



A epidemia de alergia: por que as alergias estão aumentando no Brasil e no mundo?

The allergy epidemics: why are allergies increasing in Brazil and worldwide?

L. Karla Arruda, MD, PhD¹, Janaina M. L. Melo, MD, PhD¹

A prevalência de doenças alérgicas, inclusive de asma, está aumentando no mundo, bem como a complexidade e gravidade dessas doenças, especialmente em crianças e adultos jovens. Doenças alérgicas incluem anafilaxia, com alto risco à vida, além de alergia alimentar, algumas formas de asma, rinite, conjuntivite, angioedema, urticária, eczema, doenças eosinofílicas como esofagite eosinofílica, alergia a fármacos e a insetos. O manejo dessas doenças constitui um grande desafio, com implicações tanto para a saúde pública como para a economia, portanto um plano de ação tanto individual como global é necessário¹.

Estima-se que 300 milhões de pessoas no mundo atualmente sofram com asma. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é esperado que este número aumente para 400 milhões em 2025. Aproximadamente 200 a 250 milhões de pessoas no mundo apresentam alergia alimentar, um décimo da população sofre de alergia a fármacos, e 400 milhões apresentam rinite. Além disso, doenças alérgicas frequentemente ocorrem juntas em um mesmo indivíduo, requerendo uma abordagem integrada para diagnóstico e tratamento por parte do médico generalista ou especialista. A rapidez do aumento na prevalência de doenças alérgicas, especialmente asma, sugere que mudanças ambientais, dieta, estilo de vida e comportamento individual que vem ocorrendo nos últimos 150 anos podem ter papel fundamental neste fenômeno^{1,2}.

De acordo com o Prof. Thomas Platts-Mills, o aumento nas diferentes doenças alérgicas não tem ocorrido simultaneamente, e sim separadamente, em tempos diferentes e em países diferentes². Relatos de aumento na prevalência de rinite alérgica sazonal (*hay fever*) datam dos anos 1870, vindos dos Estados Unidos, Inglaterra e Alemanha. Por outro lado, aumento da asma pediátrica só foi relatado a partir de 1970, e a epidemia de alergia alimentar só se tornou evidente a partir de 1990. De forma interessante, o aumento da rinite alérgica sazonal coincide temporalmente com a implementação de medidas básicas de higiene, que iniciaram em torno de 1870 e estavam completas nos anos 1920 nos Estados Unidos e na Europa. Essas medidas incluíram a purificação da água, com cloração e separação da água de beber de outros resíduos; diminuição da contaminação dos alimentos; erradicação de helmintos, através do uso de sapatos, controle da água e de alimentos, evitar nadar em águas contaminadas, e tratamento anti-helmíntico regular; diminuição da exposição a animais de fazenda; diminuição da exposição a irmãos mais velhos pelo planejamento familiar; e redução da exposição a bactérias no solo. Por outro lado, é interessante notar que ainda hoje muitas comunidades na África, Índia e América do Sul, incluindo algumas áreas no Brasil, vivem ainda numa era “pré-higiene”, em que as mudanças citadas acima estão iniciando agora².

