

Bactérias e aumento da prevalência das doenças atópicas e auto-imunes

Tojal Monteiro

RESUMO

Nas últimas décadas assistimos a uma marcada redução da morbilidade e mortalidade infantil e da população em geral, particularmente pela redução das doenças infecciosas devido à sua prevenção e cura.

Mas a redução das doenças infecciosas correlacionou – se inversamente com as doenças do foro imunológico, atópicas e auto – imunes.

Este trabalho, de revisão da literatura, pretende levar aos leitores algumas razões desta constatação epidemiológica, particularmente as do aumento da prevalência das doenças atópicas.

Abordamos resumidamente o mecanismo imunológico das doenças atópicas e auto – imunes, a influência das doenças infecciosas sobre estas, a conhecida hipótese da higiene, e a perspectiva que se abre para se controlar a ascensão das doenças do foro imunológico, nomeadamente, pela manipulação da flora intestinal, a nossa maior barreira imunológica, incluindo o tipo de parto.

Palavras-chave: infecção, atopia, doenças auto – imunes, prevalência, hipótese da higiene.

Nascer e Crescer 2005; 14 (2): 92-95

DOENÇAS ATÓPICAS: AUMENTO DA PREVALÊNCIA

Nas últimas décadas assistimos a uma marcada diminuição da morbilidade e mortalidade das doenças infecciosas. Os factores que mais contribuíram para isso foram as medidas de higiene pública, vacinas, antibióticos e melhoria do estado

de nutrição. Paralelamente, as doenças atópicas, asma, rinite e dermatite atópica, doenças com um carácter marcadamente genético ^(1,2) têm vindo a crescer. Com efeito, nos últimos anos temos vindo a assistir a um significativo aumento da sua prevalência. Na Europa a taxa oscila entre menos de 4% nos países mediterrânicos e mais de 9 % no Reino Unido: em cerca de 30 anos, em Aberdeen, os números subiram de 5% em 64, para 30% em 94 ^(3,4,5). A mais de 26 milhões de americanos foi feito o diagnóstico de asma, sendo mais do que 9 milhões de crianças, aumentando as mortes cerca de 109% entre 1978 e 1999 ⁽⁶⁾. Calcula-se que a nível mundial, a prevalência da asma aumente 50% em cada década, que haja cerca de 100 a 150 milhões de asmáticos e que origine cerca de 180.000 mortes, o que acarreta custos superiores aos da SIDA e Tuberculose, juntas ⁽⁷⁾.

Entre nós, a asma afectará entre 5% a 6,7% da população ⁽⁸⁾. Um estudo recente numa população de adolescentes com idades entre os 13 e 14 anos de uma localidade do norte, revelou uma prevalência de asma, rinite e dermatite atópica, respectivamente de 12,6%, 37.6% e 9% ⁽⁹⁾.

Como explicar este aumento da prevalência das doenças atópicas em tão curto período de tempo? Como a genética não muda em décadas, é preciso procurar no ambiente a explicação para esta constatação epidemiológica. Com efeito, mesmo em populações geneticamente idênticas, há prevalências diferentes, o que atesta a influência ambiental. Por exemplo, na Alemanha, ao tempo da reunificação, verificou-se que a prevalência das doenças atópicas era dupla na Alemanha Ocidental ⁽¹⁰⁾. Em 1989, Strachan,

baseado na constatação de que nas áreas rurais, a prevalência da atopia é menor, propôs uma teoria para explicar as diferenças epidemiológicas, ficando conhecida como a hipótese da higiene que, resumidamente, relaciona inversamente infecção e atopia. Mais higiene, melhores condições económicas e ambientais e famílias mais reduzidas trazem menos infecções, mas mais atopia ⁽¹¹⁾. Esta teoria tem encontrado suporte científico no desequilíbrio das linhas imunitárias linfocitárias T helper (Th) 1 e 2 e tem vindo a ser estudada e confirmada ao longo dos últimos anos (12 - 19). Com efeito, a linha Th1 encarrega – se da defesa das infecções (e do desenvolvimento da auto – imunidade) e a Th2 do desenvolvimento da atopia. A actividade Th1 produz citocinas como a interleucina (IL) 12 e Interferão gama (INFg), e a Th2, IL-4, 5 e 12. O INFg inibe a actividade Th2 e a IL – 4 a Th1, equilibrando – se. Ora não havendo infecções, há um desequilíbrio a favor da Th2 e consequentemente um favorecimento da atopia (20, 21). Viver em ambiente rural leva a um maior contacto com endotoxinas, um lipopolissacarídeo da parede das bactérias gram – , cujo mecanismo de actuação é o seguinte: a endotoxina liga – se a moléculas CD 14 solúveis ou existentes em monócitos e macrófagos; dá - se de seguida, e através de receptores toll - like 4 existentes em células apresentadoras de antigénios, como a célula dendrítica, a estimulação da produção de IL- 12 e 18 que por sua vez promovem a produção de interferão gama pelas células Th1 o qual inibe a actividade da linha Th 2 ^(14,22). É sabido que a presença de endotoxinas no pó doméstico diminui a positividade dos testes cutâneos a alérgenos comuns ⁽²³⁾. No entanto, os

Professor de Pediatria do ICBAS

efeitos são dose dependente: uma exposição excessiva pode aumentar a gravidade da sibilância e da asma ^(13,14).

