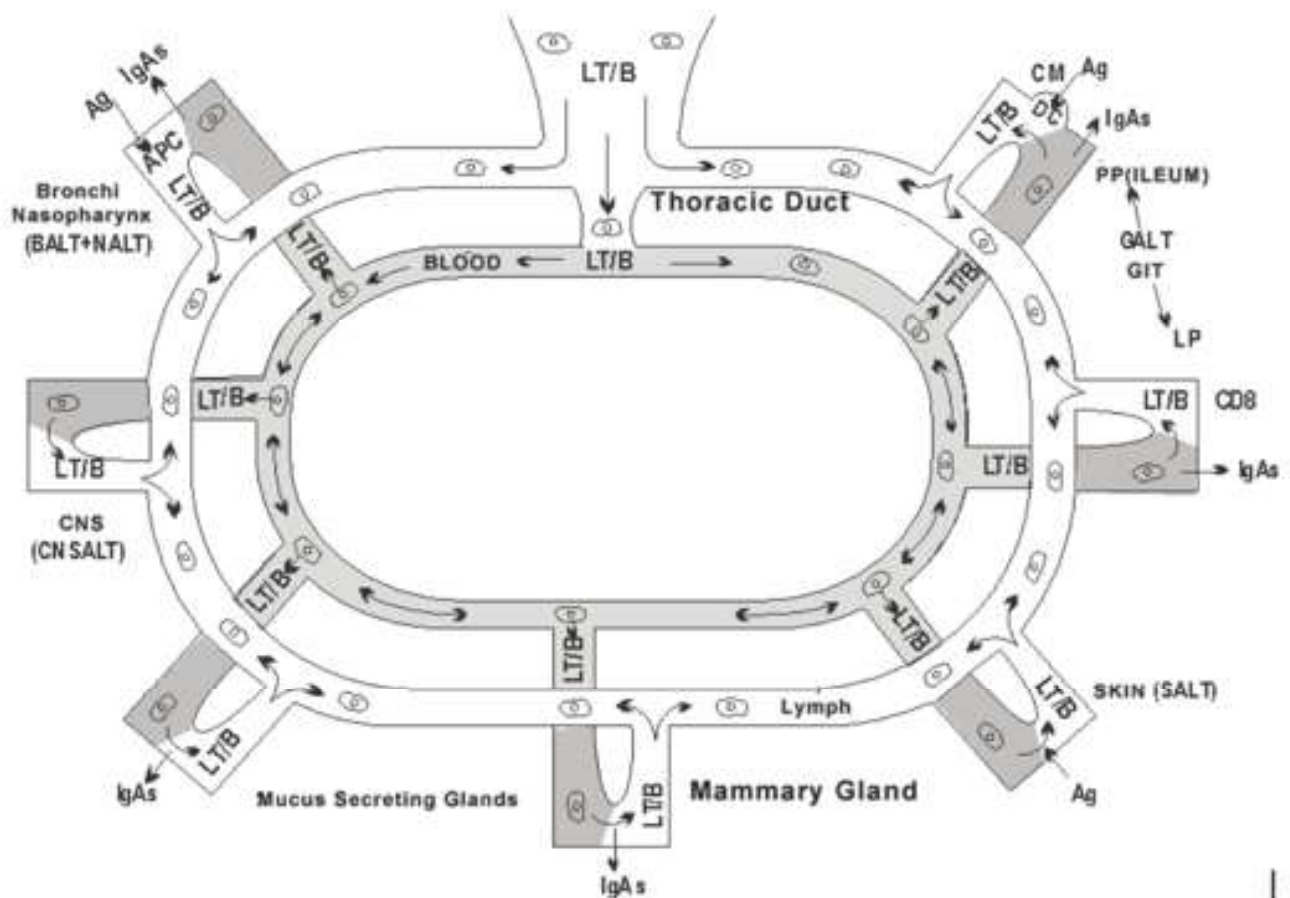


INFLUÊNCIA DO MEIO AMBIENTE NA MATURAÇÃO IMUNOLÓGICA: A HIPÓTESE HIGIÊNICA



EDITORIAL

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBAA

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Aderbal Sabrá
Universidade Unigrario, Rio de Janeiro, Brasil

EDITORES CONSULTORES

Katie Allen

University of Melbourne, Melbourne, Australia

Jaime Ramirez Mayans

Instituto Nacional de Pediatría, S.S, Mexico

Joseph A. Bellanti

Georgetown University Medical Center, USA

Jorge Amil Dias

Centro Hospitalar S. Joao, Portugal

Jorge Kalil

School of Medicine USP and
Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

Giuseppe Iacono

Di Cristina Hospital, Italy

Glenn Furuta

Univ. of Colorado Denver School of Medicine,
USA

Olivier Goulet

University of Paris 5 René Descartes, Paris, France

John Walker-Smith

Emeritus Prof of Paediatric Gastroenterology
University of London, Londo, United Kingdom

