

ALBERTO ANDRADE LEITE

Departamento de Farmacologia, Escola  
Paulista de Medicina, Universidade Federal  
de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP,  
Brasil.

FRANCISCO SANDRO MENEZES-RODRIGUES

Departamento de Farmacologia, Escola  
Paulista de Medicina, Universidade Federal  
de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP,  
Brasil.

PAOLO RUGGERO ERRANTE

Departamento de Farmacologia, Escola  
Paulista de Medicina, Universidade Federal  
de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP,  
Brasil. Departamento de Imunologia,  
Instituto de Ciências Biomédicas,  
Universidade de São Paulo, São Paulo-SP,  
Brasil.

Recebido em julho de 2017.  
Aprovado em novembro de 2017.

## INFECÇÕES PARASITÁRIAS E ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS EM PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

### RESUMO

Foram estudados 34 pacientes com imunodeficiência comum variável (CVID), onde 13 apresentaram infecção parasitária intestinal. Células mononucleares obtidas a partir de sangue periférico (PBMC) foram utilizadas para fenotipagem de linfócitos T e B e atividade linfoproliferativa. Os sobrenadantes de cultura foram utilizados para quantificação de citocinas por ELISA. Treze pacientes com CVID apresentaram infecção parasitária intestinal por *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoraris*, *Entamoeba histolytica* e *Endolimax nana*. Foi observada linfopenia de células T e B e a incapacidade de síntese de IL-4 e IL-5 pela maioria dos pacientes no em estudo. Verificamos que pacientes com CVID apresentaram diferentes tipos de infecção intestinal, uma vez que a hipogamaglobulinemia e linfopenia favorecem a instalação deste quadro parasitário.

Palavras-Chave: Imunodeficiência comum variável, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoraris*, *Entamoeba histolytica*, enteropatia parasitárias.

### INTESTINAL PARASITIC INFECTION AND IMMUNOLOGIC ALTERATIONS IN PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

### ABSTRACT

Thirteen patients with common variable immunodeficiency (CVID) were studied, where 13 had intestinal parasitic infection. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were used for phenotyping of T and B lymphocytes and lymphoproliferative activity. Culture supernatants were used for quantification of cytokines by ELISA. Thirteen patients with CVID had intestinal parasitic infection by *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoraris*, *Entamoeba histolytica* and *Endolimax nana*. Was observed T-cell and B-cell lymphopenia and inability of IL-4 and IL-5 synthesis by majority patients at the study. We verified that patients with CVID presented different types of intestinal infection, once hypogammaglobulinemia and lymphopenia favor the establishment of this parasitic condition.

Keywords: Common variable immunodeficiency, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoraris*, *Entamoeba histolytica*, parasitic enteropathy.

## INTRODUÇÃO

A diarreia infecciosa é uma das mais importantes causas de morbimortalidade em países em desenvolvimento, e nos países industrializados ela raramente é fatal, embora exerça algum impacto nos setores de saúde e socioeconômico. Na maioria dos casos, a diarreia tem como agentes etiológicos os vírus e as bactérias. No entanto, algumas vezes os protozoários e helmintos também podem causar o processo diarreico, especialmente em áreas onde as enteroparasitoses são endêmicas [1-7]. Essas parasitoses intestinais possuem impacto significativo sobre pessoas com imunodeficiências [8-10].

A imunodeficiência comum variável (CVID) é uma imunodeficiência primária caracterizada por hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes [11-13]. Pacientes com CVID apresentam uma alta frequência de infecções recorrentes do trato respiratório e gastrointestinal [14, 15]. A diarreia crônica e recorrente corresponde a 40% dos quadros infecciosos nestes pacientes, onde metade desta casuística está associada a infecção por *Giardia lamblia*, seguido de infecção por *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Yersinia* sp. e *Campylobacter* sp [16-20].

