contaminadas contendo larvas rabditoides no solo que, em condições adequadas de temperatura e umidade, sofrem mudanças e originam larvas filariformes/infectantes (ciclo direto) (Gordon et al., 2024). Ademais, podem originar machos e fêmeas de vida livre que após reprodução sexuada, dão origem larvas rabditoides que em condições adequadas transforma-se em larvas filarioides (ciclo indireto ou sexuada), responsáveis por infectar humanos através da penetração cutânea (Gordon et al., 2024). Após a penetração as larvas filariformes ganham corrente sanguínea ou linfática, penetram os alvéolos e chegam no parênquima pulmonar onde amadurecem e podem ser expectoradas ou deglutidas na faringe atingindo o intestino delgado onde as larvas completam seu ciclo maturativo e se transformam em fêmeas adultas partenogénicas que se alojam na mucosa do duodeno ou do jejuno proximal e geram ovos embrionados (De souza et al., 2018). Os ovos embrionados originados por fêmeas partenogénicas podem dar origem a larvas rabditoides triploides (3n), diploides (2n) e haploides (n) (Neves, 2016).

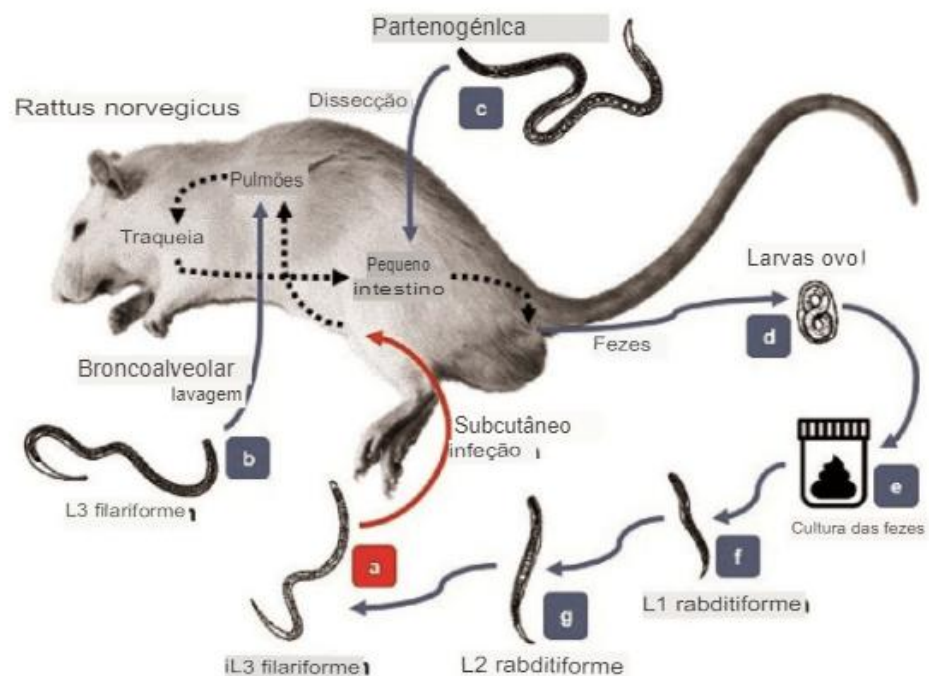
As larvas rabditoides não infectantes podem ir ao solo ou ainda no intestino do próprio indivíduo se replicar, neste último caso chamasse autoinfecção, no qual as próprias larvas rabditoides do indivíduo invadem a mucosa intestinal ou pele perianal reiniciando o ciclo podendo levar a uma infecção crónica que pode durar décadas (Jenkins et al., 2018). Uma vez no ambiente tanto a fêmea quanto o macho passam da fase L1 larval para adultos de vida livre atingindo o estágio maturativo infectante L3 (Jenkins et al., 2018). A infecção também pode ocorrer de forma primária através do consumo de água e alimentos contaminados com as larvas filariformes, além disso, a transmissão pode ocorrer de forma sexual (Sorvillo et al., 1983).

Strongyloides venezuelensis tem como hospedeiro natural o rato, descrito pela primeira vez em ratos da Venezuela, amplamente distribuído em regiões quentes (Viney, 2017). O *S. venezuelensis* possui um ciclo de vida padrão muito

semelhante ao *S. stercoralis*, com ressalva na autoinfecção e excreção das larvas nas fezes do animal infectado (Tobar et al., 2021). Em comparação ao *S. ratt*i o *S. venezuelensis* é menos patogênico, dessa forma, mais usado em estudos científicos (Bosqui et al., 2018).

O ciclo de vida do *S. venezuelensis* também se inicia com a penetração de larvas L3 no tecido subcutâneo dos ratos, em seguida as larvas se direcionam para o coração por circulação sistêmica e após o segundo dia podem ser observados nos pulmões, as larvas se mobilizam para traqueia entre 24 e 48 horas e podem ser deglutidas pelo animal durante a alimentação ou ao consumir água chegando no intestino delgado (Tobar et al., 2021). No intestino delgado as larvas amadurecem para a fase adulta e se fixando-se ao intestino, as larvas por meio de partenogênese liberam ovos, dessa forma, é possível observar ovos nas fezes desses animais (Tobar et al., 2021). As fezes contendo os ovos podem ser coletados e induzidos a geração de larvas de vida livre L3 mantendo o local úmido e temperatura ambiente ou levemente aumentadas (Viney; Kikuchi, 2017).

Figura 1: *Strongyloides venezuelensis* em ratos Wistar(*Rattis norvegicus*)



Fonte: Adaptado de Tobar et al., 2021

2.1.8 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico das doenças respiratórias envolve combinação de história clínica, exame físico, função pulmonar e testes laboratoriais. Na asma pode ser investigado sintomas como frequência de falta de ar, aperto no peito e sibilos (“IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma”, 2006). Já na rinite geralmente são associados sintomas nasais como coriza, espirros, prurido nasal e obstrução nasal. Ademais, são investigados fatores desencadeantes, como exposição a alérgenos, exposição a ambientes e dificuldades na realização de exercícios físicos (“IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma”, 2006).

Os testes cutâneos são utilizados para excluir ou direcionar alergias mediadas por IgE como asma, rinite, e anafilaxia a aeroalérgenos, alimentos insetos e alguns medicamentos (Patel; Saltoun, 2019). O *prick test* é um método simples, rápido e barato que se baseia na picada da parte superior da derme e posteriormente gotejado um alérgeno, após 15-20 minutos o teste se positivo apresentará um diâmetro médio da pápula e eritema (Patel; Saltoun, 2019). Além disso, a análise do IgE sérica específica para alérgenos pode ser utilizada para melhor sensibilidade e evitar erros no diagnóstico do paciente (De vos, 2014).

Uma vez diagnosticado, são utilizadas estratégias terapêuticas para o controle das doenças alérgicas. Em casos de exposição a alérgenos, o tratamento poderá incluir controle ambiental como meio de evitar o alérgeno, e imunoterapia específica. Os β 2-agonistas, antagonistas dos receptores de leucotrienos e os inibidores da 5-lipoxigenase podem ser utilizados como terapia para pacientes asmáticos. Ademais, o uso de corticoides inalatórios (CIs) continuam sendo uma alternativa para tratamento, apesar de possuir respostas variáveis (Tamada; Ichinose, 2016).

A imunoterapia possui efeito capaz de modificar os sintomas causados por a asma e rinite alérgica, atuando na produção de intolerância imunológica por meio da administração de alérgenos específicos, desse modo, demonstra prevenção a novas sensibilização (Papostolou; Makris, 2022). A imunoterapia atua na desestabilização/diminuição de mastócitos e basófilos, ativação de células Treg e Breg quando ativados secretam IL-10 que é essencial para tolerância das células T. A IL-10 induz a produção de IgG4 que compete com IgE pelo sitio de ligação presente na superfície do mastócito e basófilos, além disso, TGF- β secretados por

Treg e Breg estimulam as células B que trocam de classe e suprimem a resposta IgE (Zhang et al., 2018).