¹ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

Correspondência para:
L. Karla Arruda
E-mail: karla@fmrp.usp.br

É interessante destacar que o aumento da prevalência e gravidade da asma, particularmente entre crianças e adolescentes, ocorreu bem depois que essas medidas de higiene já estavam implementadas em países desenvolvidos. Algumas mudanças têm sido sugeridas como associadas ao aumento da asma pediátrica no período de 1955 a 2000, que incluem: aumento das imunizações nos primeiros anos de vida; aumento progressivo do uso de antibióticos de amplo espectro, particularmente no início da vida, o que poderia ter papel importante em alterar o microbioma fecal; uso do paracetamol ao invés de aspirina para tratar febre em crianças, depois da identificação da síndrome de Reye; e mudanças de estilo de vida e exposições ambientais. Em particular, o Prof. Platts-Mills destaca o surgimento de programas infantis para a televisão a partir de 1955 como um marco para mudanças relevantes para a asma, com maior permanência das crianças dentro de casa, e consequentemente menos tempo para brincadeiras ao ar livre, atividade física e exposição a bactérias². Em paralelo, mudanças nas casas para aumentar o conforto foram introduzidas neste período, como aumento no uso de carpetes e mobiliário, diminuição da ventilação, e aumento do aquecimento interior, proporcionando maior exposição a alérgenos no interior do domicílio, particularmente ácaros da poeira domiciliar e animais de estimação, secundária ao menor tempo ao ar livre. De forma interessante, também nessa época é registrado aumento progressivo do índice de massa corporal e obesidade em crianças, o que pode estar associado a um fenótipo peculiar de asma. É sabido que qualquer forma de atividade física levará à expansão completa dos pulmões, que a respiração normal inclui movimentos respiratórios profundos periodicamente, e que respiração superficial por períodos prolongados pode levar a aumento na resistência pulmonar e aumento de hiperreatividade brônquica. O impacto no padrão respiratório de estar em frente a uma tela de televisão ou computador, ou de estar teclando, não foi relatado em crianças, entretanto pode-se propor que estas crianças experimentaríamos períodos prolongados de respiração superficial, além de perderem a oportunidade de estar engajadas em exercício físico².

O aumento da alergia alimentar é mais recente, tendo iniciado cerca de 20 anos atrás. Estudos com alergia a amendoim têm evidenciado claramente que exposição precoce não é causa de aumento de alergia alimentar, e que de fato exposição nos primeiros 5 anos de vida tem efeito protetor³. Além disso, há evidência de que a sensibilização a amendoim pode ocorrer pela exposição através da pele. A implicação deste fato é que, para crianças que evitam exposição oral, produtos derivados de amendoim presentes em sua casa inevitavelmente atingiriam a pele da criança, podendo aumentar o risco de sensibilização. Ainda não há dados consistentes que

mostrem que estes aspectos são também verdadeiros para exposição e sensibilização a outros alimentos. Além disso, é possível que a permeabilidade da pele a proteínas estranhas tenha mudado com aumento nos cuidados com a pele e aumento na frequência de banhos em bebês, levando à remoção da camada lipídica, observado nos últimos 25 a 50 anos².

Em resumo, doenças alérgicas se desenvolveram em grande parte como resultado de mudanças no estilo de vida, levando a população a se tornar sensibilizada a proteínas estranhas irrelevantes. Inicialmente essas proteínas eram predominantemente polens inalados associados a rinite alérgica, com posterior extensão a alérgenos perenes do interior do domicílio, fortemente associados a asma. Mais recentemente, vários alimentos se tornaram o foco, sendo identificado que evitar a exposição oral é a estratégia errada para alimentos. De forma interessante, Chang et al. demonstraram, em um grupo de crianças com dermatite atópica moderada a grave e com alergia alimentar que foram submetidas a dietas de exclusão, que a incidência de novas reações IgE-mediadas a alimentos, particularmente leite e ovo, ocorreu em 19% dos casos, sendo um terço das mesmas anafilaxia. Estes resultados demonstraram claramente que a eliminação do alimento, que poderia levar à diminuição da tolerância oral, foi importante fator de risco para o desenvolvimento de reações imediatas a alimento⁴.

Novas tecnologias, incluindo sequenciamento de nova geração e *microarray*, foram desenvolvidas a partir do final da década de 70, e a análise baseada no RNA ou DNA vem substituindo métodos de identificação e cultura de micro-organismos, ou medidas de metabólitos como LPS, ácido murâmico e beta-glucanas, utilizados para acessar indiretamente a exposição a micro-organismos. Estes métodos mais tradicionais apresentam várias limitações. Por outro lado, as novas tecnologias revolucionaram o campo da microbiologia, sendo aplicadas a investigações microbianas de amostras humanas e do ambiente⁵.