Embora no Brasil infecções por *Endolimax nana*, *Entamoeba histolytica*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura* e *Ascaris lumbricoides*, sejam relativamente comuns [21-23], são escassos os relatos de infecção intestinal de pacientes com CVID por estes agentes parasitários. Dessa forma, este artigo descreve a ocorrência de diarreia causada por protozoários e helmintos poucos relatados na literatura em pacientes com CVID.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Pacientes

Os pacientes incluídos neste estudo estiveram em acompanhamento na Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP de janeiro de 2000 a janeiro de 2010. Os critérios diagnósticos utilizados estão de acordo com a Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID) [24, 25].

Foram estudados 34 indivíduos adultos com CVID (valores séricos de IgG médios abaixo de 300 mg/dL ou dois desvios-padrões abaixo dos níveis normais para a idade com níveis de IgM e IgA diminuídos ao diagnóstico). A retirada de sangue ocorreu após o preenchimento do consentimento informativo por escrito pelos pacientes imediatamente antes de receberem o tratamento terapêutico com imunoglobulinas humanas poliespecíficas para uso endovenoso (IVIg). Todos os procedimentos foram aprovados pelas comissões de ética em pesquisa em humanos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP).

### Exames Laboratoriais

Os exames de rotina dos pacientes com CVID foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Imunoglobulinas séricas foram dosadas por nefelometria. Os exames protoparasitológicos foram executados sistematicamente utilizando-se três métodos, sedimentação espontânea, método de Faust e método de Rugai [26]. Os parasitas foram identificados por métodos específicos, quando solicitados pelo serviço médico, como exame de amostras de fezes frescas para observação de formas vegetativas de protozoários e método de Graham [27] para a pesquisa de *Enterobius vermicularis*.

Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos através de consulta dos prontuários dos pacientes com CVID atendidos no ambulatório de Imunodeficiências

Pri mári as da Di sci pl i na de Imunol ogi a e Al ergi a da Facul dade de Medi ci na da Uni versi dade de São Paul o-FMUSP.

Os experi mentos i n vi tro foram real i zados no Laboratóri o de Imunol ogi a Cl í ni ca do Departamento de Imunol ogi a do Insti tuto de Ci ênci as Bi omédi cas da Uni versi dade de São Paul o-ICB IV-USP.

#### Ci tometri a de fl uxo

Amostras de sangue foram obtidas por punção de veias periféricas, coletadas em tubos heparinizados e preparadas para realização do estudo fenotípico de Linfócitos marcados com anticorpos anti-CD3/CD4/CD8 e CD19.

Procedeu-se à separação de células mononucleares obtidas a partir de sangue periférico (PBMC) através de centri fugação sobre Isolymp. Após lise das hemácias, alíquotas de 100 µl contendo  $1,0 \times 10^6$  células foram incubadas com os respectivos anticorpos monoclonais durante 30 minutos, a temperatura ambiente. Para a lei tura de ci tometri a de fl uxo, foram utilizados anticorpos conjugados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritri na (PE) ou Cy-Chrome, acompanhados de controle isotípico apropriado. As suspensões celulares foram submetidas à lei tura em ci tômetro de fl uxo (FACScan-Becton Dickinson, Sunnyvale, CA). Foram analisadas 10.000 células, utilizando como parâmetros; FSC x SSC, número de células x FL1, número de células x FL2, número de células x FL3, FL1 x FL2, FL1 x FL3 e FL2 x FL3.

#### Dosagem de ci toci nas

PBMC foram cultivadas durante 20 horas na presença de LPS para dosagem de TNF- $\alpha$ , PHA durante 24 horas para a dosagem de IL-2, e PHA durante 48 horas para IL-4, IL-5, IL-10 e IFN- $\gamma$ . Os sobrenadantes de cultura foram coletados e a quantificação de ci toci nas foi real izada por ELISA.