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a imunidade celular de PBMC de indivíduos com alergias respiratórias após a estimulação de antígenos de *Strongyloides venezuelensis* *in vitro*.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar parâmetros de testes cutâneos de hipersensibilidade para aeroalérgenos;
- b) Analisar os níveis de eosinofilia e IgE total;
- c) Comparar os níveis de interleucinas: IL-4, IL-10 e IFN- γ produzidas por células PBMC estimuladas *in vitro* com antígenos de *Strongyloides venezuelensis*;

4 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de corte transversal a partir dos indivíduos identificados com asma e/ou rinite alérgica. A modulação de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) por *Strongyloides venezuelensis* foi avaliada após cultivo in vitro. A aprovação para realizar coleta foi obtida através do CEP da UFPE sob o CAAE: 38489220.9.0000.5208. A amostra foi obtida de maneira aleatória (n=40 indivíduos/grupo). Os voluntários (estudantes universitários) foram convocados e esclarecidos quanto aos objetivos do estudo atual. Após autorizarem a participação através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram encaminhados para responder o questionário, realizar consulta e exames clínicos e coleta de sangue. Critérios de inclusão: 1) idade mínima de 18 anos; 2) voluntários que participaram da pesquisa anterior. Critério de exclusão: voluntários que apresentarem diagnóstico médico de doenças pulmonares crônicas; 2) indivíduos com doenças autoimunes; 3) indivíduos que fizeram uso de corticoides nos últimos 30 dias e anti-histamínicos nos últimos 7 dias. Os voluntários foram convocados para responder novo questionário sobre o tratamento, hábitos de vida e sintomas, coleta de amostras de sangue e teste cutâneo de alergia.

4.1.1 Obtenção de antígenos de *Strongyloides venezuelensis* (SvAg)

Os antígenos de *Strongyloides venezuelensis* (SvAg) foram obtidos em parceria com o Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo. Os antígenos foram cedidos pela Profa. Fabiana Martins de Paula do Laboratório de Investigação Médica (LIM-06), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Resumidamente, foi empregado o protocolo descrito por Corral e colaboradores (2017), com algumas modificações. Aproximadamente 200.000 larvas infecciosas de terceiro estágio (iL3) foram ressuspensas em 1 mL de Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, e sonicadas em gelo usando cinco ciclos de pulso de 20s cada. A mistura foi centrifugada a $12.400 \times g$ por 30 min a 4°C e o sobrenadante (SSF) foi coletado, submetida a dosagem de

proteínas e armazenado a -20°C até o uso.

4.1.2 Teste cutâneo

Os procedimentos para a realização do exame e sua importância foram explicados aos voluntários. A superfície volar medial do antebraço foi avaliada para exclusão de lesões dérmicas e realizou-se assepsia com álcool a 70%. Os extratos de alérgenos (gota única) foram adicionados ao braço do voluntário utilizando-se o conta-gotas, a uma distância de aproximadamente 2 cm, e, com um PUNTOR® (dispositivo plástico que limita o grau de penetração na pele), foi inoculado na região subcutânea dos pacientes. A leitura foi realizada de 15 a 20 minutos após a punctura. O teste cutâneo de leitura imediata para alérgenos inalantes foi composta por: *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Blomia tropicalis*, *Periplaneta americana*, *Blatella germanica*, epitélio de gato, mistura de fungos, além de controle positivo (histamina 10 mg/mL) e negativo (excipiente) (IPI-ASAC). A detecção de pápula de induração com pelo menos 3 mm em seu diâmetro médio em relação ao controle negativo caracterizou o teste positivo. O resultado positivo para ao menos um dos alérgenos testados permitirá categorizar os indivíduos como reativos (positivo) para o teste cutâneo.

4.1.3 Coleta de amostras de sangue, realização do hemograma e determinação dos níveis de IgE total

Realizou-se o método de venopunção da veia cubital para coleta de 27mL de sangue em 2 tubos com heparina (9mL), um com EDTA (4,5mL) e um sem anticoagulante (4,5mL) para realizar a cultura celular, o hemograma e a dosagem sorológica. Após a coleta, o sangue foi levado para um laboratório de análises clínicas e posteriormente, o resultado foi recolhido e repassado para os voluntários. O hemograma foi realizado por método automatizado (LH 750 - Beckman Coulter). Os parâmetros de contagem total e diferencial de leucócitos foram utilizados para obter os níveis de eosinófilos e classificar quanto a eosinofilia (≥ 500 células/mm³) e níveis normais (<500 células/mm³).

O exame para a dosagem dos anticorpos IgE total utilizou o método de

referência fluoroenzimaimunoensaio (FEIA), em equipamento ImmunoCAP-Phadia® (Uppsala, Suécia), calibrado com o padrão internacional de referência para IgE da Organização Mundial de Saúde (OMS) e o resultado foi expresso em kU/L.

3.1.5 Estimular células mononucleares do sangue periférico com SvAg e comparar os níveis das citocinas IL-4, IL-10, e IFN- γ

A coleta de sangue foi realizada em indivíduos selecionados após aplicação do questionário ISAAC (Sole et al., 1998) em estudo prévio. Foram formados três grupos, um de indivíduos alérgicos e tratados com imunoterapia de dessensibilização para asma (n=23), outro grupo formado por indivíduos alérgicos não tratados (n=43) outro de não-alérgicos (n=40) para comparação do efeito imunomodulador do antígeno de *Strongyloides venezuelensis* (AvAg). O sangue heparinizado coletado foi adicionado a PBS pH 7,2 na proporção de 1:2 em tubos falcon de 50mL contendo Ficoll-hypaque. Em seguida, os tubos foram submetidos a uma centrifugação (900 x g/ 40 min a 20° C) e o anel de PBMC foi removido e depositado em tubos falcon de 15mL. As células foram lavadas duas vezes por centrifugação (400 x g/ 10 min a 20°C) em meio RPMI 1640. As células foram contadas em câmara de Neubauer através do corante de vitalidade Azul de *Trypan* e ajustadas para as concentrações desejadas para cultivo *in vitro*. As PBMCs (2×10^6 células/mL) foram cultivadas em placas de 48 poços de poliestireno (BD Systems) contendo meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal (10%), tendo volume final de 1mL. As células foram cultivadas sob estímulo de Fitohemaglutinina (PHA) (5 μ g/mL) (como controle positivo), com antígeno de *Strongyloides venezuelensis* (SvAg) e sem estímulo (MEIO - controle negativo) em estufa de CO₂ com 5% de umidade a 37°C por 48 horas. O sobrenadante da cultura foi coletado e congelado a -80°C até a dosagem das citocinas.

As citocinas IL-4, IL-10, e IFN- γ foram quantificadas utilizando-se o sistema citofluorométrico com microesferas fluorescentes (Cytometric Bead Array-CBA, Becton Dickinson-BD), que emprega uma mistura de esferas de poliestireno, de intensidades de fluorescência discretas e distintas, recobertas

com anticorpos específicos para as citocinas humanas. Essa metodologia (CHEN et al.,1999) permite a avaliação simultânea de diversas moléculas solúveis no mesmo ensaio, empregando pequenas quantidades de amostra.

3.1.6 Análise Estatística

Foi realizado teste de normalidade (D'Agostino) onde verificou-se se os dados são não paramétricos, seguido do teste Kruskal-Wallis para avaliar associação entre os grupos e posteriormente o teste Mann-Whitney para comparação quantitativa das citocinas entre grupos. Todas as conclusões serão tomadas ao nível de significância de 5%. Foi utilizado o software GraphPad Prism 8.0 para realizar as análises.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente investigação foram incluídos 106 indivíduos. Sessenta e nove participantes eram mulheres (65,1%) e trinta e sete (34,9%) eram homens. Em termos de idade, a mediana geral dos participantes foi de 23 anos (IC 95%: 23,51-25,31). Foram formados três grupos, um composto de indivíduos alérgicos e tratados com imunoterapia de dessensibilização (AT; n=23); o segundo grupo formado por indivíduos alérgicos não tratados (ANT; n=43); e o terceiro por indivíduos não- alérgicos (NA; n=40). Entre os grupos específicos, a mediana de idade foi de 22,50 anos para o grupo AT (CI 95%: 21-27); 24 anos para o grupo ANT (IC 95%: 23-24) e 23 anos para o grupo NA (IC 95%: 21-25). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao sexo e idade entre os grupos.

