

Artigo de Revisão

Inter-relação entre asma, atopia e infecções helmínticas*

Interrelationship among asthma, atopy, and helminth infections

Eduardo Vieira Ponte¹, José Ângelo Rizzo², Álvaro Augusto Cruz³

Resumo

Este estudo teve como objetivo descrever as principais evidências encontradas na literatura acerca da inter-relação entre infecções helmínticas, atopia e asma. Foi feita uma revisão não sistemática da literatura. Encontramos numerosas publicações sobre o tema nas quais se verifica controvérsia quanto à capacidade das infecções por geohelmintos de inibir a reatividade ao teste alérgico cutâneo e os sintomas das doenças alérgicas. Por outro lado, estudos em pacientes infectados por *Schistosoma* spp., apesar de escassos, sugerem que estes helmintos são capazes de inibir a reatividade ao teste alérgico cutâneo e os sintomas de asma. Nos estudos *in vitro*, as evidências sugerem que as helmintíases inibem as respostas imunes mediadas por linfócitos T auxiliares do tipo 1 e 2, o que abre novas possibilidades terapêuticas para o tratamento de doenças do sistema imunológico.

Descritores: Asma; Helmintos; Hipersensibilidade; Epidemiologia.

Abstract

To describe the principal evidence in the literature regarding the interrelationship among helminth infections, atopy, and asthma, a nonsystematic review of the literature was conducted. Among the publications on the subject, we found a number in which there was controversy regarding the capacity of geohelminth infections to inhibit responsiveness to skin allergy tests and to minimize the symptoms of allergic diseases. However, although small in number, studies of patients infected with *Schistosoma* spp. suggest that these helminths can inhibit the responsiveness to skin allergy testing and minimize asthma symptoms. Evidence provided by *in vitro* studies suggests that helminthiasis inhibit T helper 1- and T helper 2-type immune responses. This opens new therapeutic possibilities for the treatment of immune system diseases.

Keywords: Asthma; Helminths; Hypersensitivity; Epidemiology.

* Trabalho realizado pelo Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia – ProAR – Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

1. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – HUPES – Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

2. Doutor em Medicina; Professor Adjunto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.

3. Doutor em Medicina; Professor Adjunto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – UFBA – Coordenador Geral do Programa de Controle da Asma e Rinite Alérgica na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Vieira Ponte. Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia. Rua Carlos Gomes, 270, 7º andar, Centro Médico Carlos Gomes, CEP 40060-330, Salvador, BA, Brasil.

Tel 55 71 3321-8467. E-mail: evponte@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 8/10/2006. Aprovado, após revisão, em 15/10/2006.

Introdução

Apesar do grande avanço científico na área da imunologia e das novas opções terapêuticas disponíveis, a prevalência das doenças alérgicas, tais como a asma e a rinite, tem aumentado nos países desenvolvidos.^(1,2) Por outro lado, a prevalência da asma é baixa nos países pobres.⁽³⁾ É importante encontrar explicações para este fato, que possivelmente está relacionado com a influência do meio ambiente no sistema imunológico.

Nos países ricos, a exposição reduzida a agentes infecciosos está entre os fatores ambientais que podem modificar o sistema imunológico dos seres humanos e contribuir para o aumento da prevalência de doenças alérgicas. As infecções por helmintos, por exemplo, são raras nos países desenvolvidos. Diante disto, diversos estudos foram conduzidos nos últimos anos na tentativa de esclarecer se a ausência de exposição à infecção por helmintos pode contribuir para o surgimento de doenças alérgicas. Além disto, existe a necessidade de desvendar os mecanismos imunopatológicos que poderiam determinar a inibição da alergia nos indivíduos infectados por helmintos.

Uma investigação mais aprofundada deste tema pode identificar alternativas para novos tratamentos para as doenças do sistema imunológico. Uma delas é o uso de antígenos de helmintos para o desenvolvimento de vacinas para doenças alérgicas e auto-ímmunes. O objetivo deste artigo é descrever as principais evidências encontradas na literatura acerca da inter-relação entre infecções helmínticas e alergia.