## RESULTADOS

### Caracterização cl í ni ca dos paci entes com CVID

Os 13 paci entes com CVID com infecção parasitária apresentaram uma média de início dos sintomas de  $24,54 \pm 21,60$  anos, idade de diagnóstico da enfermidade de  $34,69 \pm 20,50$  anos e idade de início de tratamento de  $35,85 \pm 21,42$  anos para a imunodeficiência primária. Dentre as principais manifestações cl í ni cas, houve ênfase com o envolvimento do trato respiratório, sendo observada rinite em 69,23%, otite em 69,23%, pneumonia em 69,23% e bronqui ectasi a em 38,46% dos paci entes (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização clínica dos pacientes com CVID.

Paciente	Idade de início dos sintomas (anos)	Idade de diagnóstico (anos)	Idade de início de tratamento (anos)	Achados clínicos
1	29	29	29	Pneumonia
2	53	60	65	Rinite, otite, pneumonia, bronquiectasia
3	12	14	14	Rinite, otite
4	4	16	16	Pneumonia
5	7	13	13	Rinite, otite, pneumonia
6	28	37	43	Rinite, otite, pneumonia, bronquiectasia
7	8	26	27	Rinite, otite
8	2	12	12	Rinite, otite, pneumonia, bronquiectasia
9	5	26	26	Rinite, otite, pneumonia, bronquiectasia
10	12	20	20	Rinite, otite, pneumonia, bronquiectasia
11	8	14	26	Rinite, otite, pneumonia
12	5	35	35	-
13	9	21	36	-

### Parasitas intestinais

Dos 34 pacientes em estudo, em 13 (38, 23%) foi verificada infecção parasitária intestinal por protozoários e/ou vermes. Em 92,30% dos pacientes com infecção parasitária intestinal, foi verificada infecção por *Giardia lamblia*, seguido por *Strongyloides stercoraris* (38, 46%), e *Entamoeba histolytica* (23, 07%) (Tabela 2).

Tabela 2. Parasitas intestinais.

Paciente	Protozoários	Helmintos
1	<i>Giardia lamblia</i>	-
2	<i>Giardia lamblia</i>	-
3	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Strongyloides stercoraris</i>
4	-	<i>Strongyloides stercoraris</i>
5	<i>Giardia lamblia</i>	-
6	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Endolimax nana</i>	-
7	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Trichuris trichiura</i>
8	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>
9	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Strongyloides stercoraris</i> , <i>Enterobius vermicularis</i>
10	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Endolimax nana</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Strongyloides stercoraris</i>
11	<i>Giardia lamblia</i>	-
12	<i>Giardia lamblia</i>	-
13	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Strongyloides stercoraris</i>

### Dosagem de imunoglobulinas

Dentre as imunoglobulinas séricas, os pacientes apresentaram quantidades reduzidas de IgA (11, 62±28, 14 mg/dL; normal =150-400 mg/dL em adultos), IgM (58, 62±89, 04 mg/dL; normal =100-250 mg/dL em adultos) e IgG (245, 20±180, 00 mg/dL; normal =800-1600 mg/dL em adultos). Apenas um paciente apresentou níveis de IgM (número 11) e IgA (número 12) dentro dos valores de normalidade. Embora estes pacientes apresentassem infecção intestinal, os níveis séricos de IgE (62, 95±85, 89; normal =até 100 µg/dL) não estiveram aumentados (Tabela 3).

Tabela 3. Dosagem de imunoglobulinas.

Paciente	IgM (mg/dL)	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (µg/dL)
1	ND	212	ND	12
2	84	270	ND	33
3	13	277	ND	35
4	3	226	15	34
5	2	96	5	0
6	12	263	ND	ND
7	ND	ND	ND	98
8	5	129	ND	21
9	ND	ND	ND	56
10	ND	ND	ND	ND
11	176	ND	ND	25
12	66	248	184	ND
13	ND	157	ND	ND

Legenda - ND = não detectado.