A asma é um distúrbio heterogêneo com manifestações fisiopatológicas complexas que definem a gravidade da doença (Hudler; Holguin; Sharma, 2022). Utilizou-se como critério de classificação para a asma alérgica a pergunta de número dois (nos últimos 12 meses você teve sibilo (chiado no peito?), décima quarta pergunta para rinite alérgica (alguma vez na vida você teve rinite?) do questionário ISAAC.

5.1.1 Resultados - Teste cutâneo

Ácaros possuem uma ampla distribuição geográfica e inúmeras espécies podem induzir respostas alérgicas em indivíduos previamente sensibilizados (González-pérez, R. et al., 2022). O ciclo de resposta alérgica respiratória aos ácaros está associado principalmente aos ambientes internos. Durante o ciclo de vida o ácaro produz partículas que são inaladas por indivíduos, dessa forma, o sistema imunológico reconhece essas partículas invasoras e desencadeia a sensibilização da resposta imune, levando a quadros alérgicos (González-pérez, R. et al., 2022). No presente estudo, foi possível observar uma maior prevalência de positividade no SPT para os ácaros *Dermatophagoides farinae* (72%), *Blomia tropicalis* (76,7%) e *Dermatophagoides pteronyssimus* (69,7%) entre os indivíduos do grupo ANT em relação ao grupo NA, também observa-se essa mesma tendência

no grupo AT em relação ao grupo NA (**tabela 2**).

Existem estudos que demonstram que pacientes alérgicos não tratados podem ser mais propensos a desenvolver patologias como asma e rinite ao longo do tempo, isso pode acontecer pelo fato da hipersensibilidade do sistema imunológico a vários alérgenos que podem aumentar o número de novas sensibilizações (De Carli et al., 2023). Isso pode ser verificado neste estudo com base na tabela 2. Além disso, a falta de tratamento desses indivíduos pode levar a cronicidade e desregulação imunológica tornando ainda mais suscetível a novas alergias (De Carli et al., 2023). No entanto, deve-se analisar diversos fatores: genéticos, ambientais e socioeconômicos (Baek et al., 2022). Dessa forma, fatores ambientais são peças-chaves no desenvolvimento e na gravidade de alergias respiratórias, a exposição a alérgenos presentes no ambiente, como ácaros, mofo, pelos de animais e hábitos alimentares podem desencadear reações alérgicas.

Tabela 2: Distribuição da positividade do SPT para entre os grupos de indivíduos Alérgico tratados (AT), Alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).

Aeroalérgenos	AT (n=23)	ANT (n=43)	NA (n=40)
<i>Dermatophagoides pteronyssimus</i>	15/(65,2%)	30/(69,7%)	4/(10%)
<i>Blomia tropicalis</i>	17/(73,9%)	33/(76,7%)	1/(2,5%)
<i>Periplaneta americana</i>	10/(43,4%)	11/(25,5%)	
<i>Blatela germanica</i>	8/(34,7%)	10/(23,2%)	1/(2,5%)
 <i>Gato</i>	 10/(43,4%)	 17/(39,5%)	 1/(2,5%)
<i>Fungos</i>	6/(26,0%)	10/(23,2%)	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	16/(69,5%)	31/(72,0%)	2/(5%)

<i>Cão</i>	10/(43,4%)	16/(37,2%)	1/(2,5%)
<i>Penas</i>	9/(39,1%)	7/(16,2%)	-

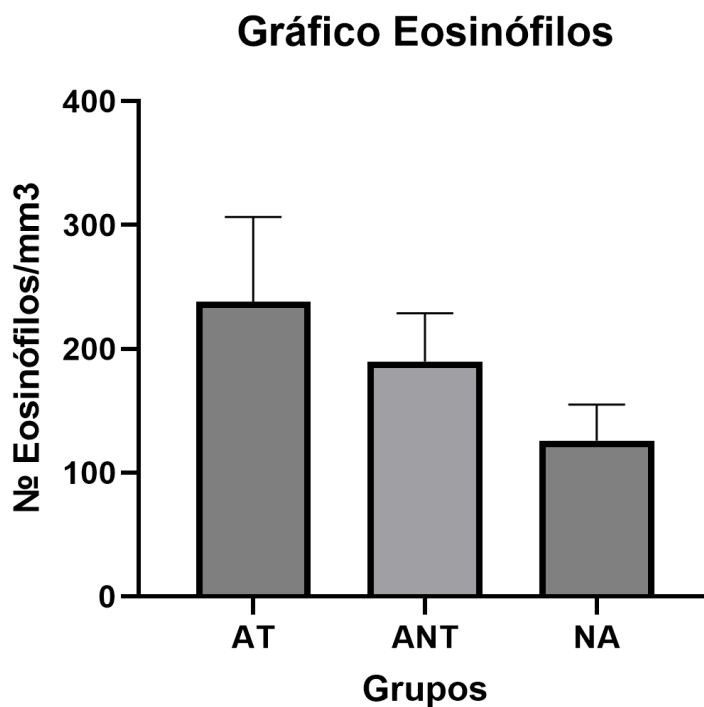
Na análise estatística levantou-se a seguinte hipótese: “Existe diferença entre a frequência entre sexo masculino e feminino investigados nesse presente estudo?” As análises estatísticas mostraram que o valor de “p” 0.00044, chi-square 8.100, dessa forma, foi observado uma discrepância entre os valores tabulados $p < 0,05$, logo, houve uma predominância pacientes do sexo feminino. Alguns estudos corroboram para essa estatísticas apresentando maior prevalência no sexo feminino do que no sexo masculino, além disso, mulheres apresentam uma maior exacerbação da resposta imune, hospitalização e mortalidade, essa variável pode esta relacionada a fatores socioculturais, ou seja, homens tem menores taxas de consultas medicas (Cabrera, A. et, al, 2022) (Zein & Erzurum, 2015).

Algumas pesquisas mostram que o gênero feminino é mais suscetível a apresentar alergias em comparação a homens, isso pode ser reportado devido a fatores hormonais, genéticos e atividades de cuidado com o lar tornando-as mais expostas aos alérgenos (Su et al., 2023). Ademais, mudanças hormonais durante a puberdade, gravidez e menopausa afeta a resposta imunológica acarretando ainda mais os sintomas alérgicos (Ornek et al., 2023).

Também foi analisado a diferença de idades para alérgicos tratados, alérgicos não tratados e não alérgicos, nesses grupos estudados Chi-square 0.2601,2 com “p” maior que $p < 0,05$, dessa forma a idade não se torna um fator interferente no aumento ou a diminuição das doenças respiratórias. A idade média do grupo AT masculino 23 anos, feminino 25; grupo ANT masculino 24, feminino 24; grupo NA masculino 26, feminino 23.

5.1.2 Resultado do objetivo II - Analisar os parâmetros laboratoriais de eosinofilia e IgE total;

Figura 2: Número de eosinófilos, indivíduos alérgicos (IA), alérgicos não tratados (ANT) e indivíduos não alérgicos (NA)

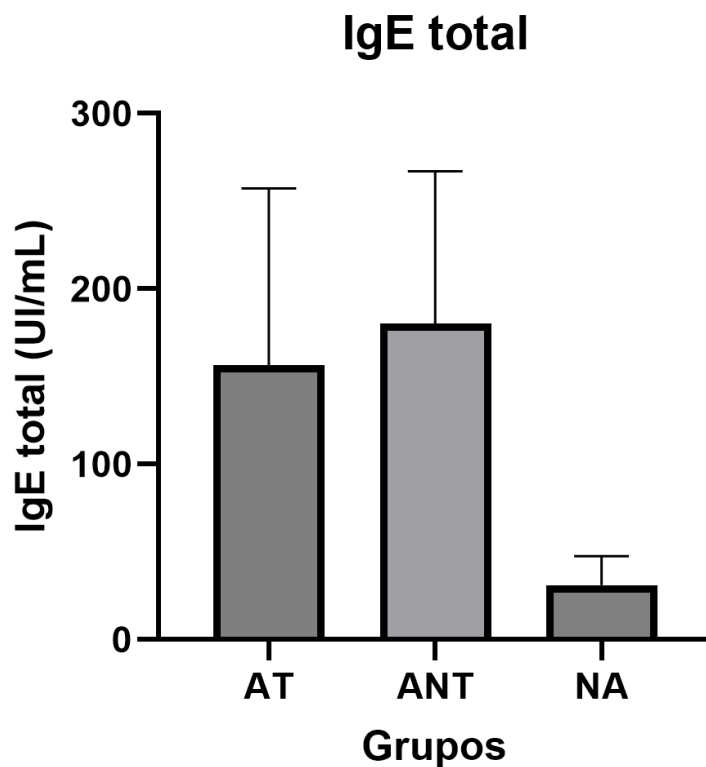


Eosinófilos são células mieloides diferenciadas que possuem grânulos citoplasmáticos que desempenham importante papel na resposta imune, e encontrados no sangue periférico e nos tecidos (Tao et al., 2022). Os eosinófilos frequentemente instalam-se e são associados à infecções parasitárias e na regulação de processos inflamatórios, além disso, também estão interligados a natureza alérgica de pacientes que apresentam rinite alérgica, sinusite, doença pulmonar obstrutiva crônica e asma (Gore; Fung; Tao, 2022).

