

POLARIZAÇÃO TH1/TH2 NO INÍCIO DA VIDA E PREDISPOSIÇÃO ATÓPICA: UMA ANÁLISE DOS FATORES IMUNOLÓGICOS, MICROBIOLÓGICOS E AMBIENTAIS



Amanda Ferreira Matos¹; Kamilly de Lima¹; Alysson Freitas Nogueira¹; Marina Oliveira Freire¹; João Vitor de Alencar Farias¹; Dante Ferreira de Oliveira^{2,A}

¹Estudante do curso de Medicina da Universidade Anhembí Morumbi, São Paulo, SP, Brasil.

²Docente do curso de Medicina da Universidade Anhembí Morumbi, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Rastrear na literatura científica os principais mecanismos envolvidos na polarização Th1 e Th2 no início da vida e sua relação com o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância, considerando também fatores genéticos, ambientais, microbiológicos e gestacionais associados à modulação do sistema imune neonatal e à predisposição atópica. **Métodos:** Foi realizada revisão integrativa da literatura por meio de buscas na base de dados PubMed, complementadas por documentos do Ministério da Saúde. Foram utilizados descritores relacionados à polarização Th1/Th2, doenças alérgicas, asma, dermatite atópica, imunidade neonatal, microbiota e infância, combinados pelo operador booleano "and". Foram considerados artigos publicados entre 1996 e 2024, conforme critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ao final da seleção, 25 estudos científicos compuseram a revisão. **Resultados:** As evidências analisadas demonstraram predominância fisiológica de respostas Th2 no período neonatal e maturação mais lenta da via Th1, sendo alterações nesse processo associadas à predisposição atópica. A resposta alérgica infantil mostrou-se, contudo, mais complexa que a dicotomia Th1/Th2, envolvendo outros eixos imunológicos e mecanismos regulatórios. A susceptibilidade às doenças atópicas também esteve relacionada à interação entre fatores genéticos e familiares, microbiota intestinal e exposições ambientais e gestacionais precoces. **Conclusão:** As doenças alérgicas infantis apresentam caráter multifatorial, resultante da interação entre maturação imunológica neonatal, susceptibilidade genética e influências microbiológicas, ambientais e gestacionais. A compreensão integrada desses mecanismos pode contribuir para o reconhecimento da vulnerabilidade atópica e para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais direcionadas.

Palavras-chave: Imunidade neonatal. Polarização Th1/Th2. Doenças alérgicas.

ABSTRACT

Objective: To identify in the scientific literature the main mechanisms involved in Th1 and Th2 polarization in early life and their relationship with the development of allergic diseases in childhood, while also considering genetic, environmental, microbiological,

^AAutor correspondente: Dante Ferreira de Oliveira. E-mail: dante.ferreira@ulife.com.br. - ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2105-0659>

and gestational factors associated with the modulation of the neonatal immune system and atopic predisposition. **Methods:** An integrative literature review was conducted through searches in the PubMed database, complemented by institutional documents from Brazilian Ministry of Health. Descriptors related to Th1/Th2 polarization, allergic diseases, asthma, atopic dermatitis, neonatal immunity, microbiota, and childhood were used and combined with the Boolean operator “AND”. Articles published between 1996 and 2024 were considered according to previously established inclusion and exclusion criteria. At the end of the selection process, 25 scientific studies were included in the review. **Results:** The analyzed evidence demonstrated a physiological predominance of Th2 responses during the neonatal period and slower maturation of the Th1 pathway, with alterations in this process being associated with atopic predisposition. However, the allergic response in childhood was shown to be more complex than the Th1/Th2 dichotomy, involving other immunological pathways and regulatory mechanisms. Susceptibility to atopic diseases was also associated with the interaction among genetic and familial factors, intestinal microbiota, and early environmental and gestational exposures. **Conclusion:** Allergic diseases in childhood have a multifactorial nature, resulting from the interaction among neonatal immune maturation, genetic susceptibility, and microbiological, environmental, and gestational influences. An integrated understanding of these mechanisms may contribute to the identification of atopic vulnerability and to the development of more targeted preventive strategies.

Keywords: Neonatal immunity. Th1/Th2 polarization. Allergic diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas constituem um importante problema de saúde, especialmente na população pediátrica, podendo apresentar início precoce, persistência ao longo da vida e impactos significativos na qualidade de vida. Entre suas principais manifestações encontram-se a dermatite atópica, a asma e a rinite alérgica, condições que podem coexistir ou surgir progressivamente ao longo da infância. A dermatite atópica, particularmente frequente nessa fase da vida, caracteriza-se como uma doença inflamatória crônica cuja fisiopatologia envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais, alterações da barreira cutânea, desregulação imunológica e modificações do microbioma, exemplificando o caráter multifatorial envolvido no desenvolvimento das doenças atópicas¹.