Marcello Barcinski

FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Mauro Batista Morais

Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

Simon Murch

Warwick Medical School, United Kingdom

Annamaria Staiano

University of Naples, Federico II, Italy

Maria Del Carmen Toca

University of Buenos Aires, Argentina

Neil Shah

Great Ormond Street Hospital
Institute of Child Health
University College London, United Kingdom

Harland Winter

Harvard Medical School, USA

Journal of Food Allergy

Address: Visconde de Piraja, 330 / 311, 22410-001, Rio de Janeiro, Brazil

Telephone: + 55 21 2513-2161

E-mail: contact@journaloffoodallergy.com

Website: www.journaloffoodallergy.com



CONTEÚDO

Comentário do Editor
Aderbal Sabrá..... 014

INFLUÊNCIA DO MEIO AMBIENTE NA MATURAÇÃO
IMUNOLÓGICA: A HIPÓTESE HIGIÊNICA..... 015

COMENTÁRIO DO EDITOR

O Journal of Food Allergy tem como objetivo primordial publicar artigos originais e de revisão sobre temas da alergia alimentar.

Considerando a escassez de artigos na literatura contemporânea que sistematizam grandes temas sobre a alergia alimentar, este conselho editorial, em trabalho conjunto com a Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar, SBAA, adquiriu os direitos de reprodução dos capítulos do livro “Manual da Alergia Alimentar” do Prof. Aderbal Sabrá, de sua segunda edição.

Do volume 1 número 4, de 2012, até o volume 3 número 4, de 2014, apresentamos todas as causas clínicas de alergia alimentar, como aparecem nos respectivos capítulos da segunda edição do livro do Prof Sabra. Deste modo oferecemos aos nossos leitores a totalidade dos temas clínicos que permeiam a alergia alimentar, vistos sob o prisma de uma das maiores autoridades no tema. Em verdade o livro do Prof Aderbal Sabra é único no Mundo, pois não temos hoje nada semelhante na literatura mundial. Na verdade carecemos de especialistas neste tema Alergia Alimentar. Este simples fato justifica a posição de vanguarda tomada pelo conselho editorial do JFA ao solicitar e receber do Prof Aderbal Sabra autorização para expor seus conhecimentos, já publicados e expressos em seu livro, à classe médica internacional.

A primeira parte da segunda edição do livro do Prof Sabra, aquela que descreve os aspectos epidemiológicos e a fisiopatologia da Alergia Alimentar, não apareceram ainda nas páginas do JFA, pois apresentamos até então apenas as doenças que se relacionam com a Alergia Alimentar.

Farta correspondência chegou às nossas mãos desde então, reclamando que apresentássemos os capítulos restantes pois faltam na literatura disponível, trabalhos que sistematizem os aspectos fisiopatológicos da Alergia Alimentar.

JFA está feliz em poder atender aos pedidos de seus leitores e novamente, com aquiescência do autor, Prof Aderbal Sabra, publicar a partir de hoje, em seu primeiro número de 2017, volume 6, nos números de 1 a 4, os capítulos do livro que não foram publicados, todos voltados para o entendimento das bases fisiológicas e patológicas que levam à Alergia Alimentar.

Sequencialmente serão apresentados os temas: 1- Imunologia do desenvolvimento no volume 6 número 1; 2-Imunopatologia Gastrointestinal no volume 6 número 2; 3-Influência do meio ambiente na maturação imunológica- A hipótese higiênica no volume 6 número 3 e 4-Imunopatologia da resposta Th1 e Th2 no volume 6 número 4, encerrando assim uma ampla revisão do tema Alergia Alimentar de autoria do prof Aderbal Sabra.

Aderbal Sabra, MD, PhD
Editor-Chefe
Journal of Food Allergy

Original Article

INFLUÊNCIA DO MEIO AMBIENTE NA MATURAÇÃO IMUNOLÓGICA: A HIPÓTESE HIGIÊNICA

Aderbal Sabra1

Em 1989 a “Hipótese Higiênica” foi proposta por Strachan, na tentativa de explicar o gradiente inversamente proporcional entre a incidência de rinite alérgica e o tamanho da família.