Estudos anteriores relatam que os eosinófilos desempenham papéis significativos em diversas doenças imunomediadas (Kanda et al., 2020). Em consonância ao que foi apresentado, os eosinófilos são acumulados através das

resposta T-helper 2, Th2 e Th2 inata, desse modo, possuem mecanismo de respostas clássicas mediadas pela imunoglobulina E específica do alérgeno (IgE) (Kanda et al., 2020). Na análise realizada não houve disparidade entre os níveis de eosinófilos dos grupos AT e ANT ($p = 0.2865$) (IC95). Em contrapartida encontrou diferenças estatisticamente significativa nos níveis de eosinofilia entre os grupos AT e NA ($p = 0.0021$) (IC95), ademais, também houve correlação variância significativa entre os grupos ANT e NA ($p = 0.0474$) (IC95).

Figura 3: Níveis de IgE total, indivíduos alérgicos (IA), alérgicos não tratados (ANT) e indivíduos não alérgicos (NA).

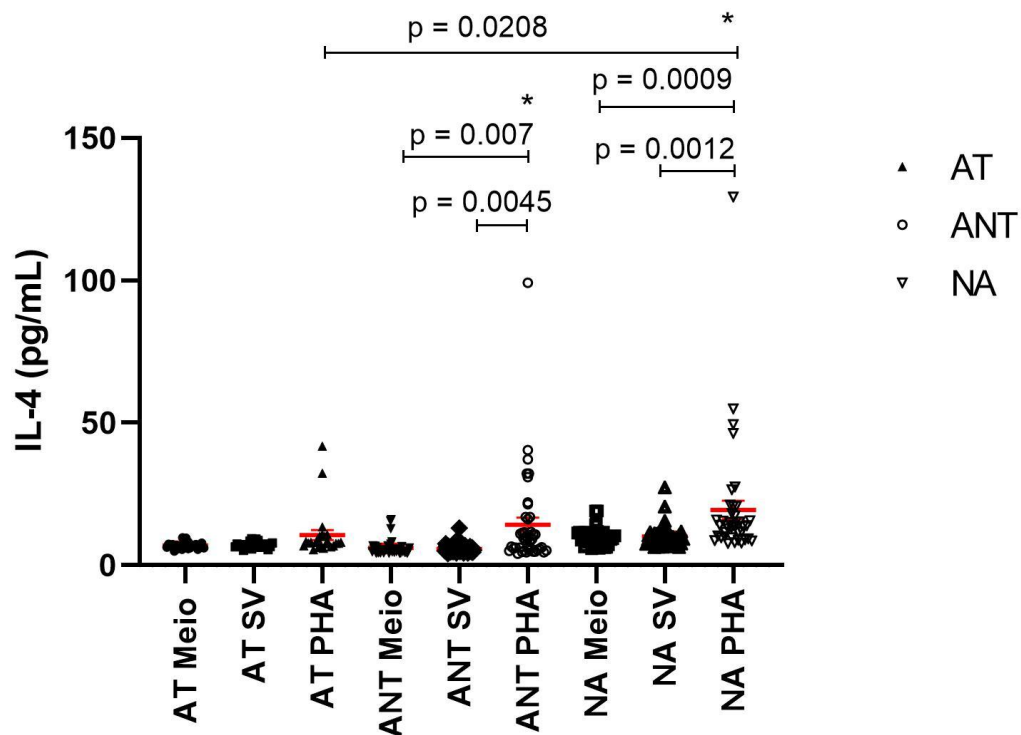


A imunoglobulina IgE desempenha um importante papel nas doenças respiratórias alérgicas (Hu et al., 2018). O IgE é produzido através do sistema imunológico quando exposto a alérgenos específicos, como por exemplo pelo de animais e fungos (Namyslawski et al., 2021). Essa resposta pode ser desencadeada por predisposição genética para resposta imunes específicas e fatores que promovem a produção de Th2 e IgE (Eckl-dorna et al., 2019a). Além disso, IgE também contribui para uma resposta na fase tardia.

Os níveis séricos de IgE apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ANT e NA (p 0.0008) (IC95). Em contrapartida não houve níveis de significância entre os grupos AT e ANT (p 0.544)(IC95). Ademais, não houve níveis significantes entre os grupos AT e NA (p 0.1028)(IC95). Dessa forma, foi observado maior produção de IgE no grupo alérgico não tratado. No estudo Riabova e *colaboradores* (2022), mostram maior tendência à produção de níveis mais elevados de IgE por indivíduos alérgicos ou frequência de maior sensibilização. Ademais, no estudo de Zbîrcea e *colaboradores* (2023), apresenta correlação entre os níveis elevados de IgE com pacientes que relatam sintomas de rinite (obstrução nasal, rinorreia, prurido nasal e espirros), conjuntivite (lacrimejamento, prurido ocular e irritação ocular) e sintomas relacionados à asma (tosse seca, constrição torácica, dispneia e sibilos).

5.1.3 Resultados do objetivo III - Estimular células mononucleares do sangue periférico com SvAg e comparar os níveis das citocinas IL-4, IL-10, e IFN- γ

Figura 4: Produção da interleucina IL-4 nos grupos alérgicos tratados (AT), alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).



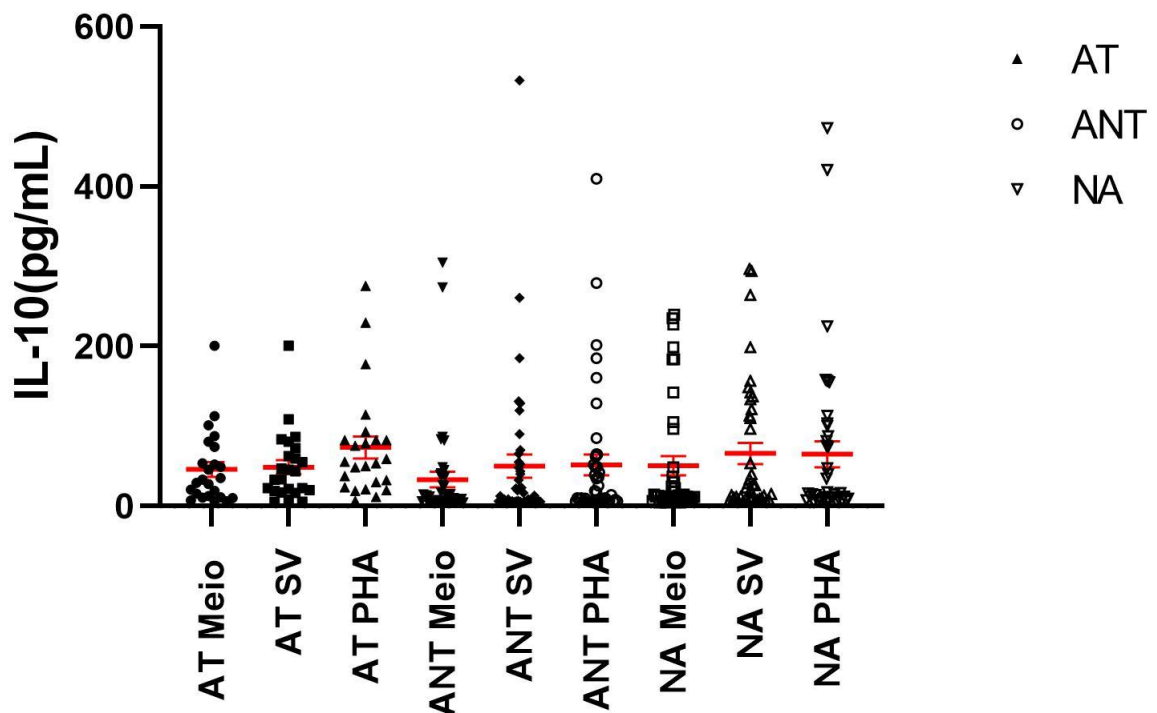
Dosagens do sobrenadante da cultura celular estimulada inicialmente com o meio representado círculo fechado (AT), triângulo fechado para baixo (ANT) e quadrado aberto (NA), estimuladas por AgSV por quadrado fechado (AT), losango fechado NA e triângulo aberto para cima (NA) e as estimuladas por PHA representadas por triângulo fechado para cima (AT), círculo aberto (ANT) e triângulo aberto para baixo (NA). Diferença significativa *. Eixo vertical “y”, eixo horizontal “x”. A linha vermelha horizontal representa a mediana e a vertical, o IC 95%.

