



Alergia, obesidade, microbiota e transplante de fezes: o que isto significa para nossa saúde?

Allergy, obesity, microbiota, and fecal transplantation: what do they mean to our health?

L. Karla Arruda, MD, PhD¹, Cristina Miuki Abe Jacob, MD, PhD²

Em Janeiro de 2013, foi publicado um artigo muito interessante e provocativo sobre o uso de transplante fecal para o tratamento de pacientes com diarreia por infecção recorrente por *Clostridium difficile*¹. Neste estudo conduzido na Holanda, van Nood et al. infundiram fezes de doadores saudáveis no duodeno de pacientes com infecção por *C. difficile*, através de sonda nasoduodenal, e comparam os resultados obtidos com esta modalidade pouco convencional de tratamento, com a terapêutica padrão que consiste no uso de vancomicina associada ou não à lavagem intestinal. Dentre os 16 pacientes do grupo da infusão fecal, 13 (81%) ficaram curados após a primeira infusão, e 2 de 3 pacientes que receberam uma segunda infusão de fezes de diferente doador tiveram cura dos sintomas. A eficácia de 94% do transplante fecal foi maior que a de terapia com vancomicina isoladamente (31%), ou com lavagem intestinal (23%), de forma significativa¹. A tecnologia, utilizada pela primeira vez no final dos anos 50², ressurgiu e já está sendo utilizada no Brasil: o Jornal O Estado de São Paulo de 30/03/2013 comentou o artigo de van Nood et al., e relatou a realização, com sucesso, de uma variante desta forma de terapia em dois pacientes, no Hospital Albert Einstein em São Paulo, utilizando fezes frescas de doadores infundidas por via endoscópica no jejuno de pacientes com diarreia crônica.

Uma pergunta surge: qual é a relação entre transplante de fezes e alergia? Tudo se resume em uma palavra: microbiota! A pesquisa em microbioma tem crescido espantosamente, graças ao desenvolvimento de técnicas para identificar o RNA ribossomal 16S de bactérias em misturas biológicas complexas. Os resultados dessas análises nos alertaram para o papel fundamental da composição e diversidade da microbiota não só intestinal, mas também na pele e trato respiratório, na manutenção da saúde e na origem de doenças metabólicas, neoplásicas e inflamatórias, incluindo as doenças alérgicas.

Evidências indicam que a biodiversidade reduzida e alterações na composição da flora intestinal e da pele estão associadas a várias condições inflamatórias, incluindo asma, doenças intestinais alérgicas e inflamatórias, diabetes tipo 1 e obesidade. Alterações na microbiota natural, associadas a menor exposição a micróbios, que são características do estilo de vida urbano em países afluentes, parecem ser fator de risco para a perda dos mecanismos de regulação imune, com conseqüente perda da tolerância imunológica. Este risco pode ainda ser maior quando estes fatores são associados à falta de atividade física e dieta pobre em frutas e vegetais frescos. De forma interessante, a microbiota é variável e sofre flutuações temporais nos primeiros anos de vida. Posteriormente, atinge-se um equilíbrio, permanecendo estável ao longo do tempo. Portanto, exposições ambientais no início da vida e dieta são consideradas determinantes fundamentais para a microbiota intestinal do adulto.

¹ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP. Editora-Chefe do BJA.

² Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP. Editora Associada do BJA.

Correspondência para:
Luisa Karla Arruda
karla@fmrp.usp.br

Neste número do Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI), o Prof. Tari Haahtela, um dos editores associados internacionais da revista, compartilha conosco, em artigo de revisão, os conceitos mais atuais sobre microbiota e desenvolvimento de alergia³. Os estudos do Prof. Haahtela com adolescentes da região de Karelia, no nordeste da Finlândia, mostraram que a pele de adolescentes saudáveis teve maior diversidade de um grupo de bactérias, as gamaproteobactérias, em comparação com adolescentes sensibilizados a alérgenos inalantes. Além disso, entre os adolescentes saudáveis, a abundância da gamaproteobactéria *Acinetobacter* na pele foi positivamente associada aos níveis séricos de interleucina 10, que tem atividade anti-inflamatória. Documento recente da World Allergy Organization - WAO, por Haahtela et al.⁴, expande ainda mais os conceitos da teoria da biodiversidade e doenças alérgicas, com livre acesso em <http://www.waojournal.org/content/6/1/3>.