No final da década de 80, período pós-industrialização, o número de membros de uma família estava diminuindo na Inglaterra, devido às imposições do capitalismo, e inversamente, a incidência de rinite na população geral tinha caráter ascendente. Foi então que Strachan propôs um estudo epidemiológico para avaliar a rinite alérgica fazendo um comparativo com a higiene e o tamanho da família. Ele concluiu que existia uma forte e inversa relação entre rinite alérgica e o número de irmãos, e observou que a incidência do agravo diminuía naquelas famílias onde os recém-nascidos já tinham um irmão mais velho. Mediante a estes resultados Strachan concluiu que possivelmente as mudanças da sociedade durante as décadas, no que diz respeito à diminuição do número de familiares, às melhores condições sanitárias e à mudança cultural quanto à higiene pessoal, provocaram uma menor exposição da criança à infecções, o que prejudicou o desenvolvimento imunológico e devido a isto, possibilitou um aumento das doenças alérgicas.

TAMANHO E ESTRUTURA FAMILIAR, ATENDIMENTO HOSPITALAR, GRADIENTE SÓCIO-ECONÔMICO E AS DIFERENÇAS URBANAS E RURAIS NA GÊNESE DA ALERGIA

Como originalmente observado, subsequentes estudos têm constatado a relação inversa entre doenças alérgicas e o tamanho familiar, a ordem de nascimento ou o compartilhar do mesmo quarto pelos irmãos. Acredita-se que estas situações domésticas podem potencializar a exposição bacteriana entre irmãos. Neste contexto, Wickens examinou a relação entre o tamanho da família e o risco de desenvolvimento de doenças alérgicas e observou que este risco era menor para o segundo filho quando comparado ao primogênito. Entretanto, não havia uma subsequente redução dos riscos com o nascimento do terceiro ou do quarto filho. Outro estudo produzido por Von Mutius constatou que o tamanho familiar também estava relacionado com a redução de positividade no teste cutâneo.

A emergência hospitalar é outra importante fonte de exposição a doenças infecciosas para criança. Vários estudos mostram uma associação entre a entrada precoce da criança nestes ambientes e subsequente desenvolvimento de sibilância a partir dos três anos de idade. Em contrapartida, estudos mais recentes revelam que esta precoce exposição pode ser benéfica, reduzindo a prevalência de atopia e asma. Neste contexto, um outro aspecto importante é a constatação de que certas doenças infecciosas promovem proteção para as doenças atópicas. Shirakawa observou que a infecção por *M. tuberculosis* protegia contra o desenvolvimento de atopia. Isto foi comprovado pela constatação de que a positividade do teste tuberculínico tinha uma associação inversamente proporcional com a prevalência de atopia e asma, a quantidade de IgE e a produção das citocinas Th2; e uma correlação com a expressão das citocinas Th1, principalmente o interferon-gama.

Existem fortes evidências de que o gradiente sócio-econômico influencia diretamente na gênese das doenças alérgicas. Estas evidências atribuem-se a dois fatores: ao maior número de intercorrências infecciosas nas crianças mais pobres e aos diferentes estilos de vida entre as populações de melhor e pior poder aquisitivo. Esta balança mostra que os grupos de pior poder aquisitivo se beneficiam destes fatores que teoricamente se tornam atributos protetores para o desenvolvimento de doenças alérgicas. Por este aspecto, os grupos de alta renda tendem a ter mais alergia.

Um outro aspecto importante são as diferenças observadas entre as crianças residentes em ambientes rurais e ambientes urbanos. As crianças moradoras em fazendas têm estatisticamente menos doenças alérgicas e sensibilização alérgica do que àquelas residentes em áreas urbanas, e que esta “proteção” se estende até a vida adulta. Estudos têm mostrado que esta diferença têm direta associação com dietas ricas em leite e seus derivados, e à exposição ao gado, que proporciona a estas crianças a exposição a uma grande quantidade de endotoxinas bacterianas (lipopolissacarídeos – LPS) as quais atuam como Th1-estimulantes.

A presença de animais domésticos pode também ser um fator benéfico para o correto desenvolvimento imunológico. Acredita-se que o nascimento de uma criança em uma casa que já contenha um cachorro ou gato, possibilite a exposição as endotoxinas e provoque uma estimulação da resposta Th1. No entanto, caso este animal seja introduzido após o nascimento da criança, eles atuariam potencializando a resposta Th2 aumentando a produção de IgE.

INFECÇÕES PARASITÁRIAS, FLORA INTESTINAL, VACINAÇÃO, ANTI-BIÓTICOS E ALERGIA

Vários estudos têm tentado mostrar uma relação entre a infecção por parasitas intestinais e o desencadeamento de alergia. Parasitas como o *Schistosoma mansoni*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, entre outros têm sido relacionados nestes estudos. Os achados sugerem que a infecção do parasita está correlacionada com a produção de IL-10 e que as características anti-inflamatórias desta interleucina induziria a atenuação da resposta alérgica ou promoveria tolerância. Contudo um estudo brasileiro produzido por Medeiros revelou que a esquis-tossomiase estava associada à atenuação dos sintomas da asma e da anormalidade nas provas espirométricas, além de reduzir o uso de medicações, entretanto não reduziria a prevalência da asma.