Na comparação inicial das citocinas na ausência de estímulo não houve diferença significativa entre os três grupos. O grupo de alérgicos não tratados (ANT) estimulados por PHA produziu mais IL-4 em comparação aos outros estímulos dentro do mesmo grupo, o mesmo se aplica para o grupo não alérgicos (NA) quando estimulado com PHA. Contudo, não foram observadas diferenças significativas no mesmo grupo AT. No entanto, em relação ao PHA do AT e PHA do NA houve diferença significativa. Dessa forma, o grupo que já recebeu tratamento fica menos propenso a ter uma resposta Th2 em relação aos grupos não tratados e não alérgenos.

IL-4 é um potente ativador da resposta Th2 que possui papel central na resposta imunológica inflamatória. De acordo com estudos anteriores, IL-4 é

expresso durante o curso inicial de alergias respiratórias, indicando disfunção imunológica (Kwon et al., 2008). O estudo de Cui e colaboradores (2017) também corrobora para os resultados encontrados, uma vez que no estudo mostra a diminuição dos níveis de IL-4 após realização de tratamento contra asma.

Figura 5: Produção da interleucina IL-10 nos grupos alérgicos tratados (AT), alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).



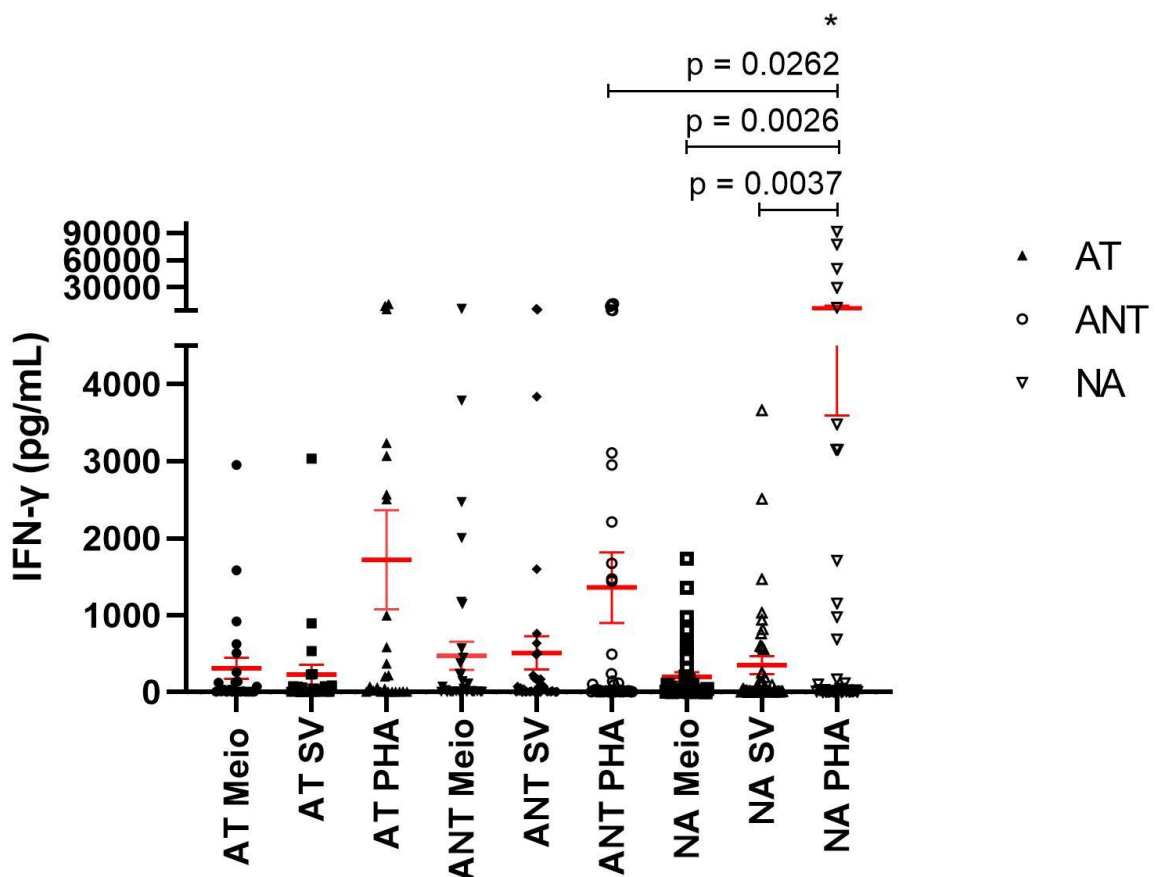
Dosagens do sobrenadante da cultura celular estimulada inicialmente com o meio representado círculo fechado (AT), triângulo fechado para baixo (ANT) e quadrado aberto (NA), estimuladas por AgSV por quadrado fechado (AT), losango fechado NA e triângulo aberto para cima (NA) e as estimuladas por PHA representadas por triângulo fechado para cima (AT), círculo aberto (ANT) e triângulo aberto para baixo (NA). Eixo vertical "y", eixo horizontal "x". A linha vermelha horizontal representa a mediana e a vertical, o IC 95%.

Não foram observadas diferenças significativas na produção de citocina IL-10 entre os grupos e estímulos apresentados. A IL-10 é uma importante citocina anti inflamatória ou imunorreguladora que mantém a homeostase e atua na prevenção de danos teciduais (Emami Fard; Xiao; Sehmi, 2023). No geral IL-10 regula negativamente a produção de citocinas e genes pró-inflamatório e seus alvos como células T, células B, células NK e granulócitos, dessa forma, podendo regular

negativamente resposta inflamatórias das vias áreas (Emami Fard; Xiao; Sehmi, 2023).

Contudo, algumas pesquisas mostram a estimulação de IL-10 por meio de helmintos tanto *in vitro* como *in vivo* como na *Fasciola hepatica* (Hasanpour *et al.*, 2024) e na utilização do *Schistosoma mansoni* (Chayé *et al.*, 2023). No presente estudo podemos observar algumas tendências em relação à estimulação das células por meio do AgSv.

Figura 6: Produção da interleucina IFN- γ nos grupos alérgicos tratados (AT), alérgicos não tratados (ANT) e não alérgicos (NA).



Dosagens do sobrenadante da cultura celular estimulada inicialmente com o meio representado círculo fechado (AT), triângulo fechado para baixo (ANT) e quadrado aberto (NA), estimuladas por AgSV por quadrado fechado (AT), losango fechado NA e triângulo aberto para cima (NA) e as

estimuladas por PHA representadas por triângulo fechado para cima (AT), círculo aberto (ANT) e triângulo aberto para baixo (NA). A linha vermelha horizontal representa a mediana e a vertical, o IC 95%.

Na comparação inicial das citocinas usando apenas meio/estímulo do IFN- γ não foi observado variação significativa entre os três grupos. Também não houve diferença significativa nas células estimuladas com AgSv do mesmo grupo, exceto no grupo NA que apresentou variância significativa comparado ao estímulo do meio/estímulo basal com PHA e AgSV. No grupo ANT estimulados com PHA também demonstrou diferenças significativas em relação ao grupo NA PHA.