Dessa forma, estudos epidemiológicos sugerem que exposição no início da vida a fontes ricas e diversificadas de populações microbianas tem papel protetor. Estudos de intervenção em modelos animais mostram que a composição da microbiota intestinal modula a velocidade e o padrão de desenvolvimento do sistema imune, e que a introdução de bactérias ou coleções de bactérias em particular pode reduzir a susceptibilidade a sensibilização alérgica e inflamação, e a infecções respiratórias virais⁶. Portanto, a hipótese da higiene⁷ tem sido revisitada, com ênfase no estudo do microbioma. De acordo com a hipótese da higiene, sinais provenientes da exposição ambiental (ambiente rural, de fazenda) e microbiota contendo bactérias mais abundantes e diversificadas, proveriam sinais

intensos para o desenvolvimento de resposta regulatória (tolerância), enquanto que o ambiente urbano e/ou uma microbiota “ocidentalizada” não induz a este tipo de resposta, direcionando o balanço imunológico para uma resposta inflamatória. Tolerância leva a uma resposta imune saudável, enquanto que na sua ausência desenvolve-se um perfil inflamatório que pode levar à doença inflamatória das vias aéreas, como alergia respiratória e asma. De forma interessante, a composição e a diversidade da microbiota são afetadas pela dieta e medicamentos⁸.

Identificação das funções desse micro-organismos ou coleções de micro-organismos protetores pode prover a base para o desenvolvimento de estratégias para prevenção primária da asma e outras doenças alérgicas. Alguns mecanismos têm sido apontados como associados a efeitos protetores^{6,9}:

- ácidos graxos de cadeia curta (*short-chain fatty acids* - SCFAs), produzidos pela fermentação por micróbios de carboidratos complexos. SCFAs incluem butirato, acetato e propionato, e ativação de células Tregs e aumento de IL-10 por estes compostos tem sido descrita;
- dieta com elevado teor de fibras, resultando em microbioma enriquecido com *Bacteroidaceae* e *Bifidobacteriaceae* e aumento de SCFAs;
- microbioma de crianças nos primeiros 100 dias de vida. Aumento do risco de asma foi encontrado em crianças deficientes em quatro gêneros de bactérias: *Facecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella*, e *Rothia* (FLVR)¹⁰.

O microbioma intestinal tem sido o mais estudado, sendo reconhecido como um instrutor importante da maturação imunológica. Estudos mais recentes têm demonstrado que o microbioma da pele de pacientes com dermatite atópica, e das vias aéreas de pacientes com asma, é diferente do microbioma de indivíduos saudáveis^{5,11}. Entretanto, mais recentemente o microbioma do ambiente externo tem recebido ênfase, pelo fato de poder modular a resposta imune na pele, superfícies mucosas de vias aéreas, e potencialmente também no intestino, cedo na vida⁹. A resposta imune equilibrada com o ambiente microbiano externo diversificado poderia, por exemplo, contrabalançar a tendência do paciente asmático de montar uma resposta inflamatória a alérgenos e a vírus respiratórios através de vários mecanismos, particularmente envolvendo a imunidade inata. Portanto, micróbios e/ou seus compostos e metabólitos poderiam ser a chave para a proteção contra asma, que tem sido observada em ambientes ricos em exposições microbianas, particularmente entre crianças europeias que crescem em ambiente de fazenda^{9,12,13}.

Exposição a animais de estimação cedo na vida, especialmente a cachorros, foi associada a risco mais baixo de sensibilização alérgica e asma na infância¹⁴. Este efeito protetor parece ser mediado por micróbios associados ao animal de estimação. Fujimura et al. encontraram uma comunidade de bactérias mais rica e diversificada na poeira domiciliar de residências com cachorros comparadas a residências sem animais de estimação^{15,16}. Muitas dessas bactérias abundantes na poeira domiciliar de lares com cachorros haviam sido previamente encontradas no microbioma intestinal humano¹⁵.