### Porcentagem de linfócitos e eosinófilos

Em comparação aos valores normais dos diferentes subtipos de linfócitos, foi verificada uma diminuição percentual do número de linfócitos T CD3 em 8/13 pacientes (61,53%, valores normais em adultos de linfócitos TCD3=55-82%), T CD4 em 6/13 pacientes (46,15%, valores normais em adultos de linfócitos TCD4=27-57%), T CD8 em 1/13 pacientes (7,9%, valores normais em adultos de linfócitos TCD8=14-34%) e células B CD19 em 10/13 pacientes (76,92%, valores normais em adultos de linfócitos B CD19=6,1-17,1%). Em 3/13 pacientes (23,07%, valores normais em adultos de eosinófilos=0-5%) foi observado aumento percentual do número de eosinófilos (Tabela 4).

Tabela 4. Porcentagem de linfócitos e eosinófilos.

Paciente	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD19 (%)	Eosinófilos (%)
1	45,50	28,48	25,10	11,54	9
2	36,58	22,09	38,58	4,32	10
3	42,19	41,26	8,41	10,62	3
4	77,59	23,43	20,27	4,04	3
5	64,52	39,16	33,17	2,17	5
6	63	31,24	26,44	12,86	2
7	40,89	43,28	37,75	1,71	5
8	30,41	29,97	15,49	5,03	4
9	61,1	14,64	56,35	3,2	6
10	41,7	38,15	21,78	5,04	3
11	62,65	9,99	57,99	3,5	4
12	23,84	19,21	24,99	3	4
13	18,36	11,21	37,29	3,18	5

### Dosagem de citocinas

PBMC dos pacientes com CVID quando estimulados com PHA durante 48 horas produziram menores quantidades de IL-4 e IL-5, em relação a outras citocinas como IL-2, IL-10 e IFN- $\gamma$ . Em 92,30% dos pacientes com CVID as PBMC foram capazes de produzir níveis detectáveis de TNF- $\alpha$  e IL-2, e 76,92% IFN- $\gamma$  (Tabela 5).

Tabela 5. Dosagem de citocinas.

Paciente	IL-4 (µg/dL)	IL-5 (µg/dL)	IL-10 (µg/dL)	IFN-γ (µg/dL)
1	0	0	0	22,08
2	0	0	235,91	489,2
3	0	0	264,9	19,38
4	0	0	500	0
5	0	0	0,226	89,9
6	73,708	0	636,916	3580,61
7	0	0	54,55	489,9
8	0	0	0	38,75
29	0	0	45,39	22,98
10	264,07	0	1589,2	2263,06
11	0	113,82	0	164,9
12	0	0	430,75	7,98
13	0	0	51,88	11,56

## DISCUSSÃO

Foram descritos 13 pacientes com CVID que apresentaram acometimento sinopulmonar e infecção intestinal por *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana*, *Strongyloides stercoraris*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura* e *Ascaris lumbricoides*. Estes pacientes apresentaram diminuição no número de linfócitos T CD4 e linfócitos B do sangue periférico, e na sua maioria foram incapazes de sintetizar IL-4 e IL-5.

Os pacientes apresentaram idade média de aparecimento de sintomas de 24, 54±21, 60, diagnóstico de 34, 69±20, 50 e tratamento de 35, 85±42 anos, achados de acordo com a literatura [28]. Foi verificado que 76,92% dos pacientes apresentaram pneumonia e 69,23% rinite e otite, valores que conferem com a literatura [29-32]. As manifestações clínicas mais comuns são infecções bacterianas recorrentes na forma de otite, sinusite, bronquite e pneumonia por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* [33-35], *Haemophilus influenzae* [34] e *Staphylococcus aureus* [36, 37]. A CVID é uma enfermidade que acomete um grupo heterogêneo de pessoas, sem predileção por raça, sexo ou idade [15, 38].

A principal causa de infecção intestinal foi a *Giardia lamblia* (92,30%). Anticorpos da classe IgG têm sido detectados no soro de indivíduos com giardíase sintomática, contudo, existem evidências de que sozinho não apresentem atividade protetora [39, 40].