IFN- γ possuem papel importante na resposta imune adaptativa que confere resistência a infecções. O IFN- γ pode ser produzido algumas horas após a infecção capaz de inibir o patógeno, no estudo apresentado por Edwards et al., 2018 apresenta que pacientes alérgenos apresentam baixas expressões de IFN- γ .

6 CONCLUSÃO

Na comparação dos testes cutâneos de hipersensibilização foi observado maior prevalência grupo ANT, evidencia-se desse modo que a falta de tratamento leva a desregulação imunológica. Os níveis maiores de eosinofilia nos grupos AT e ANT é um resultado esperado em indivíduos portadores de doenças alérgicas. Já os níveis elevados de IgE do grupo ANT em comparação ou NA devido maior sensibilização.

O tratamento dos indivíduos alérgicos com terapia de dessensibilização reduziu os níveis de interleucina IL-4 e IFN- γ . Embora não tenha sido observada redução de IL-10, os indivíduos alérgicos e tratados podem ser menos propensos a produzir uma resposta Th2. A estimulação das células com antígeno do *S. venezuelensis* não mostrou diferenças. Além disso, a estimulação do antígeno *Strongyloides venezuelensis* na análise do IFN- γ mostra-se positiva diante os grupos. No entanto, novas pesquisas devem ser desenvolvidas para melhor compreensão dos mecanismos imunomoduladores do *strongyloides venezuelensis* em indivíduos com rinites e asma alérgicas.

REFERÊNCIAS

- ALCÂNTARA-NEVES, Neuza Maria 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, n. 1, p. 1-11, 2014.
- AOYAMA, Hajime et al. An inverse relationship between autoimmune liver diseases and *Strongyloides stercoralis* infection. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 76, n. 5, p. 972-976, 2007.
- APPIAH-THOMPSON, P.; AMUQUANDOH, A. Prevalence and socioeconomic impact of allergic rhinitis among ear, nose, and throat patients of a tertiary hospital. **Cureus**, 2023.
- BOUSQUET, Jean et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. **Allergy**, v. 63, p. 8-160, 2008.
- BOUSQUET, Jean. Allergy and asthma: from the bedside to the bench and international actions. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, v. 118, n. 6, p. 363-366, 2008. BROŽEK, Jan L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) **guidelines**— 2016 revision.
- BRELOER, M.; ABRAHAM, D. *Strongyloides* infection in rodents: immune response and immune regulation. **Parasitology**, v. 144, n. 3, p. 295–315, 2017.
- BRITT, R. D., Jr et al. Macrophages orchestrate airway inflammation, remodeling, and resolution in asthma. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 13, p. 10451, 2023.
- BUONFRATE, D. et al. The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. **Pathogens**, v. 9, n. 6, p. 468, 2020.
- CARDIA, D. F. F. et al. First report of *Strongyloides* sp. (Nematoda, Strongyloididae) in *Lutreolina crassicaudata* (Didelphimorphia: Didelphidae). **Brazilian Journal of Biology**, v. 76, n. 4, p. 884–887, 2016.
- CHAYÉ, M. A. M. et al. *Schistosoma mansoni* egg-derived thioredoxin and Sm14 drive the development of IL-10 producing regulatory B cells. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 17, n. 6, p. e0011344, 2023.
- CHENG, Ke-Jia et al. The role of local allergy in the nasal inflammation. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 274, n. 9, p. 3275-3281, 2017.
- COATI, I. et al. Toll-like receptors and cutaneous melanoma. **Oncology letters**, v. 12, n. 5, p. 3655–3661, 2016.
- COLOMBO, S. A. P.; GRENCIS, R. K. Immunity to soil-transmitted helminths: Evidence from the field and laboratory models. **Frontiers in immunology**, v. 11, 2020.

COX, F. E. G. History of human parasitology. **Clinical microbiology reviews**, v. 15, n. 4, p. 595–612, 2002.

CREMADES-JIMENO, L. et al. Prioritizing molecular biomarkers in asthma and respiratory allergy using systems biology. **Frontiers in immunology**, v. 12, 2021.

CRISTINA BORGES ARAUJO, E. et al. Beneficial effects of *Strongyloides venezuelensis* antigen extract in acute experimental toxoplasmosis. **Parasite immunology**, v. 43, n. 4, p. e12811, 2021.

CUI, A.-H. et al. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. **Medicine**, v. 96, n. 12, p. e6265, 2017.

DE FARIA, Isabel Cj et al. Association of TGF-beta1, CD14, IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphisms with asthma severity in children and adolescents. **Jornal de pediatria**, v. 84, p. 203-210, 2008.

DE SOUZA, J. N. et al. Case report: *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with HTLV-1: An infection with filariform and rhabditiform larvae, eggs, and free-living adult females output. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 99, n. 6, p. 1583–1586, 2018.

DE VOS, G. Skin testing versus serum-specific IgE testing: which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? Current allergy and asthma reports, v. 14, n. 5, p. 430, 2014.

DELEO, F. R.; ALLEN, L.-A. H. Phagocytosis and neutrophil extracellular traps. **Faculty reviews**, v. 9, 2020.

DILEEPAN, K. N. et al. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease. **Frontiers in medicine**, v. 10, 2023.

DONOVAN, J. et al. Influence of *Strongyloides stercoralis* Coinfection on the Presentation, Pathogenesis, and Outcome of Tuberculous Meningitis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 225, n. 9, p. 1653–1662, 2022.

DOUGLAS, B. et al. Immune system investigation using parasitic helminths. **Annual review of immunology**, v. 39, n. 1, p. 639–665, 2021.

DUONG, K. M. et al. Immunomodulation of airway epithelium cell activation by mesenchymal stromal cells ameliorates house dust mite-induced airway inflammation in mice. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 53, n. 5, p. 615–624, 2015.

EBERLE, J. U.; VOEHRINGER, D. Role of basophils in protective immunity to parasitic infections. **Seminars in immunopathology**, v. 38, n. 5, p. 605–613, 2016.

ECKL-DORNA, J. et al. Tracing IgE-producing cells in allergic patients. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 8, n. 9, p. 994, 2019.

EDWARDS, M. R. et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. **Allergy**, v. 73, n. 1, p. 50–63, 2018.

EMAMI FARD, N.; XIAO, M.; SEHMI, R. Regulatory ILC2—role of IL-10 producing ILC2 in asthma. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 21, p. 2556, 2023.

Ending the neglect to attain the sustainable development goals. One Health: approach for action against neglected tropical diseases 2021-2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2022.

FUMAGALLI, M. et al. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to autoimmune conditions. **The journal of experimental medicine**, v. 206, n. 6, p. 1395–1408, 2009.

GAUVREAU, G. M.; EL-GAMMAL, A. I.; O'BYRNE, P. M. Allergen-induced airway responses. **The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology**, v. 46, n. 3, p. 819–831, 2015.

GAZZINELLI-GUIMARAES, Pedro H.; NUTMAN, Thomas B. **Helminth parasites and immune regulation.** F1000Research, v. 7, 2018.

GERBE, F. et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. **Nature**, v. 529, n. 7585, p. 226–230, 2016.

Global initiative for asthma - GINA. Disponível em: <<https://ginasthma.org/>>. Acesso em: 17 maio. 2024.

GONÇALES, Juliana P. et al. Cytokine production in allergic and *Trichuris trichiura*-infected children from an urban region of the Brazilian northeast. **Parasitology international**, v. 74, p. 101918, 2020.

GORDON, C. A. et al. **Strongyloidiasis.** **Nature reviews.** Disease primers, v. 10, n. 1, 2024.

GROVE, D. I. (ED.). **Strongyloidiasis: A Major Roundworm Infection of Man.** Londres, England: Taylor & Francis, 1989.

GUIDA, G.; RICCIO, A. M. Immune induction of airway remodeling. **Seminars in immunology**, v. 46, n. 101346, p. 101346, 2019.

GUTH, C. et al. Eosinophils are an endogenous source of IL-4 during filarial infections and contribute to the development of an optimal T helper 2 response. **Journal of innate immunity**, 2024.