Ainda neste número do BJA, Wandalsen et al.⁵ relatam dados surpreendentes, que podem ser analisados na ótica da teoria da perda da biodiversidade. Em estudo envolvendo mais de 9.000 lactentes de cinco cidades brasileiras, (São Paulo, Recife, Curitiba, Belém e Cuiabá), os autores mostraram que ganho de peso acelerado foi observado em 55,7% dos nossos lactentes, e ganho de peso excessivo em 20,8%. Estes dois eventos foram associados a formas mais graves de sibilância, enquanto que o ganho de peso excessivo foi associado ao diagnóstico médico de asma, independentemente da presença de aleitamento materno. Estes dados alertam para uma possível epidemia de obesidade infantil em nosso meio, podendo este fato estar associado ao desenvolvimento de asma ou mesmo a perda de seu controle. Poderíamos fazer a hipótese de que alterações na dieta e na microbiota intestinal seriam fatores de risco para a obesidade e desenvolvimento de formas mais graves de sibilância. Em concordância com esses achados, o estudo EISL (*Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes*) que avaliou mais de 30.000 crianças entre 12 e 15 meses de idade, revelou que a prevalência de sibilância recorrente foi mais alta entre bebês latino-americanos quando comparados a bebês europeus (valores médios 21,4% e 15,0%, respectivamente), e que a morbidade por sibilância foi mais alta na América Latina⁵. Este achado serve como um alerta a todos nós alergistas e imunologistas, que não podemos ficar imóveis frente a esta realidade intrigante!

Uma outra evidência de papel potencial da microbiota vem do estudo de Oliveira et al.⁷, também publicado no presente número do BJA. Analisando resultados de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata conduzidos em 1.514 pacientes com sintomas clínicos sugestivos de alergia respiratória na cidade de Aracaju, Sergipe, os autores observaram uma frequência menor

de reatividade cutânea a extratos de ácaros, gato, cão e barata *Blattella germanica*, de forma significativa, entre pacientes atendidos no sistema público de saúde, presumivelmente menos favorecidos economicamente, quando comparados a pacientes atendidos em uma clínica privada. Esses resultados servem de base para estudos futuros em nosso meio avaliando o papel da microbiota intestinal ou cutânea, como na Finlândia, como importante determinante do risco de sensibilização alérgica.

É evidente que o transplante fecal não é uma forma aceitável de tratamento rotineiro de pacientes com doenças alérgicas. Entretanto, no estudo de van Nood et al.¹, os autores mostraram que a microbiota fecal de pacientes com infecção por *C. difficile* tinha biodiversidade reduzida, e que a infusão de fezes de doadores resultou em aumento significativo da biodiversidade nas duas semanas seguintes, para níveis indistinguíveis dos observados nos doadores saudáveis. Além disso, foi observado aumento significativo de diversos tipos de bactérias, incluindo espécies de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, componentes abundantes da flora intestinal saudável, após o transplante fecal. Essas observações apontam para a possibilidade de novas terapêuticas imunomodulatórias, como uso de probióticos e administração de composições definidas de bactérias obtidas em cultura, como alternativas. Até que estratégias baseadas nas novas teorias estejam validadas, cabe a nós continuar enfatizando aleitamento materno, dieta saudável, exposição a ambientes naturais e atividade física, além de evitar o tabagismo, tanto ativo como passivo. Certamente estas medidas podem trazer benefícios à saúde de nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15.
2. Kelly CP. Fecal microbiota transplantation - an old therapy comes of age. *N Engl J Med*. 2013;368:474-5.
3. Haahtela T, von Hertzen L, Hanski I. Biodiversity hypothesis explaining the rise of chronic inflammatory disorders - allergy and asthma among them - in urbanized populations? *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1:5-7.
4. Haahtela et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: World Allergy Organization position statement. *World Allergy Organization J*. 2013;6:3.
5. Wandalsen GF, Borges LV, Barroso N, Navarro ACP, Suano F, Prestes EX, et al. Associação entre o ganho de peso e a prevalência e gravidade de sibilância e asma no primeiro ano de vida. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1:39-44.
6. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL. EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:878-88.
7. Oliveira AM, Melo EV, Nunes GA, Franco JM, Santos MA, Simões SM. Sensibilização a aeroalérgenos em pacientes com suspeita de alergia respiratória atendidos na rede pública e privada no município de Aracaju. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1:45-50.