Dentre as manifestações intestinais em pacientes com CVID, sobressaem as infecções parasitárias [41]. Diarréia e outros distúrbios gastrintestinais são descritos em pelo menos 20% dos pacientes [42], sua maioria associada com *Giardia lamblia* ou *Campylobacter jejuni* [18, 19].

Dentre as diferentes espécies de amebas detectadas destaca-se a *Entamoeba histolytica* e *Endolimax nana*. O encontro destes protozoários em pacientes com CVID não é comum. Embora os anticorpos e proteínas do Sistema Complemento sejam líticos para trofozoítos *in vitro*, em indivíduos imunocompetentes a presença de anticorpos específicos não justifica obrigatoriamente proteção *in vivo* [43-46].

Em 38,46% dos casos os pacientes apresentaram infecção por *Strongyloides stercoraris*. Este parasita possui importância ao realizar autoinfecção em pacientes com imunodeficiência primária, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), ou em tratamento com drogas imunossupressoras, podendo causar invasão de tecidos extra-abdominais e quadros potencialmente fatais. O seu encontro em pacientes com CVID é um achado raro [47, 48].

Apenas um paciente apresentou infecção pelo *Enterobius vermicularis*. O *E. vermicularis* causa infecções graves que podem levar ao surgimento de enterite catarral por ação mecânica e irritativa, podendo acometer o ceco e apêndice, além de causar vaginite, metrite, salpingite e ooforite [49-52].

O *Trichuris trichiura* foi encontrado em apenas um paciente no neste estudo. No parasitismo intenso, o *T. trichiura* pode se fixar até o reto e provocar prolapso retal. Este parasita é relativamente frequente na região Norte do Brasil, onde o clima quente e úmido favorece o surgimento de infecções com alta carga parasitária [53].

Um paciente com CVID apresentou infecção por *Ascariis lumbricoides*, um helminto encontrado em áreas tropicais. Pacientes imunocomprometidos com infecção maciça podem apresentar subnutrição, depauperamento físico e mental, convulsões epileptiformes e obstrução mecânica da luz intestinal pelo envelhecimento de parasitas adultos. A eosinofilia pode estar envolvida na imunidade contra os *Ascariis spp.*, acompanhado do aumento dos níveis séricos de IgE e IgM, mas não de IgG ou IgA [54-57].

Dos 13 pacientes do estudo, apenas o paciente 11 apresentou níveis séricos de IgM dentro dos limites de normalidade, apresentando infecções do trato respiratório na forma de rinite, otite e pneumonia e infecção intestinal por *Giardia lamblia*. O paciente 12 produziu níveis séricos de IgA dentro dos limites de normalidade, e infecção intestinal por *Giardia lamblia*. Em contrapartida, todos os pacientes apresentaram baixos níveis séricos de IgG, o que caracteriza a CVID [24, 25]. A diminuição dos níveis séricos de imunoglobulinas favorece a ocorrência de infecções crônicas e recidivantes do trato respiratório e gastrointestinal [30-32].

Foi observada uma diminuição percentual de linfócitos T CD3 e T CD4 e linfócitos B na maioria dos pacientes, que apresentaram predomínio de infecção intestinal por *Giardia lamblia*. Distúrbios envolvendo a alteração na função ou número de linfócitos são comuns em pacientes com CVID [28, 38, 58].

Dos 13 pacientes com CVID, dois apresentaram PBMC capazes de sintetizar IL-4, e apenas um apresentou PBMC capaz de sintetizar IL-5 *in vitro*. A IL-4 é importante para a produção de IgE, e IL-5 para a ativação de eosinófilos. Em cinco pacientes não foi possível determinar a quantidade de IgE sérica, e em apenas três pacientes os níveis percentuais de eosinófilos no sangue estiveram acima dos valores normais.