HASANPOUR, H. et al. The effects of *Fasciola hepatica* recombinant proteins (peroxiredoxin and cathepsin L1) on Crohn's disease experimental model. **Parasite immunology**, v. 46, n. 1, 2024.

HICKS, N. J.; CROZIER, R. W. E.; MACNEIL, A. J. JNK signaling during IL-3-mediated differentiation contributes to the c-kit-potentiated allergic inflammatory capacity of mast cells. **Journal of leukocyte biology**, v. 114, n. 1, p. 92–105, 2023.

HUMBERT, Marc et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 5, p. 1418-1429, 2019.

HUNT, V. L. et al. Comparative transcriptomics gives insights into the evolution of parasitism in *Strongyloides* nematodes at the genus, subclade and species level. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, 2018.

HUDLER, A.; HOLGUIN, F.; SHARMA, S. Pathophysiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 42, n. 3, p. 521–532, 2022.

IRIEMENAM, N. C. et al. *Strongyloides stercoralis* and the immune response. **Parasitology international**, v. 59, n. 1, p. 9–14, 2010.

IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 32, n. suppl 7, p. S447–S474, 2006.

IWASAKI, N. et al. Th2 cells and macrophages cooperatively induce allergic inflammation through histamine signaling. **PloS one**, v. 16, n. 3, p. e0248158, 2021.

JACKSON, J. A. et al. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: Immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? **Immunology**, v. 126, n. 1, p. 18–27, 2009.

JENKINS, T. P. et al. A comprehensive analysis of the faecal microbiome and metabolome of *Strongyloides stercoralis* infected volunteers from a non-endemic area. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, 2018.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 140, n. 4, p. 950-958, 2017.
CARDOSO, Luciana S. et al. *Schistosoma mansoni* antigen-driven interleukin-10 production in infected asthmatic individuals. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 339-343, 2006.

KAKLI, Hasan A.; RILEY, Timothy D. Allergic rhinitis. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 43, n. 3, p. 465-475, 2016

KANG, S. A. et al. Parasitic nematode-induced CD4⁺Foxp3⁺T cells can ameliorate allergic airway inflammation. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 12, p. e3410, 2014.

KÄRNER, J. et al. Increased micro RNA-323-3p in IL-22/IL-17-producing T cells and asthma: A role in the regulation of the TGF- β pathway and IL-22 production. **Allergy**, v. 72, n. 1, p. 55- 65, 2017.

KARP, X.; DEPARTMENT OF BIOLOGY, CENTRAL MICHIGAN UNIVERSITY, MOUNT PLEASANT, MI 48859 USA. **Working with dauer larvae. WormBook: the online review of C. elegans biology**, p. 1–19, 2016.

KETZIS, J. K. Limitations to the adoption of a standardized *Strongyloides stercoralis* diagnostic method: Case study in the Caribbean. **Acta tropica**, v. 170, p. 178–183, 2017.

KHURANA, Sumeeta; SINGH, Shreya; MEWARA, Abhishek. Diagnostic techniques for soil transmitted helminths—Recent advances. **Research and Reports in Tropical Medicine**, v. 12, p. 181, 2021.

KLOSE, C. S. N.; ARTIS, D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. **Nature immunology**, v. 17, n. 7, p. 765–774, 2016.

KUSCHNIR, Fábio Chigres et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 2016.

KWON, N.-H. et al. DNA methylation and the expression of IL-4 and IFN- γ promoter genes in patients with bronchial asthma. **Journal of clinical immunology**, v. 28, n. 2, p. 139–146, 2008.

L. S. ALVES, C. et al. Immunomodulatory properties of *Schistosoma mansoni* proteins Sm200 and SmKI-1 in vitro and in a murine model of allergy to the mite *Blomia tropicalis*. **Molecular immunology**, v. 124, p. 91–99, 2020.

LE, J.; KULATHEEPAN, Y.; JEYASEELAN, S. Role of toll-like receptors and nod-like receptors in acute lung infection. **Frontiers in immunology**, v. 14, 2023.

LEEMAN, Benjamin J.; CABRERA, Manuel R. No association found between *Strongyloides* infestation and asthma. **Journal of Asthma**, v. 32, n. 1, p. 57-62, 1995.

LEI, D. K.; GRAMMER, L. C. **An overview of allergens**. Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies, v. 40, n. 6, p. 362–365, 2019.

LEONARDI-BEE, Jo et al. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 174, n. 5, p. 514-523, 2006.

LOWERY, Elizabeth P. et al. Quality of life of adults with workplace exacerbation of asthma. **Quality of Life Research**, v. 16, n. 10, p. 1605-1613, 2007.

MAIZELS, Rick M. Regulation of immunity and allergy by helminth parasites. **Allergy**, v. 75, n. 3, p. 524-534, 2020.

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

MALPICA, Luis et al. Regulatory T cells and IgE expression in duodenal mucosa of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type 1 co-infected patients. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 6, p. e0007415, 2019.

MATTES, Joerg et al. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 44, p. 18704-18709, 2009.

MEDEIROS JR, Manoel 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.

MEIXIONG, J. et al. Nociceptor–mast cell sensory clusters as regulators of skin homeostasis. **Trends in neurosciences**, v. 43, n. 3, p. 130–132, 2020.

MIJAČ, S. et al. The effects of environmental exposure on epigenetic modifications in allergic diseases. **Medicina** (Kaunas, Lithuania), v. 60, n. 1, p. 110, 2024.

NASCIMENTO, Wheverton C. et al. Immunomodulation of liver injury by Ascaris suum extract in an experimental model of autoimmune hepatitis. **Parasitology research**, v. 113, n. 9, p. 3309-3317, 2014.

NASCIMENTO, Wheverton R. C. et al. Schistosoma mansoni infection decreases IL33-mRNA expression and increases CXCL9 and CXCL10 production by peripheral blood cells. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 211, n. 4, p. 211-218, 2022.

NÓBREGA, Cassia et al. Cellular immune response of asthmatic children in the presence of anti-Ascaris antibody. **Immunobiology**, v. 225, n. 4, p. 151978, 2020.

GONZÁLEZ-PÉREZ, R. et al. Storage mite Precision Allergy Molecular Diagnosis in the moderate-to-severe T2-high asthma phenotype. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 8, p. 4297, 2022.

NAE, A.; HEFFERNAN, C. B.; COLREAVY, M. Allergic rhinitis facts from an Irish pediatric population. **World journal of otorhinolaryngology-head and neck surgery**, v. 9, n. 4, p. 333–339, 2023.

DE CARLI, M. et al. Mechanism and clinical evidence of immunotherapy in allergic rhinitis. **Frontiers in allergy**, v. 4, 2023.

SU, K.-W. et al. Rising prevalence of food allergies in Taiwan: An epidemiological study. Wei mian yu gan ran za zhi [**Journal of microbiology, immunology, and infection**], v. 56, n. 4, p. 863–870, 2023.

ORNEK, S. A. et al. Effect of puberty, menstruation, pregnancy, lactation, and menopause on Chronic urticaria activity. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 27, n. 5, p. 466–471, 2023.

CABRERA, A. et al. Prevalencia y determinantes de asma en adultos en Quito: un estudio transversal. **Colombia medica** (Cali, Colombia), v. 53, n. 2, p. e2025086, 2022.

TAO, Z. et al. Recent advances of eosinophils and its correlated diseases. **Frontiers in public health**, v. 10, 2022.

KANDA, A. et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: Is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 43, n. 1, p. 20–30, 2020.

HU, J. et al. Anti-IgE therapy for IgE-mediated allergic diseases: from neutralizing IgE antibodies to eliminating IgE+ B cells. **Clinical and translational allergy**, v. 8, n. 1, 2018.

NAMYSŁOWSKI, A. et al. Stimulation of an immune system by different types of allergens causes seasonal (late spring and summer) factors to increase probability of allergic rhinitis symptoms. The Epidemiology of Allergic Diseases in Poland (ECAP) survey: part two. **Postępy dermatologii i alergologii**, v. 38, n. 3, p. 384–388, 2021.

ZEIN, J. G.; ERZURUM, S. C. Asthma is different in women. **Current allergy and asthma reports**, v. 15, n. 6, 2015.