Diferenças no microbioma intestinal de bebês e crianças que nasceram de parto normal *versus* parto cesáreo foram relatadas, e o nascimento por parto cesáreo foi identificado como fator de risco para várias doenças imunomediadas na criança, sugerindo que o padrão de colonização precoce é um fator ambiental importante para saúde e doença. Acredita-se que o embrião saudável é estéril, obtendo as primeiras bactérias do canal de parto e trato intestinal maternos durante o parto natural. Estudo envolvendo 700 crianças participantes de uma coorte desde o nascimento, o *Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010* (COPSAC2010)¹⁷, revelou que o nascimento por parto cesáreo foi associado de forma significativa com colonização do trato gastrointestinal por *Citrobacter freundii*, espécies de *Clostridium*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Staphylococcus aureus* com a idade de 1 semana, enquanto que colonização por *Escherichia coli* foi associada com parto normal. De forma interessante, com a idade de 1 mês estas diferenças eram menos proeminentes, e com a idade de um ano não havia mais diferença significativa. A microbiota de vias aéreas não foi afetada pelo método de nascimento. Portanto, no parto cesáreo, a colonização inicial se originou principalmente de contato ambiental e com a pele materna, ao invés do contato com o canal de parto e região ano-genital da mãe, havendo a interrupção da transmissão vertical de bactérias da mãe para a criança. Um fato interessante é que nesta coorte dinamarquesa, 78% das crianças nasceram de parto normal, 12% por parto cesáreo de emergência e apenas 9% por parto cesáreo eletivo¹⁷, um cenário bem diferente do encontrado em nosso país, em que atualmente predomina de forma marcante o parto cesáreo eletivo. Diferenças de microbioma fecal nos primeiros momentos da vida podem explicar a possível associação entre parto cesáreo e doenças imunomediadas¹⁷.

Um resumo dos fatores protetores e indutores do desenvolvimento de alergia e asma, atuando cedo na vida, sob a visão do microbioma, está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Fatores protetores e indutores de alergia e asma atuando cedo na vida

<p>Condições protetoras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Residir em fazenda com criação de animais • Crescer numa casa com cachorro • Exposição a endotoxina • Parto vaginal • Alimentação exclusiva com leite materno • Consumo de leite de fazenda, não pasteurizado
<p>Condições indutoras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com antibiótico no início da vida • Parto cesáreo • Alimentação precoce com fórmula

Outras hipóteses têm emergido, relativas aos mecanismos para o desenvolvimento de doenças alérgicas e asma. Neste número do BJA, Reis¹⁸ faz uma revisão dos mecanismos epigenéticos que podem alterar a transcrição gênica, tanto por silenciamento de certos genes, por exemplo através da metilação de ilhas de sequências CpG, como por aumento da transcrição gênica, como em processos de acetilação de histonas. Fenômenos epigenéticos têm sido encontrados em pacientes com doenças alérgicas, associados à programação precoce da diferenciação de células T *naive* e à regulação da transcrição de genes de citocinas envolvidas na resposta inflamatória¹⁸.

Ainda há muitos pontos a esclarecer, e o grande desafio é investigar se seria possível a realização de intervenções baseadas na utilização de micro-organismos ou

de modificações epigenéticas para a profilaxia primária ou tratamento de doenças alérgicas incluindo asma.

SERIA POSSÍVEL MODIFICAR O DESENVOLVIMENTO DE ALERGIA E ASMA?

Nos últimos anos tem havido um crescimento sem precedentes do campo da suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos (Figura 1). Entretanto, evidência de estudos clínicos (*clinical trials*) para avaliar a eficácia da prevenção primária usando cepas de probióticos é fragmentada no momento, e a maioria dos resultados não mostra efeito protetor significativo no desenvolvimento de alergia e asma^{19,20}. Os estudos são muito heterogêneos no que diz respeito à época para iniciar a intervenção, cepa bacteriana, e uso de monoterapia *versus* combinações de vários probióticos. As medidas de desfecho também são variáveis, com poucos estudos focalizados em asma. Além disso, resultados podem variar em diferentes populações, evidenciando-se pelos diferentes resultados com *Lactobacillus GG* utilizando-se o mesmo protocolo de tratamento e medidas de desfecho. O conjunto de evidência existente atualmente sugere que uma abordagem antenatal e pós-natal é a mais promissora, embora haja ainda muito espaço para a melhora dos estudos clínicos, incluindo utilização de medidas de desfecho validadas para o desenvolvimento de asma, além de avaliação dos aspectos éticos da exposição pré-natal⁸. Enquanto medidas de prevenção primária baseadas em novos conhecimentos estão sendo estudadas, no momento atual ainda lidamos na prática