A liberação de moléculas lipídicas da superfície dos parasitas leva ao desenvolvimento de uma resposta imune com síntese de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Estas citocinas favorecerem a eosinofilia, hiperplasia de células intestinais, síntese de IgE, IgG1 e IgA, aumento da produção de muco por células caliciformes, e contratilidade da musculatura lisa com expulsão dos vermes [59, 60].

Os pacientes com CVID apresentaram diminuição percentual do número de linfócitos T CD4 e linfócitos B, e baixa síntese de IL-4 e IL-5, o que justifica os baixos níveis de IgE e eosinófilos no sangue periférico [61-63]. Anticorpos, linfócitos e citocinas são fundamentais para manutenção da homeostase do sistema imune contra patógenos intestinais, e a sua diminuição numérica pode favorecer a instalação de diferentes quadros parasitários [64].

Dessa forma foi verificado que a maioria dos pacientes apresentou hipogamaglobulinemia, diminuição na síntese de IL-4, IL-5 e linfopenia de células T CD4 e B, parâmetros que comprometem o controle de infecções intestinais.

## REFERÊNCIAS

1. FERREIRA, M.; FERREIRA, C. S.; MONTEIRO, C. A. Tendência secular das parasitoses intestinais na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Públ.* 2000; 34(6): 73-82.

2. ASAOLU, S.O. et al. Effect of water supply and sanitation on the prevalence and intensity of *Ascaris lumbricoides* among pre-school-age children in Ajebandele and Ifewara, Osun State, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002; 96: 600-4.
3. MORAES, L.R.S.; CAIRNCROSS, S. Environmental interventions and the pattern of geohelminth infections in Salvador, Brazil. *Parasitology.* 2004; 129: 223-32.
4. CHECKLEY, W. et al. Effect of water and sanitation on childhood health in a poor Peruvian peri-urban community. *The Lancet.* 2004; 363: 112-18.
5. BARTRAM, J.; CAIRNCROSS, S. Hygiene, sanitation, and water: forgotten foundations of health. *Plos Med.* 2010; 7(11): 1-9.
6. CABRAL-MIRANDA, G.; DATTOLI, V.C.C.; DIAS-LIMA, A. Enteroparasitoses e condições socioeconômicas e sanitárias em uma comunidade quilombola do semi-árido Baiano. *Rev Patol Trop.* 2010; 39(1): 48-55.
7. FONSECA, E.O.L. et al. Prevalência e fatores associados as geohelminthíases em crianças residentes em municípios com baixo IDH no Norte e Nordeste brasileiros. *Cad Saúde Pública.* 2010; 26(1): 143-52.
8. WOLSKA-KUSNIERZ, B. et al. Cryptosporidium infection in patients with primary immunodeficiencies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(4): 458-64.
9. FURTADO, A.K. et al. Giardiasis infection: protein-losing enteropathy in an adult with immunodeficiency. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(19): 2430-33.
10. MKHIZE, B.T. et al. The Interaction between HIV and intestinal helminth parasites coinfection with nutrition among adults in KwaZulu-Natal, South Africa. *Biomed Res Int.* 2017. doi: 10.1155/2017/9059523.
11. JOLLES, S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1(6): 545-56.
12. ABBOTT, J.K.; GELFAND, E.W. Common variable immunodeficiency: Diagnosis, management, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4): 637-58.
13. SAIKIA, B.; GUPTA, S. Common variable immunodeficiency. *Indian J Pediatr.* 2016; 83(4): 338-44.
14. TAK MANESH, A. et al. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergol Immunopathol.* 2017. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.006.
15. MOONEY, D. et al. Chronic lung disease in common variable immune deficiency (CVID): A pathophysiological role for microbial and non-B cell immune factors. *Crit Rev Microbiol.* 2017; 10: 1-12.
16. ONBAŞI, K. et al. Common variable immunodeficiency (CVID) presenting with malabsorption due to giardiasis. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16(2): 111-13.
17. SAMUEL, J.; AGRESTI, N.; MUNOZ, J. Gastrointestinal manifestations of common variable immunodeficiency disease. *Endoscopy.* 2015; 47 Suppl 1 UCTN: E183-4.
18. PARANJPE, S.M.; KOTICHA, A.; MEHTA, P.R. Chronic giardiasis in a case of common variable immunodeficiency (CVID): A case report. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(7): DD03-4.
19. UYSAL, S. et al. Incidence of parasitic diarrhea in patients with common variable immune deficiency. *Turkiye Parazit Derg.* 2016; 40(2): 67-71.
20. CHOI, J.H. et al. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the intestine caused by common variable immunodeficiency and refractory giardiasis. *Intern Med.* 2017; 56(3): 283-87.