Resposta imune nas doenças alérgicas e nas infecções helmínticas

Uma das funções do sistema imunológico é proteger o indivíduo contra agentes infecciosos. Entretanto, o funcionamento inadequado deste sistema pode ser a causa de doenças, como as alergias e as doenças auto-ímmunes. O sistema imunológico atua por meio de dois padrões de resposta imune adquirida: a resposta imune mediada por linfócitos T auxiliares do tipo 1 (T helper 1, Th1, em inglês), e a resposta imune Th2. A resposta imune Th1 ocorre na reação às infecções virais e bacterianas e nas doenças auto-ímmunes. A resposta imune Th2 ocorre na reação às infecções helmínticas e nas doenças alérgicas, como a asma, a rinite e o eczema.

Na resposta imune Th2, os antígenos de helmintos ou alérgenos estimulam os linfócitos T a produzir citocinas Th2, como a interleucina (IL)-4 e a IL-5. A IL-4 induz os linfócitos B a produzir imunoglobulina E (IgE) e a IL-5 atrai e ativa os eosinófilos. A eosinofilia e o aumento do nível sérico de IgE são, portanto, características da resposta imune Th2. Uma parte da IgE produzida durante a resposta imune Th2 é antígeno-específica. Quando a IgE específica se liga a receptores de alta afinidade na superfície de mastócitos e basófilos, ela deixa o sistema imune pronto para reações alérgicas a qualquer exposição ao alérgeno. A resposta imune Th2 é reforçada sempre que o antígeno se liga à IgE específica na superfície dos mastócitos, que degranulam, liberando mediadores da reação alérgica imediata (histamina, prostaglandinas, leucotrienos) e também citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-13, RANTES).^(4,5)

Nem toda resposta imune Th2 é igual. Na resposta imune à infecção por helmintos, como o *Schistosoma mansoni*,^(6,7) o *S. haematobium*⁽⁸⁾ e o *Onchocerca volvulus*,⁽⁹⁾ além da produção aumentada de IL-4 e IL-5, também ocorre produção aumentada de IL-10. A IL-10 é uma citocina com ação imunossupressora que parece ser importante no estabelecimento da tolerância imunológica do hospedeiro a estes helmintos, que, em alguns casos, sobrevivem por até 30 anos.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, em outras infecções helmínticas, como no caso do *Ascaris lumbricoides*, não existe produção aumentada de IL-10.⁽¹¹⁻¹³⁾ Na resposta imune Th2 observada nas doenças alérgicas, a produção de IL-10 é reduzida^(14,15) e o haplótipo que determina a produção elevada desta citocina é menos freqüente em pacientes asmáticos do que em pacientes não asmáticos.⁽¹⁶⁾ A produção reduzida de IL-10 nas doenças alérgicas é considerada plausível, pois é possível que a ação antiinflamatória desta citocina impeça a progressão da inflamação alérgica.

Epidemiologia das doenças alérgicas e hipótese da higiene

O estudo chamado The International Study of Asthma and Allergies in Childhood realizou uma investigação extensa da prevalência de asma no mundo. Neste estudo, a prevalência de sibilos no último ano em crianças de 13 e 14 anos foi bastante variável, indo de 2,1% na Indonésia até 32,2% na

Inglaterra. No Brasil, a prevalência foi de 23,3%. Países industrializados, de cultura ocidental e de língua inglesa, e alguns países da América Latina, têm maior prevalência de asma do que países em desenvolvimento.⁽³⁾ Apesar de fatores genéticos serem importantes para explicar a variabilidade da prevalência de asma no mundo, a genética não explica o acentuado crescimento recente da prevalência de asma, rinite alérgica, eczema e reatividade ao teste alérgico cutâneo verificado em vários países,^(1,2) o que provavelmente está relacionado com mudanças ambientais ocorridas nas últimas décadas.

Entre os fatores ambientais que podem influenciar o surgimento de doenças alérgicas estão as infecções na infância. Em recém nascidos, a população de linfócitos T do cordão umbilical tem atividade imunológica predominantemente Th2, semelhante ao que ocorre em indivíduos alérgicos.⁽¹⁷⁾ É possível supor que haja uma predisposição natural para o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância e que as doenças infecciosas adquiridas nesta faixa etária contribuam para o desenvolvimento de um equilíbrio da atividade imunológica, prevenindo o surgimento das alergias. Esta é a hipótese da higiene,⁽¹⁸⁾ que tem o respaldo de publicações que demonstraram associação inversa entre alergia e exposição a infecções virais, bacterianas e helmínticas.⁽²⁰⁻²⁴⁾ De acordo com a hipótese da higiene, as políticas de vacinação e de saneamento básico implantadas nas últimas décadas em países desenvolvidos previnem doenças infecciosas na infância, o que impede o equilíbrio imunológico, explicando o aumento da prevalência de doenças alérgicas.