PALOMARES, O. et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . **Genes and immunity**, v. 15, n. 8, p. 511–520, 2014.

PAPAPOSTOLOU, N.; MAKRIS, M. Allergic asthma in the era of personalized medicine. **Journal of personalized medicine**, v. 12, n. 7, p. 1162, 2022.

PARK, H.-R.; JO, S.-K.; JUNG, U. Ionizing radiation promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung epithelial cells by TGF- β -producing M2 macrophages. *In vivo* (Athens, Greece), v. 33, n. 6, p. 1773–1784, 2019.

PATEL, G.; SALTOUN, C. **Skin testing in allergy**. Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies, v. 40, n. 6, p. 366–368, 2019.

PAWANKAR, Ruby et al. State of world allergy report 2008: allergy and chronic respiratory diseases. **World Allergy Organization Journal**, v. 1, n. 1, p. S4-S17, 2008

PENG, B. et al. Role of IL-25 on eosinophils in the initiation of Th2 responses in allergic asthma. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.

RAJAMANICKAM, A. et al. Helminth infection modulates systemic pro-inflammatory cytokines and chemokines implicated in type 2 diabetes mellitus pathogenesis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 3, p. 1–12, 2020.

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

RIABOVA, K. et al. Molecular allergen-specific IgE recognition profiles and cumulative specific IgE levels associated with phenotypes of cat allergy. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 13, p. 6984, 2022.

RODRIGUES, R. M. et al. Increased susceptibility to *Strongyloides venezuelensis* infection is related to the parasite load and absence of major histocompatibility complex (MHC) class II molecules. **Experimental parasitology**, v. 135, n. 3, p. 580–586, 2013.

RODRIGUES, V. F. et al. Acute infection with *Strongyloides venezuelensis* increases intestine production IL-10, reduces Th1/Th2/Th17 induction in colon and attenuates Dextran Sulfate Sodium-induced colitis in BALB/c mice. **Cytokine**, v. 111, p. 72–83, 2018.

RODRIGUES, V. F. et al. Infection by *Strongyloides venezuelensis* attenuates chronic colitis induced by Dextran Sodium Sulfate ingestion in BALB/c mice. **Immunobiology**, v. 226, n. 5, 2021.

ROSALES, C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. **Journal of leukocyte biology**, v. 108, n. 1, p. 377–396, 2020.

SARFATI, M. et al. Mutual interaction of basophils and T cells in chronic inflammatory diseases. **Frontiers in immunology**, v. 6, 2015.

SAUGAR, J. M. et al. Application of real-time PCR for the detection of *Strongyloides* spp. in clinical samples in a reference center in Spain. **Acta tropica**, v. 142, p. 20–25, 2015.

SCHÄR, F. et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 7, p. e2288, 2013.

SCHÜLKE, S. et al. Tissue-specific antigen-presenting cells contribute to distinct phenotypes of allergy. **European journal of immunology**, v. 53, n. 12, 2023.

SIANTO, L. et al. Animal helminths in human archaeological remains: a review of zoonoses in the past. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 51, n. 3, p. 119–130, 2009.

signaling. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, v. 75, n. June 2022, p. 102148, 2022.

SILVEIRA, M. R. et al. Infection with *Strongyloides venezuelensis* induces transient airway eosinophilic inflammation, an increase in immunoglobulin E, and hyperresponsiveness in rats. **Infection and immunity**, v. 70, n. 11, p. 6263–6272, 2002.

SIMON, Dagmar. Recent advances in clinical allergy and immunology. **International archives of allergy and immunology**, v. 177, n. 4, p. 324–333, 2018.

SITCHARUNGSI, Raweerat; SIRIVICHAYAKUL, Chukiat. Allergic diseases and helminth infections. **Pathogens and global health**, v. 107, n. 3, p. 110–115, 2013.

SOUZA, A. B. DA S. et al. Modulation of circulating cytokine production in alcoholic patients infected with *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunology**, n. February 2023.

SORVILLO, F. et al. Sexual transmission of *Strongyloides stercoralis* among homosexual men. **Sexually transmitted infections**, v. 59, n. 5, p. 342–342, 1983.

Strongyloides stercoralis. **Parasite Immunology**, n. February, 2023. SPRINGER, L. E. et al. *Strongyloides stercoralis* and htlv-1 coinfection in cd34+ cord blood stem cell humanized mice: alteration of cytokine responses and enhancement of larval growth. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 7, p. 1–22, 2021.

SUNAGA, S. et al. Heterogeneity of ILC2s in the intestine; Homeostasis and pathology. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.

TAMADA, T.; ICHINOSE, M. Leukotriene receptor antagonists and antiallergy drugs. Em: Handbook of Experimental Pharmacology. **Cham: Springer International Publishing**, 2016. p. 153–169.

TANAKA, S.; FURUTA, K. Roles of IgE and histamine in mast cell maturation. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 8, p. 2170, 2021.

TEODOSIO, Cristina et al. The immunophenotype of mast cells and its utility in the diagnostic work-up of systemic mastocytosis. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 97, n. 1, p. 49–59, 2015.

THAMSBORG, S. M. et al. *Strongyloides* spp. infections of veterinary importance. **Parasitology**, v. 144, n. 3, p. 274–284, 2017.

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

TSUBOKAWA, D.; SATOH, M. *Strongyloides venezuelensis*-derived venestatin ameliorates asthma pathogenesis by suppressing receptor for advanced glycation end-products-mediated

VINEY, M. *Strongyloides*. **Parasitology**, v. 144, n. 3, p. 259–262, 2017.

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

VON MOLTKE, J. et al. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2–epithelial response circuit. **Nature**, v. 529, n. 7585, p. 221–225, 2016.

WANG, M. et al. Therapeutic potential of helminths in autoimmune diseases: helminth-derived immune-regulators and immune balance. **Parasitology research**, v. 116, n. 8, p. 2065–2074, 2017.

WANG, Y. et al. Microenvironment modulation by key regulators of RNA N6-methyladenosine modification in respiratory allergic diseases. **BMC pulmonary medicine**, v. 23, n. 1, 2023.

ZBÎRCEA, L.-E. et al. Relationship between IgE levels specific for ragweed pollen extract, Amb a 1 and cross-reactive allergen molecules. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 4, p. 4040, 2023.

KIM, S.-H. et al. Luteolin attenuates airway inflammation by inducing the transition of CD4+CD25⁻ to CD4+CD25⁺ regulatory T cells. **European journal of pharmacology**, v. 820, p. 53–64, 2018.

ZHANG, W. et al. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. **Immunotherapy**, v. 10, n. 7, p. 579–593, 2018.

ZHENG, Z.; YU, Y. A review of recent advances in exosomes and allergic rhinitis. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, 2022.

ZHU, X.; ZHU, J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 21, p. 8011, 2020.

ANEXOS



Continuação do Parecer: 4.381.647

Benefícios: Realização dos exames e acesso aos resultados do teste cutâneo de alergia, do hemograma, dosagem de anticorpos e do teste de função pulmonar. Orientações de higiene serão fornecidas para os indivíduos alérgicos para evitar crises intensas e frequentes. No caso de ser alérgico (asma e/ou rinite), o voluntário será encaminhado para tratamento com médico alergologista.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo importante que analisará a influência do *Strongyloides stercoralis* na resposta imune dos portadores de asma/rinite alérgica, cujos resultados poderão propiciar a obtenção de um novo produto terapêutico a partir de antígenos parasitários, com menores efeitos adversos em relação à terapêutica convencional a base de corticosteróides.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto assinada de forma eletrônica pela Coordenadora Líbia Cristina Rocha Vilela Moura e validado pelo SIPAC;

TCLE redigido de forma clara e objetiva;

Cronograma: Início da coleta de dados programada para o quarto trimestre de 2021;

Curriculum vitae dos participantes da pesquisa anexados;

Orçamento: Estimado em R\$ 89.520,00 referente a aquisição de aparelho de ar condicionado, computador, kits diversificados, reagentes e sondas laboratoriais, assim como serviços de terceiros.

Cartas de anuência do Centro de Ciências Médicas (área de medicina tropical), Instituto Aggeu Magalhães e Centro Universitário Maurício de Nassau redigidas de forma adequada e anexadas;

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br