	<p>PROBIÓTICOS</p> <p>Micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus</i> - <i>Bifidobacterium spp</i>
	<p>PREBIÓTICOS</p> <p>Estimulam o crescimento e/ou ativam o metabolismo de algum grupo de bactérias benéficas do trato intestinal. Desta maneira, os prebióticos agem intimamente relacionados aos probióticos; constituem o "alimento" das bactérias probióticas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frutooligossacarídeos
	<p>SIMBIÓTICOS</p> <p>Produto no qual um probiótico e um prebiótico estão combinados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prebiótico como o frutooligossacarídeo é adicionado a um iogurte probiótico

Figura 1 - Definição de probióticos, prebióticos e simbióticos

clínica com o aumento da prevalência e da gravidade das doenças alérgicas e asma.

Neste número do BJA, Duarte e cols.²¹ fazem uma análise das internações por asma no Brasil durante período de 12 anos. Os resultados são promissores, mostrando uma diminuição das internações na maior parte das regiões do país e nas diferentes faixas etárias. De acordo com o DATASUS, as mortes por asma entre pacientes internados têm também mostrado uma diminuição, entretanto o número total de mortes por asma tem se mantido constante, da ordem de 2.000 a 3.000 mortes por asma anualmente (Figuras 2A e 2B, respectivamente). Estes dados são preocupantes, pois sugerem que uma parte significativa das pessoas que morrem por crise de asma no Brasil podem não ter recebido cuidado médico adequado nos seus momentos finais. Um relato recente do *UK National Review of Asthma Deaths* (NRAD) revelou resultados inesperados, após conduzir uma avaliação confidencial

e estudo detalhado de 195 indivíduos que morreram por asma no Reino Unido no ano de 2012²². Pelo menos um fator evitável foi identificado em 130 (67% dos casos), incluindo prescrição inapropriada e falha em fornecer aos pacientes um plano de ação, detalhando como suas medicações deveriam ser usadas, como reconhecer sinais de alerta para crises graves e quando pedir ajuda. De forma marcante, 45% daqueles que morreram por crise de asma não chamaram ou não receberam ajuda médica em seu ataque fatal final²³. O painel de *experts* do NRAD concluiu que o manejo da asma, tanto na crise aguda quanto a longo prazo foi satisfatório em apenas 31 (16%) daquelas 195 pessoas que morreram por asma, e apenas em 1 (4%) das 28 crianças e jovens²². Estes dados são pungentes, e nos conduzem a uma reflexão sobre o manejo da asma em nosso meio e no mundo. Ainda há grandes lacunas a preencher para que não tenhamos mais mortes por asma.