Infecções helmínticas e alergia

Os resultados dos estudos que avaliaram a inter-relação entre infecção por helmintos, reatividade ao teste alérgico cutâneo e sintomas de doenças alérgicas são controversos. Em estudos transversais é possível observar que indivíduos infectados pelos helmintos *S. mansoni* e *S. haematobium* têm menor frequência de teste cutâneo positivo para aeroalérgenos.^(8,23) Em um estudo prospectivo, alguns autores demonstraram que a frequência de sintomas de asma, uma doença associada à atopia, é menor em pacientes infectados por *S. mansoni*,⁽²⁵⁾ sugerindo que este helminto pode inibir a inflamação alérgica das vias respiratórias. Estudos com base populacional demonstraram que a infecção por

geohelmintos (*A. lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Ancylostomidae*) também inibe a reatividade ao teste alérgico cutâneo⁽²⁴⁾ e a prevalência de sibilância, um indicador do diagnóstico de asma.⁽²⁶⁾ Em um ensaio clínico foi possível observar que o tratamento com albendazol e praziquantel foi capaz de aumentar a reatividade cutânea a aeroalérgenos em uma população infectada por geohelmintos,⁽²⁷⁾ sugerindo que é a infecção que inibe a alergia e não a alergia que protege contra a infecção.

Alguns estudos, entretanto, demonstraram que pacientes infectados com geohelmintos apresentavam maior frequência de reatividade ao teste alérgico cutâneo.^(28,29) Além disto, um ensaio clínico com pacientes moradores de favelas demonstrou que o tratamento com albendazol reduziu os sintomas de asma,⁽³⁰⁾ sugerindo que a infecção por geohelmintos poderia piorar a inflamação alérgica das vias respiratórias destes pacientes. Adicionalmente, um estudo transversal⁽³¹⁾ e um ensaio clínico⁽³²⁾ publicados recentemente sugerem que as infecções por geohelmintos não influenciam na reatividade ao teste alérgico cutâneo ou nos sintomas de asma. (Tabela 1)

Existem algumas propostas de explicação para estes resultados conflitantes. Como muitos helmintos têm ciclo pulmonar na fase aguda da infecção, é possível que, durante esta fase, haja piora dos sintomas de asma e que, na infecção crônica, os sintomas melhorem. Outra explicação poderia estar relacionada à carga parasitária da população. É possível que a inibição das manifestações alérgicas ocorra apenas em indivíduos infectados com alta carga parasitária. Alguns estudos indicam que indivíduos com baixa carga parasitária não têm inibição do teste alérgico cutâneo⁽¹³⁾ ou têm inibição fraca,⁽³¹⁾ reforçando esta hipótese. Entretanto, outros estudos demonstraram que a inibição do teste alérgico cutâneo⁽²⁴⁾ e dos sintomas de asma⁽³³⁾ ocorreu tanto em indivíduos com alta carga parasitária como em indivíduos com baixa carga parasitária. Uma outra possibilidade é a de que a menor capacidade dos geohelmintos em estimular a produção de citocinas imunossupressoras como a IL-10 determine uma menor capacidade de inibir a inflamação alérgica.⁽¹¹⁻¹³⁾ O *S. mansoni* e o *S. haematobium* são helmintos que induzem produção aumentada de IL-10,⁽⁶⁻⁸⁾ o que possivelmente os tornaria mais capazes de inibir a inflamação alérgica.

Tabela 1 – Estudos que avaliaram a influência da infecção por geohelmintos e por *Schistosoma* spp. na reatividade ao teste alérgico cutâneo e nos sintomas de asma.