DOENÇAS AUTO – IMUNES: AUMENTO DA PREVALÊNCIA

A explicação imunológica acabada de expor e que tem dado suporte científico à teoria da higiene, faria supor uma diminuição das doenças auto – imunes, pois estas dependem da actividade Th1 a qual está deprimida. Mas os estudos epidemiológicos mostram que a par da diminuição das doenças infecciosas se regista um aumento de doenças auto – imunes como a diabetes tipo I, esclerose múltipla e doença de Crohn, aumento este que também se regista em doentes simultaneamente atópicos ^(22, 24, 25). Ou seja, a diminuição das infecções ou do estado infeccioso, conduzirá à estimulação simultânea das linhas Th1 e Th 2, que é o mesmo que dizer que as infecções ou o estado infeccioso levam à frenagem simultânea destas linhas leucocitárias. Como? Os agentes infecciosos levam a que outras células, como linfócitos CD 25 + (Th3) e células reguladoras (Tr1), nomeadamente células dendríticas, produzam citoquinas como IL – 10 e TGF – B (Transforming growth factor beta) que poderão inibir as respostas Th1 e Th- 2 ^(26, 27,28). Um exemplo é a falta de protecção de recém nascidos de mães com ausente ou reduzido contacto com agentes infecciosos. O contacto posterior vai provocar uma resposta imunológica que conduz a doenças autoimunes. Acontece com a diabetes tipo 1 e sua relação com o vírus da rubéola e *coxsackie B* ⁽²⁹⁾. Parece então adequado especular que, ao vivermos milhares de anos rodeados de organismos, mais ou menos patogénicos, como mycobactérias, lactobacilus e helmintas, tudo se passou como se o sistema imunitário se tivesse adaptado à presença destes organismos e a sua actividade deprimida, através de células e mecanismos reguladoras. Agora que temos vindo a perder estes “velhos amigos” ⁽³⁰⁾, produzimos menos células reguladoras e o sistema imunitário desequilibra - se mais para as alergias ou para a autoimunidade, ou

estimulando em simultâneo, conforme outras “ajudas” que receba, genéticas ou ambientais.

EMBUSCADO EQUILÍBRIO PERDIDO

Como recuperar o equilíbrio perdido? O caminho poderá ser alicerçado na teoria da higiene que tem recebido cada vez mais confirmação científica. Algumas induções da teoria são pouco realistas, como viver em ambientes rurais (exposição a endotoxinas) e ter muitos filhos e outras mesmo inaceitáveis, como expor as crianças a infecções ou ao estado infeccioso resultante de infecções latentes como tuberculose ou parasitoses. Mas há uma via possível para modificar/recuperar um estado infeccioso fisiológico, capaz de estimular a linha Th 3, moduladora das linhas Th1 e Th 2: o “estado infeccioso” resultante da flora intestinal com sua manipulação através dos probióticos, microorganismos vivos que após a sua ingestão, em determinadas quantidades, têm efeitos benéficos para a saúde ^(31, 32, 33), nomeadamente na atopia. Com efeito, num estudo duplamente cego e controlado com uso de placebo, foi administrado a mulheres grávidas com história de atopia ou do cônjuge, cerca de um mês antes do parto, duas cápsulas diárias contendo *Lactobacilus GG* ou placebo. Depois do parto e durante 6 meses os filhos receberam o probiótico indirectamente através da amamentação ou directamente por via oral. Aos 2 anos, as crianças que tinham recebido o probiótico por quaisquer das vias, viram reduzido em 50 % a incidência de dermatite atópica. Os autores concluíram que para além do benefício obtido, a microflora intestinal é uma fonte ainda inexplorada de imunomodulação ⁽³⁴⁾. Um outro estudo mostrou resultados semelhantes, particularmente nas crianças com valores elevados de IgE ⁽³⁵⁾. E há maior eficácia quando se administram os probióticos vivos do que inactivados ⁽³⁶⁾. Noutro trabalho verificou-se que os doentes com dermatite atópica têm alterações da barreira mucosa intestinal, o que pode estar relacionado com a génese da doença, e que a suplementação com probióticos estabilize esta