21. BASSO, R.M.C. et al. Evolution of the prevalence of intestinal parasitosis among school children in Caxias do Sul, RS. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008; 41(3): 263-68.
22. LODO, M. et al. Prevalence of enteroparasites in municipalities at São Paulo state. *Rev Bras Cres Desenvol v Hum.* 2010; 20(3): 769-77.
23. SEIXAS, M.T.L. et al. Avaliação da frequência de parasitos intestinais e do estado nutricional em escolares de uma área periurbana de Salvador, Bahia, Brasil. *Rev Patol Trop.* 2011; 40 (4): 304-14.
24. AMERATUNGA, R. et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2013; 174(2): 203-11.
25. AMERATUNGA, R. et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol.* 2014. doi: 10.3389/fimmu.2014.00415.
26. TORE, L. Low sensitivity of the formalin-ethyl acetate sedimentation concentration technique in low-intensity *Schistosoma japonicum* infections *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(2): e386.
27. GRAHAM, C.F. A device for the diagnosis of Enterobious infection. *Am J Tro Med Hyg.* 1941; 21159-61.
28. SALZER, U. et al. Common variable immunodeficiency- an update. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(5): 223.
29. HADJADJ J, et al. Lung disease in adult common variable immunodeficiency. *Rev Mal Respir.* 2015; 32(10): 991-1001.
30. DONG, J. et al. Adult common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci.* 2016; 351(3): 239-43.
31. PANDIT, C. et al. Respiratory manifestations and management in children with common variable immunodeficiency. *Paediatr Respir Rev.* 2016; 19: 56-61.
32. BRENT, J. et al. Clinical and laboratory correlates of lung disease and cancer in adults with idiopathic hypogammaglobulinemia. *Clin Exp Immunol.* 2016; 184(1): 73-82.
33. FUKUIWA, T. et al. A case of pediatric recurrent acute mastoiditis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* complicated by primary immunodeficiency. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2001; 104(11): 1089-92.
34. ESCOBAR, D. et al. Defective B cell response to TLR9 ligand (CpGODN), *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* extracts in common variable immunodeficiency patients. *Cell Immunol.* 2010; 262(2): 105-11.
35. COOPER, C.J. et al. Pneumococcal meningitis in a young adult female with common variable immunodeficiency. *Am J Case Rep.* 2013; 14: 471-75.
36. MARTÍN-NALDA, A. et al. Spectrum of primary immunodeficiencies in a tertiary hospital over a period of 10 years. *An Pediatr.* 2011; 74(2): 74-83.
37. TSUI, E. et al. Bacterial corneal ulcer associated with common variable immune deficiency. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2016; 6(1): 28.
38. CHAPEL, H. Common variable immunodeficiency disorders (CVID). Diagnoses of exclusion, especially combined immune defects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(6): 1158-59.
39. HEYWORTH, M.F. Immunological aspects of Giardiasis infections. *Parasite.* 2014; 21: 55.