Desenho do estudo	Referência	Helminto	Efeito
Ensaio clínico	Am J Respir Crit Care Med 156:50-4, 1997	Geohelmintos	Induz
Estudo prospectivo	J Allergy Clin Immunol 102:414-20, 1998	Geohelmintos	Induz
Estudo transversal	Int Arch Allergy Immunol 123:145-8, 2000	<i>Schistosoma</i> spp.	Inibe
Estudo transversal	Lancet 356:1723-7, 2000	<i>Schistosoma</i> spp.	Inibe
Estudo transversal	Lancet 358:1493-9, 2001	Geohelmintos	Induz
Estudo transversal	Am J Respir Crit Care Med 165:1489-93, 2002	Geohelmintos	Induz
Estudo transversal	J Allergy Clin Immunol 111:995-1000, 2003	Geohelmintos	Inibe
Estudo transversal	Am J Respir Crit Care Med 167:1369-73, 2003	Geohelmintos	Inibe
Estudo prospectivo	J Allergy Clin Immunol 111:947-51, 2003	<i>Schistosoma</i> spp.	Inibe
Estudo prospectivo	J Infect Dis 190:1797-803, 2004	<i>Schistosoma</i> spp.	Inibe
Ensaio clínico	J Infect Dis 189:892-900, 2004	Geohelmintos	Inibe
Estudo transversal	Clin Exp Allergy 35:301-7, 2005	Geohelmintos	Não influencia
Estudo transversal	Ann Asthma Allergy Immunol 96:713-8, 2006	Geohelmintos	Não influencia
Ensaio clínico	Lancet 13:367:1598-603, 2006	Geohelmintos	Não influencia
Meta análise	Am J Respir Crit Care Med 174:514-23, 2006	Geohelmintos	Não influencia
Estudo transversal	Allergy 61:996-1001, 2006	Geohelmintos	Não influencia
Estudo transversal	Clin Exp Allergy 36:640-8, 2006	Geohelmintos	Induz
Estudo transversal	Int Arch Allergy Immunol 139:317-24, 2006	Geohelmintos	Induz

Mecanismos de inibição da alergia pelas infecções helmínticas

Apesar da controvérsia existente sobre este tema, algumas hipóteses foram elaboradas para explicar o mecanismo da possível inibição da reatividade ao teste alérgico cutâneo e dos sintomas de asma nos indivíduos infectados por helmintos. Inicialmente, acreditava-se que a resposta imune Th1 tivesse ação antagonista à resposta imune Th2, uma inibindo a outra.⁽³⁴⁾ Desta forma, seria esperado que as infecções virais e bacterianas, que desencadeiam uma resposta imune Th1, inibissem a inflamação alérgica (Th2), e que as infecções helmínticas (Th2) estimulassem o

surgimento da inflamação alérgica. Entretanto, esta forma polarizada de classificação da resposta imune é muito simplista para os seres humanos, nos quais as citocinas Th1 participam do processo inflamatório das doenças alérgicas (Th2)^(35,36) e do processo inflamatório das doenças auto-imunes (Th1).^(37,38) Além disto, como descrito anteriormente, alguns estudos sugerem que as infecções helmínticas (Th2) inibem o surgimento das alergias (Th2), o que é incompatível com o modelo de polarização da resposta imune. (Tabela 2)

Atualmente, um dos mecanismos fisiopatológicos mais aceitos para explicar como as infecções helmínticas inibem a alergia envolve a indução de

Tabela 2 – Características da resposta imune mediada por linfócitos T auxiliares do tipo 1 e 2.

	Resposta imune Th1	Resposta imune Th2
Citocinas envolvidas	Interferon gama	Interleucinas 4 e 5
Participação da IgE	Ausente	Presente
Participação de IgG	Presente	Ausente
Participação de eosinófilos	Ausente	Presente
Participação de mastócitos	Ausente	Presente
Participação de linfócitos	Presente	Presente
Participação de neutrófilos	Presente	Ausente
Patologias	Doenças auto-imunes e resposta a infecções virais e bacterianas	Doenças alérgicas e resposta a infecções helmínticas

Th1: T helper 1 (linfócitos T auxiliares do tipo 1); Th2: T helper 2 (linfócitos T auxiliares do tipo 2); IgE: imunoglobulina E; IgG: imunoglobulina G.

mecanismos regulatórios capazes de limitar as atividades imunes Th1 e Th2 exacerbadas, o que evitaria o surgimento não apenas das doenças alérgicas, mas também das doenças auto-imunes. Esta regulação seria feita por células regulatórias⁽³⁹⁾ e por citocinas com ação imunossupressora, como a IL-10.^(40,41)

As células regulatórias são linfócitos e podem ser agrupadas em 2 categorias principais: células regulatórias CD4/CD25⁺ e células T regulatórias antígeno-específicas, ambas importantes no controle da inflamação alérgica. As células regulatórias CD4/CD25⁺ têm ação imunossupressora predominantemente via contato célula-célula e as células regulatórias antígeno-específicas têm ação imunossupressora via secreção de IL-10 e fator de crescimento transformador beta.⁽⁴²⁾