barreira e diminua a sintomatologia intestinal associada ⁽³⁷⁾. Na asma, existe igualmente aumento da permeabilidade intestinal que, ainda que se não relacione com a gravidade e tratamento com esteróides, faz supor que haja envolvimento de todo o sistema imunológico mucoso ⁽³⁸⁾. Estudos como estes sustentam trabalhos anteriores que comprovaram existir uma flora intestinal diferente em crianças alérgicas da Estónia e da Suécia, países com baixa e elevada prevalências de doenças atópicas, respectivamente. Em ambos os países as crianças alérgicas tinham uma colonização menor com *Lactobacilus* e maior com outros coliformes e *Stafilococcus aureus* ^(39,40). A menor prevalência de doenças alérgicas nas crianças que vivendo em ambiente rural têm mais acesso a *Lactobacilus* por ingerirem leite em natureza, não pasteurizado, é consistente com a importância da microflora intestinal. Há, de resto, trabalhos que confirmam que a flora intestinal é diferente entre recém – nascidos que mais tarde vêm a desenvolver atopia ou não ^(41, 42).

A modulação da flora assume uma particular importância por poder contribuir para a inversão da tendência atópica gestacional. É que o ambiente imunitário fisiológico durante a gestação é de um predomínio da linha Th2 para que não haja rejeição materna – fetal ⁽²⁶⁾. E se este predomínio favorece o desenvolvimento da atopia, então é no ambiente uterino que podemos encontrar a génese e/ou o desenvolvimento da atopia, como se comprova de trabalhos realizados neste sentido ^(43, 44, 45,46). Se o feto vive num ambiente pró alérgico para que não seja rejeitado, então há que criar condições para se inverter estas origens atópicas, promovendo a ascensão da linha Th 1, ou melhor ainda, equilibrando e frenando a actividade de ambas. Como fazer?

Provando – se, como vimos atrás, que o tipo de flora intestinal prevê o aparecimento de atopia ⁽⁴¹⁾ e é diferente nas crianças atópicas ou não ^(39, 40); sabendo – se que o intestino do recém-nascido é estéril e que horas/dias depois do parto fica colonizado com uma flora

que vai ser diferente conforme o parto seja natural ou por cesariana e, muito importante, com carácter permanente⁽⁴⁷⁾, então o tipo de colonização pode vir a desempenhar um papel de relevo na inversão do predomínio Th2 gestacional e consequentemente na ascensão da linha Th1, ou, de outro modo, no equilíbrio destas linhas e modulação da sua actividade através da linha Th3 e de células reguladoras 1 (Tr1)⁽²⁸⁾.

CONCLUSÃO

A prevalência das doenças atópicas tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Este aumento, em tão curto período temporal, não pode ser explicado por alterações genéticas, havendo que encontrar a justificação no ambiente.

A actualização dos conhecimentos científicos que dão suporte e alargam o horizonte da teoria conhecida pela hipótese da higiene, de que a redução da infecção ou do estado infeccioso registado nas últimas décadas contribui quer para o aumento da prevalência da atopia, quer, o que é novo, para o aumento de doenças auto – imunes, abre uma janela de intervenção para conter estes dados epidemiológicos: a modulação da colonização intestinal. Há, com efeito, uma sustentada verificação de que a manipulação da flora intestinal, no sentido de a aproximar o mais possível do fisiológico, tenha efeitos positivos na redução da prevalência das doenças alérgicas e auto – imunes. Sendo o tipo de colonização determinado nos primeiros dias de vida, e condicionado, com carácter permanente, pelo tipo de parto, pélvico ou por cesariana, poderá ser interessante avaliar-se o modo de nascimento constitui ou não mais um factor a contribuir para o aumento da prevalência da atopia e das doenças auto – imunes.

BACTERIAS AND THE INCREASED PREVALENCE OF ALLERGIC AN AUTOIMMUNE DISORDERS

SUMMARY

In the last decades we assist to an accentuated decrease of the morbidity

and mortality in children and in general population, namely due to progression in the control of infectious diseases.

But as the infections decrease, autoimmune and allergic diseases increase.

The present work intends a literature review about those epidemiologic facts, namely the increase of atopic disorders.

We make a short review about the mechanisms of atopic and autoimmune disorders, the influence of infectious diseases in those disorders, the known hygiene hypothesis, and what benefices we can obtain with the manipulation of the great immunologic barrier that is the faecal micro flora, including the mode of delivery, to control the ascension of the immunological disorders.

Key-words: Infection, atopic, autoimmune diseases, prevalence, hygiene hypothesis.