40. LOPEZ-ROMERO, G. et al. Host defences against *Giardia lamblia*. *Parasite Immunol.* 2015; 37(8): 394-406.
41. UZZAN, M. et al. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18(4): 17.
42. AGARWAL, S.; MAYER, L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(9): 1050-63.
43. CARRERO, J.C. et al. The role of the secretory immune response in the infection by *Entamoeba histolytica*. *Parasite Immunol.* 2007; 29(7): 331-38.
44. CASTRO, E.D. et al. Enteropathogens detected in a daycare center, Southeastern Brazil: bacteria, virus, and parasite research. *Rev Inst Med Trop.* 2015; 57(1): 27-32.
45. POULSEN, C.S.; STENSVOLD, C.R. Systematic review on *Endolimax nana*: A less well studied intestinal ameba. *Trop Parasitol.* 2016; 6(1): 8-29.
46. CORNICK, S.; CHADEE, K. *Entamoeba histolytica*: host parasite interactions at the colonic epithelium. *Issue Barriers.* 2017; 5(1): e1283386.
47. LLENAS-GARCÍA, J. et al. Should we look for *Strongyloides stercoralis* in foreign-born HIV-infected persons? *J Immigr Minor Health.* 2013; 15(4): 796-802.
48. LUVIRA, V. et al. Comparative diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in immunocompromised patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 95(2): 401-4.
49. RISIO, D. et al. Appendicitis by *Enterobius vermicularis* presenting with recurrent abdominal pain and eosinophilia A case report. *Ann Ital Chir.* 2016; 87. pii: S2239253X16024348.
50. SALEEM, F.; MALIK, F.; FATIMA, S. *Enterobius vermicularis* in tubo-ovarian abscess: A rare and interesting incidental finding. A case report. *J Pak Med Assoc.* 2017; 67(4): 630-33.
51. ALTUN, E.; AVCI, V.; AZATCAM, M. Parasitic infestation in appendicitis. A retrospective analysis of 660 patients and brief literature review. *Saudi Med J.* 2017; 38(3): 314-18.
52. DICK, L.; HANNAY, J. *Enterobius vermicularis* presentation during laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Case Rep.* 2017. doi: 10.1093/jscr/rjw239.
53. CHAMMARTIN, F. et al. Spatio-temporal distribution of soil-transmitted helminth infections in Brazil *Parasit Vectors.* 2014; 7: 440.
54. ACEVEDO, N. et al. Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 154(3): 195-206.
55. ANDRADE, A.M. et al. Intestinal obstruction in a 3-year-old girl by *Ascaris lumbricoides* infestation: Case report and review of the literature. *Medicine.* 2015; 94(16): e655.
56. ESFEHANI, M.H.; JAHANSHAHI, A.; KARIMI, A. Management of accidental finding of *Ascaris lumbricoides* during emergent abdominal surgery: A case report and review of the literature. *Chirurgia.* 2016; 111(4): 350-52.
57. GRAZIANO, V. et al. Delay in diagnosis affects the clinical outcome in a cohort of CVID patients with marked reduction of IgA serum levels. *Clin Immunol.* 2017; 180: 1-4.
58. AZIZI, G. et al. T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(4): 233-43.

59. BOURKE, C.D.; MAIZELS, R.M.; MUTAPI, F. Acquired immune heterogeneity and its sources in human helminth infection. *Parasitology*. 2011; 138(2): 139-59.
60. SALAM, N.; AZAM, S. Prevalence and distribution of soil-transmitted helminth infections in India. *BMC Public Health*. 2017; 17(1): 201.
61. HEL, Z. et al. Altered serum cytokine signature in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2014; 34(8): 971-78.
62. VARZANEH, F.N. et al. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets. A review of the current knowledge. *J Clin Immunol*. 2014; 34(5): 524-43.
63. TARALDSRUD, E. et al. Defective IL-4 signaling in T cells defines severe common variable immunodeficiency. *J Autoimmun*. 2017. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.004.
64. FIGUEIREDO, C.A. et al. Effects of poor hygiene on cytokine phenotypes in children in the tropics. *World Allergy Organ J*. 2016; 9(1): 34.