O papel das células regulatórias na inibição da resposta imune Th2 foi demonstrado *in vitro*: as células CD4/CD25⁺ foram capazes de inibir a proliferação das células CD4⁺/CD25⁻ e a produção de IL-4 e IL-5 em indivíduos atópicos e não atópicos.⁽⁴³⁾ *In vivo*, a imunoterapia com pólen de gramíneas foi capaz de induzir o surgimento de células CD4/CD25⁺, o que possivelmente contribui para a melhora dos sintomas de indivíduos alérgicos submetidos a esta terapia.⁽⁴¹⁾ Nos indivíduos infectados por helmintos, as células T regulatórias contribuem para um estado de imunossupressão⁽⁴⁴⁾ e, conseqüentemente, de inibição da inflamação alérgica.

Estudos indicam que a IL-10 também tem papel importante na inibição da inflamação alérgica nos indivíduos com infecção helmíntica. Indivíduos com doenças alérgicas têm produção reduzida desta citocina^(14,15) e determinadas infecções helmínticas, por sua vez, têm grande capacidade de induzir a produção de IL-10.⁽⁶⁻⁹⁾ Em indivíduos infectados por *S. haematobium*, alguns autores demonstraram que a IL-10 inibe a proliferação de células mononucleares de sangue periférico, o que induz um estado de anergia e contribui para o controle da inflamação alérgica.⁽⁴⁵⁾ Em outros estudos foi possível observar que, em indivíduos infectados por *S. haematobium*, a produção aumentada de IL-10 está associada a uma menor reatividade ao teste alérgico cutâneo⁽⁸⁾ e que, em indivíduos infectados por *S. mansoni*, a IL-10 inibe a produção de citocinas Th2 por células mononucleares de sangue periférico.⁽⁷⁾ Além disto, o tratamento de indivíduos infectados por helmintos promove a redução da produção de IL-10⁽⁷⁾ e o aumento da reatividade cutânea a aeroalérgenos,⁽²⁷⁾

reforçando as evidências de que a IL-10 é importante na inibição da alergia na infecção helmíntica.

Um outro mecanismo de inibição da alergia nos pacientes com infecção helmíntica está relacionado com a produção aumentada de IgE inespecífica nos pacientes infectados, o que satura os receptores de IgE na superfície dos mastócitos, impedindo a ligação da IgE específica para os alérgenos. Conseqüentemente, os alérgenos não degranulariam os mastócitos, impedindo o surgimento da inflamação alérgica. Um estudo demonstrou que a inibição da reatividade cutânea para aeroalérgenos em indivíduos com infecção helmíntica esteve associada à produção aumentada de IgE total, reforçando esta hipótese.⁽²⁴⁾ Entretanto, existem argumentos contra este modelo. Estudos epidemiológicos indicam que a inibição da reatividade cutânea a aeroalérgenos em indivíduos infectados por geohelmintos não está associada ao nível sérico elevado de IgE total.^(8,33) Além disto, existem evidências de que a concentração de IgE inespecífica necessária para saturar os receptores na superfície dos mastócitos é muito elevada, não sendo encontrada na maioria dos pacientes com infecção helmíntica.⁽⁴⁶⁾ Isto ocorre porque existe uma regulação da concentração dos receptores para IgE na superfície dos mastócitos, onde o maior nível sérico de IgE induz o aumento da concentração dos receptores, sempre existindo a possibilidade de a IgE específica encontrar receptores disponíveis para se ligar.⁽⁴⁷⁾

A exposição a infecções também protege os indivíduos contra doenças auto-imunes

Tendo em vista que os mecanismos regulatórios induzidos por agentes infecciosos também inibem a resposta imune Th1 exacerbada,⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ é esperado que as infecções tenham capacidade de prevenir o surgimento de doenças auto-imunes. Assim como ocorre com as doenças alérgicas, a prevalência das doenças auto-imunes aumentou nos países desenvolvidos,⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾ reflexo da influência de fatores ambientais. Existem evidências de que indivíduos que vivem em ambientes com maior risco de infecções têm menos chance de desenvolver doenças auto-imunes.^(56,57) Além disso, um ensaio clínico demonstrou que a exposição a helmintos inibiu as manifestações clínicas da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa, ambas doenças auto-imunes.⁽⁵⁸⁾

O potencial terapêutico da IL-10 e de antígenos de helmintos no tratamento de doenças do sistema imunológico

A partir dos conhecimentos obtidos com o estudo da influência das infecções nas manifestações alérgicas e auto-imunes, foi possível propor novas opções para o tratamento das doenças do sistema imunológico. Entre as perspectivas para o futuro está o uso da IL-10 e de antígenos de helmintos como formas de tratamento.