A flora bacteriana do trato gastrointestinal sofre interferência das doenças atópicas. Esta interferência afeta diretamente na quantidade de bactérias comensais presentes no trato digestivo. Foi visto que a flora de pacientes alérgicos possuiu menos quantidade de enterococo, bactéria bífida e Bacterióides e em contrapartida uma quantidade maior de Clostridio, coliformes e *S. aureus*, quando comparada com a flora dos pacientes sem alergia. Não se sabe, ao certo, que repercussões isto pode trazer para o indivíduo, no entanto, alguns estudos estão sendo desenvolvidos com a intenção de verificar a relação da administração de *Lactobacillus*, quer seja para as mães durante o pré-natal ou para os recém-nascidos, nos primeiros 6 meses de vida, com a diminuição da prevalência de doenças alérgicas. Os dados iniciais parecem indicar um fator benéfico com o uso destes probióticos.

A vacinação confere ao indivíduo uma proteção imunológica a inúmeras doenças. Isto pode ser comprovado pelas estatísticas que mostram uma redução drástica do número de infecções nos primeiros anos de vida e, até mesmo, a erradicação de algumas doenças. Porém, teoricamente, o que traz um grande benefício preventivo, poderia prejudicar o amadurecimento imunológico, uma vez que as infecções da infância são em parte responsáveis pelo estímulo da resposta Th1. Todavia, ainda não existem evidências que as vacinas utilizadas comumente nos dias de hoje, aumentam o risco do desencadeamento da atopia. Em contrapartida, o uso de antibióticos no tratamento destas doenças infecciosas, principalmente quando ocorre no primeiro ano de vida, aumenta este risco.

A IMPORTÂNCIA DA MATURAÇÃO TH1 NO PERÍODO NEONATAL PRECOCE

O desenvolvimento normal do “braço” Th1 da resposta imune é essencial para a sobrevivência e extremamente importante para suprimir a resposta alérgica expressada pela via Th2, na presença das interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13). No período peri-natal, quando os primeiros alérgenos entram em contato com o sistema imune, este responde com uma expressão de Th2. Isto se deve a imaturidade da função Th1. Qualquer problema com esta maturação gera um risco muito aumentado de desenvolvimento de atopia, pois a via Th1 promove uma inibição na resposta Th2.

Dentro deste espectro, as bactérias são os mais poderosos imunoestimulantes Th1 no ambiente. Estes efeitos são mediados pela ativação de APCs através de inúmeros mecanismos que envolvem o CD14 (receptor de lipopolissacarídeos bacterianos). Neste processo imunopatológico há liberação de IL-12, o que favorece a diferenciação Th1.

Estudos genéticos têm sustentado a hipótese de que o polimorfismo na região do gen responsável pela decodificação do CD14 está associado com o aumento dos níveis totais de IgE. Estes mesmos estudos têm revelado que os níveis de CD14 estão positivamente correlacionados com a resposta Th1 (interferon-gama), mas inversamente correlacionados com a resposta Th2 (IL-4).

ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

A hipótese higiênica inicialmente foi proposta a partir de uma observação epidemiológica associando o número de integrantes de uma família com a prevalência da alergia. Atualmente esta proposta evoluiu revelando a interação de vários fatores ambientais e as suas respectivas interferências no risco de desenvolver alergia.

O aprofundamento deste tema se torna importante dentro da visão de que estratégias terapêuticas profiláticas podem derivar deste estudo.

LEITURA RECOMENDADA

- Ball TM, Castro-Rodriguez JÁ, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-43.
- Bufford JD, Gern JE. The Hygiene Hypothesis Revisited. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25: 247-62.
- Forastiere F, Agabiti N, Corbo GN, et al. Socioeconomic status, number of siblings and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology* 1997; 8: 566-70.
- Holt PG, Clough JB, Holt BJ, et al. Genetic risk for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1093-99.
- Medeiros M, Figueiredo JP, Almeida MC, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 947-51.
- Prescott SL. Allergy: the price we pay for cleaner living? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(suppl 3): 64-70.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 257:77-9.
- Strachan DP. Hay-fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-60.
- van den Biggelaar AHJ, van Ree R, Rodrigues LC, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356: 1723-7.
- von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692-5.
- Wickens K, Crane J, Pearce N, et al. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 554-8.