Nascer e Crescer 2005; 14 (2): 92-95

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Wiesch D H, Meyers DA, Bleeker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:895-901.
- 2 - Kliegman RM, Jenson HB, eds Nelson textbook of Pediatrics, 17th edition. Philadelphia: Saunders; 2004:743-747.
- 3 - ISAAC. Steering committee. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
- 4 - Omran M, e Russel G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996; 312:34.
- 5 - Downs S H, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001; 84:20-23.
- 6 - Guill M F. Asthma update: clinical aspects and management. *Pediatrics in Review* 2004; 25: 335-343.
- 7 - WHO. Bronchial asthma, fact sheet nº 202. 2002 in www.who.int.
- 8 - Marques, J A. Asma brônquica, texto breve. 2001 Permanyer Portugal

9 - Rocha F. Doenças alérgicas em adolescentes. Estudo da prevalência numa população escolar do Concelho de Vila do Conde. *Cadernos de imuno – alergologia pediátrica* 2004;19:9-15.

10 - von Multius E, Martinez FD, Fritzscher C, Niolai T, Roell G, Thieman HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and Est Germany. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149: 358-364.

11- Strachan D C. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-1260.

12 - Shaheen S O, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea – Bissau. *Lancet* 1996; 347:1792-1797.

13 - Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320:412-417.

14- Braun- Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grise L et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school – aged children. *N Engl J Med* 2002; 347:869-877.

15 - Ernest P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1563-1566.

16 - Klinteberg B, Berglund L, Lilja G, Wickman M, van Hage-Hamsten M. Fewer allergic respiratory disorders among farmers children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Resp J* 2001; 17:1151-1157.

17 - Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neeukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1829 – 1834.

18 - Riedler J, Baraun-Fahrlander C, Eder W. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross – sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.

19 - Elliot L, Yeatts K, Loomis D. Ecological associations between asthma prevalence and potential exposure to farming. *Eur Resp J* 2004; 24:938-941.

20 - Delves PJ, Roitt IM. The immune system, first of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:37-49.

- 21 - Delves PJ, Roitt IM. The immune system, second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:108-117.
- 22 - Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 343:911-920.
- 23 - Gereda JE, Leung DY, Thatayathitikan A. Relation between house dust endotoxin exposure. Type 1 T cell development and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680-1683
- 24 - Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with celiac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:781-783.
- 25 - Simpson CR, Anderson JA, Helmes PJ, Taylor MW, Prescott GJ, Godden DJ et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp All* 2002; 32:37-42.
- 26 - Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Chil* 2004; 89:97-102.
- 27 - Braat H, Brandle J, Tol E, Hommes D, Peppelenbosch M, Deventer S. *Lactobacillus rhamnosus* induce peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4 + T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1618-1625.
- 28 - Murch SH. Toll of allergy reduced by probiotics. *Lancet* 2001; 357: 1057- 1059.
- 29 - Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345:1331-1335.
- 30 - Watts G. Commentary: the defence of dirt. *BMJ* 2004; 328:1226.
- 31 - Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the paediatric patient. *Ped Clin N Am* 2002; 49:127-141.
- 32 - Mountzouris K C e col. Colonization of the gastrointestinal tract. *Annales Nestlé* 2003;61:43-54
- 33 - Chapman M e col. Intestinal flora and the mucosal immune system. *Annales Nestlé* 2003; 61:55-65.
- 34 - Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo – controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1076- 1079.
- 35 - Rosenfeldt V, Benfeldt E, Dam Nielsen S, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, e al. Effect of probiotic lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:389-395.
- 36 - Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:223-227.
- 37 - Rosenfeldt V, Bendeldt E, HenriK N, Paerregaard A, Michelsen F. Effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004; 145: 612-616.
- 38 - Hijazi Z, Molla AM, Muawad WMRA, Molla AM, Sharma PN. Intestinal permeability is increased in bronchial asthma. *Arch Dis Chil* 2004; 89: 227-229.
- 39 - Bjorksten B, Naaber P, Sepp, E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2- years old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 39:342-346.
- 40 - Sepp E, Julge K, Vasar M, Naber P, Bjorksten B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; 86:956-961.
- 41 - Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-134.
- 42 - Bjorkstein B, Sepp E, Jule K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-520.
- 43 - Prescott SL, Taylor A, King B, Dunstan J, Upham JW, Thornton CA, et al. Neonatal interleukin – 12 capacity is associated with variations in allergen-specific immune responses in the neonatal and postnatal periods. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:566-572.
- 44 - Hauer AC, Riederer M, Griesse A, Rosegger H, MacDonald TT. Cytokine production by cord blood mononuclear cells stimulated with cow's milk proteins in vitro: interleukin -4 and transforming growth factor – B secreting cells detected in the CD45RO T cell population in children of atopic mothers. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:615-621.
- 45 - Williams TJ, Jones CA, Miles EA. Fetal and neonatal interleukin-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:951-959.
- 46 - Cadet P, Rady PL, Tyring SK. Interleukin-10 messenger ribonucleic acid in human placenta: implications for the role of IL-10 in fetal allograft protection. *Am J Obstet Gynaecol* 1995; 173: 25-29.
- 47 - Gronlund M – M, Lehtonen O-P, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.