Ensaio clínico já foram conduzidos para avaliar a segurança e a eficácia da IL-10 no tratamento de doenças auto-imunes. Em um estudo com 46 pacientes com doença de Crohn refratária ao tratamento com corticóide, a administração de IL-10 via intravenosa foi segura e clinicamente eficaz quando comparada ao placebo.⁽⁵⁹⁾ Em um estudo com 10 pacientes com psoríase, a IL-10 se mostrou segura e possivelmente eficaz no controle dos sintomas.⁽⁶⁰⁾ Em outro estudo, a administração de ovos de *Trichuris suis* em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa levou a remissão de 86% dos casos.⁽⁵⁸⁾

Conclusões

Apesar das numerosas publicações sobre o tema, ainda existem controvérsias quanto à capacidade das infecções por geohelmintos de inibir a reatividade ao teste alérgico cutâneo e os sintomas das doenças alérgicas, como a asma. Apesar de escassos, os estudos em pacientes infectados por helmintos que induzem a produção de IL-10, como os *Schistosoma* spp., sugerem que estes helmintos podem inibir a reatividade ao teste alérgico cutâneo e os sintomas de asma. Nos estudos *in vitro*, as evidências sugerem que as helmintíases inibem as respostas imunes Th1 e Th2 por meio da produção aumentada de IL-10, o que abre novas possibilidades terapêuticas para o tratamento de doenças do sistema imunológico. Estudos avaliando o uso da IL-10 e de antígenos de helmintos no tratamento das doenças auto-imunes já foram conduzidos, com resultados iniciais promissores.

Referências

1. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish

- schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(9):815-9.
2. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 1998;351(9106):862-6.
3. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
4. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344(5):350-62.
5. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(1):30-7.
6. Malaquias LC, Falcao PL, Silveira AM, Gazzinelli G, Prata A, Coffman RL, et al. Cytokine regulation of human immune response to *Schistosoma mansoni*: analysis of the role of IL-4, IL-5 and IL-10 on peripheral blood mononuclear cell responses. *Scand J Immunol*. 1997;46(4):393-8.
7. Araujo MI, Hoppe B, Medeiros M Jr, Alcantara L, Almeida MC, Schriefer A, et al. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *J Infect Dis* 2004;190(10):1797-803.
8. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Krensner P, et al. Decreased Atopy in Children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite induced interleukin 10. *Lancet*. 2000;356(9243):1723-7.
9. Doetze A, Sotoquima J, Burchard G, Rau T, Löliger C, Fleischer B, et al. Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by T(h)3/T(r)1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a T(h)1 to T(h)2 shift. *Int Immunol*. 2000;12(5):623-30.
10. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):30-7.
11. Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Kennedy MW, et al. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1207-13.
12. Geiger SM, Massara CL, Bethony J, Soboslay PT, Carvalho OS, Correa - Oliveira R. Cellular Responses and cytokine profiles in *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* infected patients. *Parasite Immunol*. 2002;24(11-12):499-509.
13. Ponte EV, Lima F, Araújo MI, Oliveira RR, Cardoso LS, Cruz AA. Skin test reactivity and Der p-induced interleukin 10 production in patients with asthma or rhinitis infected with *Ascaris*. *Ann Asthma Allergy Immunol*. 2006;96(5):713-8.
14. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, Yamamoto K, Fujimoto K, Satoh K, et al. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J*. 1999;14(2):309-14.
15. van der Velden VH, Laan MP, Baert MR, de Waal Malefyt R, Neijens HJ, Savelkoul HF. Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN-gamma, IL-4 and IL-10. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(7):997-1006.
16. Lim S, Crawley E, Woo P, Barnes PJ. Haplotype associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma. *Lancet*. 1998;352(9122):113.
17. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of Allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet*. 1999;353(9148):196-200.

18. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
19. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*. 1996;347(9018):1792-6.
20. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*. 1997;275(5296):77-9.
21. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ*. 1997;314(7086):999-1003.
22. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538-43.
23. Araujo MI, Lopes AA, Medeiros M, Cruz AA, Souza-Atta L, Sole D, et al. Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection.. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123(2):145-8.
24. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordóñez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):995-1000.
25. Medeiros M, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araújo MI, Cruz AA, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):947-51.
26. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1369-73.
27. van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverein JH, et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis*. 2004;189(5):892-900.
28. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. Ascaris-specific IgE and allergic sensitization in a cohort of school children in the former East Germany. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(3):414-20.
29. Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(11):1489-93.
30. Lynch NR, Palenque M, Hagel I, DiPrisco MC. Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):50-4.
31. Davey G, Venn A, Belete H, Berhane Y, Britton J. Wheeze, allergic sensitization and geohelminth infection in Butajira, Ethiopia. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(3):301-7
32. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Moncayo AL, Bland JM, Mafla E, et al. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9522):1598-603.
33. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet*. 2001;358(9292):1493-9
34. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1506-10.
35. John M, Lim S, Seybold J, Jose P, Robichaud A, O'Connor B, et al. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):256-62.
36. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):224-30.
37. Hesse M, Bayrak S, Mitchison A. Protective major histocompatibility complex genes and the role of interleukin-4 in collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol*. 1996;26(12):3234-7.
38. Wakelkamp IM, Gerding MN, Van Der Meer JW, Prummel MF, Wiersinga WM. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol*. 2000;121(3):453-7.
39. Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*. 1997;389(6652):737-42.
40. Asano M, Toda M, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med*. 1996;184(2):387-96.
41. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1255-61.
42. Hawrylowicz CM. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med*. 2005;202(11):1459-63.
43. Bellinghausen I, Klostermann B, Knop J, Saloga J. Human CD4+CD25+ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress TH1 and TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):862-8.
44. Satoguina J, Mempel M, Larbi J, Badusche M, Löliger C, Adjei O, et al. Antigen-specific T regulatory-1 cells are associated with immunosuppression in a chronic helminth infection (onchocerciasis). *Microbes Infect*. 2002;4(13):1291-300.
45. King CL, Medhat A, Malhotra I, Nafeh M, Helmy A, Khaudary J, et al. Cytokine control of parasite-specific anergy in human urinary schistosomiasis. IL-10 modulates lymphocyte reactivity. *J Immunol*. 1996;156(12):4715-21.
46. Mitre E, Norwood S, Nutman TB. Saturation of immunoglobulin E (IgE) binding sites by polyclonal IgE does not explain the protective effect of helminth infections against atopy. *Infect Immunol*. 2005;73(7):4106-11
47. Saini SS, MacGlashan DW, Sterbinsky SA, Toghias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, et al. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol*. 1999;162(9):5624-30.
48. Qin HY, Sadelain MW, Hitchon C, Lauzon J, Singh B. Complete Freund's adjuvant-induced T cells prevent the development and adoptive transfer of diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol*. 1993;150(5):2072-80.
49. Berg DJ, Kuhn R, Rajewsky K, Muller W, Menon S, Davidson N, et al. Interleukin-10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the

- Shwartzman reaction but not endotoxin tolerance. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2339-47.
50. Carvalho EM, Bacellar O, Brownell C, Regis T, Coffman RL, Reed SG. Restoration of IFN-gamma production and lymphocyte proliferation in visceral leishmaniasis. *J Immunol.* 1994;152(12):5949-56.
 51. Rosati G, Aiello I, Mannu L, Pirastru MI, Agnetti V, Sau G, et al. Incidence of multiple sclerosis in the town of Sassari, Sardinia, 1965 to 1985: evidence for increasing occurrence of the disease. *Neurology* 1998;38(3):384-8.
 52. Poser S, Stickel B, Krtisch U, Burckhardt D, Nordman B. Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology.* 1989;8(4):207-13.
 53. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet.* 2000;355(9207):873-6.
 54. Elliott DE, Urban JF Jr, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J.* 2000;14(12):1848-55.
 55. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(1):2-15.
 56. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, Law GR, Gurney KA, Williams R, et al. Early social mixing and childhood type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med.* 2000;17(3):236-42.
 57. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1966;29(1):60-8.
 58. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):2034-41.
 59. Van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1997;113(2):383-9.
 60. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, Friedrich M, Belbe G, Audring H, et al. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. *Arch Dermatol.* 1999;135(2):187-92.