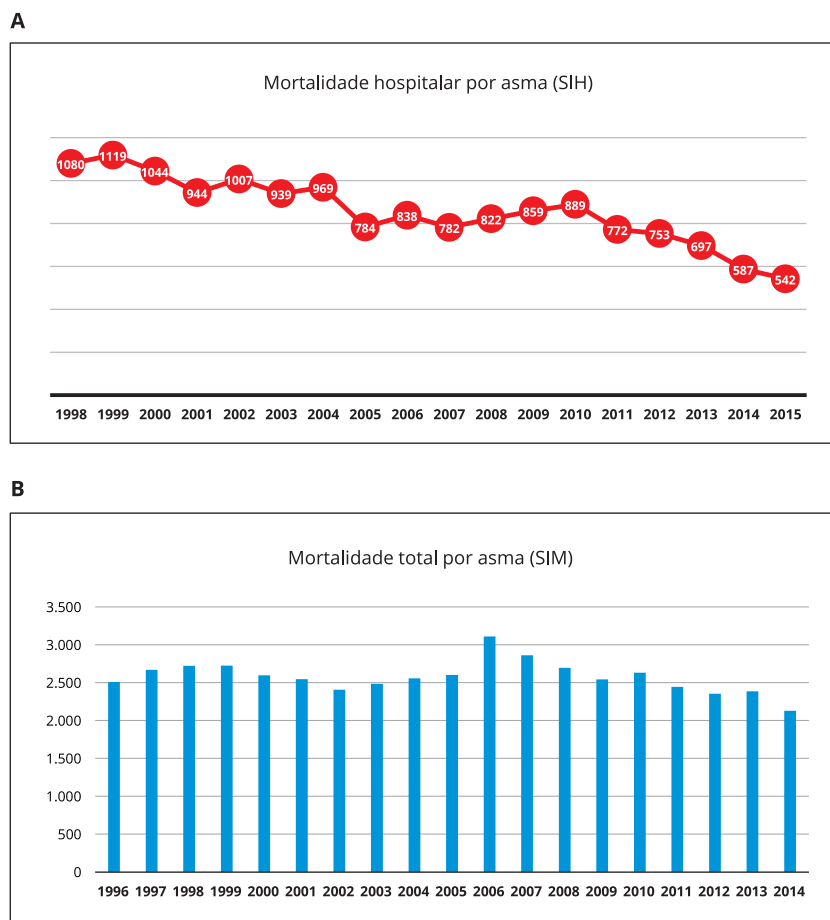


Figura 2 - Mortalidade por asma no Brasil. **(A)** Mortalidade por crise de asma em pacientes internados (Sistema de Informações Hospitalares - SIH), **(B)** Mortalidade geral por crise de asma (Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM). Fonte: DATASUS. www.datasus.gov.br

Novas estratégias de prevenção e tratamento de doenças alérgicas e asma têm sido propostas baseadas nos conhecimentos recentes^{8,24}, por outro lado, as recomendações atuais são ainda tradicionais, de natureza geral¹⁹ (Tabela 2).

Tabela 2 - Medidas gerais que podem contribuir para prevenção de alergia e asma

Redução	Poluição do ar e exposições ocupacionais Exposição a fumaça de cigarro Obesidade na criança Desigualdades sociais
Dieta	Rica em frutas e vegetais Rica em fibras
Incentivo	Criança ao ar livre e menos tempo em frente de televisão/outras mídias Promoção da vacinação em crianças Exercício físico Parto normal e aleitamento materno

REFERÊNCIAS

- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12.
- Platts-Mills TAE. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:3-13.
- Lack G, Plaut M, Sayre PH. Peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2165-6.
- Chang A, Robison RG, Cai M, Singh AM. Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):229-36.
- Aho VT, Pereira PA, Haahtela T, Pawankar R, Auvinen P, Koskinen K. The microbiome of the human lower airways: a next generation sequencing perspective. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):23.
- Lynch SV and Boushey AH. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16:165-71.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259-60.
- Smits HH, Hiemstra PS, Prazeres da Costa C, Ege M, Edwards M, Garn H, et al. Microbes and asthma: opportunities for intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):690-7.
- von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:680-9.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152.
- Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: The infant respiratory microbiome moves to center stage. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:15-22.
- von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:861-8.
- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011;364:701-9.
- Fall T, Lundholm C, Örtqvist AK, Fall K, Fang F, Hedhammar Å, et al. Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):e153219.
- Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, Cox MJ, Brodie EL, Havstad SL, et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):410-2.
- Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(2):805-10.
- Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, Schjørring S, Krogfelt KA, Bønnelykke K, et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr 1. pii: S0091-6749(16)00296-7. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.028.
- Reis AP. Epigenética da asma: revisão. *Braz J Allergy Immunol.* 2015;3(1):13-8.
- Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet.* 2015; 386:1075-85.
- Cuello-Garcia CA, Brožek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):952-61.
- Duarte IK, Vieira RP, Graudenz GS. Análise das tendências das internações hospitalares por asma no Brasil de 1998 a 2010. *Braz J Allergy Immunol.* 2015;3(1):19-24.
- Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe (Sheff).* 2015;11(1):14-24.
- Levy ML, Winter R. Asthma deaths: what now? *Thorax.* 2015;70(3):209-10.
- Cope EK, Lynch SV. Novel microbiome-based therapeutics for chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Mar;15(3):504. doi: 10.1007/s11882-014-0504-y.