Dentre as condições alérgicas de maior ocorrência, sobressaem a dermatite atópica, a asma e a rinite alérgica, frequentemente vinculadas ao surgimento precoce de alterações imunológicas relacionadas à resposta dos linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2)¹⁻². Evidências provenientes de estudos longitudinais indicam que a dermatite atópica iniciada na infância pode prolongar-se por vários anos e associar-se posteriormente a outras doenças atópicas, caracterizando o fenômeno denominado “marcha atópica”².

Diante desse cenário, a investigação da polarização imunológica Th1/Th2 nos primeiros estágios da vida tornou-se essencial para a compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento das doenças alérgicas. O sistema imunológico neonatal possui características funcionais distintas daquelas observadas em indivíduos adultos, sendo marcado por uma predominância fisiológica das respostas do tipo T helper 2 (Th2), condição considerada indispensável para a manutenção da tolerância imunológica durante a gestação e para a proteção contra respostas inflamatórias exacerbadas potencialmente prejudiciais ao ambiente materno-fetal⁴⁻⁵.

Essa polarização inicial encontra-se associada à imaturidade funcional da resposta Th1, especialmente em virtude da reduzida produção de interferon gama (IFN- γ), citocina fundamental para a manutenção do equilíbrio imunológico e para a supressão da expansão excessiva de respostas alérgicas mediadas por Th2⁶⁻⁷.

O processo de maturação imunológica desenvolve-se gradualmente ao longo da infância. Ainda que ocorra aumento progressivo da produção de citocinas Th1 e Th2 durante o primeiro ano de vida, lactentes continuam apresentando razões Th1/Th2 significativamente inferiores às observadas em adultos, evidenciando que a via Th1 amadurece de forma mais lenta⁸. Ao nascimento, recém-nascidos apresentam níveis fisiologicamente reduzidos de IFN- γ , refletindo a imaturidade funcional da resposta Th1, com incremento gradual dessa produção ao longo do primeiro ano de vida⁸. Adicionalmente, filhos de mães alérgicas demonstram atraso persistente na maturação da via Th1, mesmo após o término desse período inicial⁸.

A manutenção do predomínio Th2 está diretamente relacionada ao desenvolvimento das doenças atópicas. Em crianças não atópicas, observa-se uma supressão fisiológica das respostas Th2 durante o primeiro ano de vida, associada a mecanismos de “desvio imune” responsáveis pelo redirecionamento gradual dessa predominância para um perfil mais equilibrado entre as respostas Th1 e Th2, condição indispensável para a adequada regulação imunológica e para a prevenção da sensibilização alérgica⁶⁻⁷.

Contudo, em indivíduos com predisposição atópica, esse processo de amadurecimento parece ocorrer de maneira inadequada. A capacidade significativamente reduzida de produção de IFN- γ por células mononucleares do sangue do cordão umbilical após estímulo antigênico em recém nascidos que posteriormente desenvolvem doenças alérgicas sugere que a deficiência funcional precoce da via Th1 representa um importante marcador preditivo de predisposição atópica⁹. Tal achado fortalece a hipótese de que a susceptibilidade alérgica infantil

não resulta exclusivamente de uma hiperatividade da resposta Th2, mas também da incapacidade de estabelecimento adequado contrarregulatórios mediados de pela resposta Th1^{7,9}.

A imunidade neonatal caracteriza-se por uma polarização intrínseca voltada para respostas Th2, acompanhada de secreção acentuada de IL-5 e reduzida produção de IFN- γ após exposição antigênica, indicando que esse viés imunológico constitui uma característica fisiológica do período neonatal, embora sua persistência possa favorecer o desenvolvimento da sensibilização alérgica⁴. Somado a isso, biomarcadores pró-alérgicos precoces também parecem desempenhar papel relevante nessa predisposição. A associação entre níveis elevados de IL-13 em linfócitos T CD4+ presentes no sangue do cordão umbilical e o aumento do risco de desenvolvimento de sibilância recorrente e sintomas asmáticos durante o primeiro ano de vida sugere que a predisposição alérgica neonatal envolve simultaneamente múltiplos eixos imunológicos¹⁰.

Outrossim, constatações diacrônicas demonstram que variações imunológicas preditivas podem ser identificadas ainda antes da manifestação clínica das doenças alérgicas, uma vez que lactentes que desenvolveram posteriormente o eczema atópico apresentaram um desequilíbrio precoce entre as quimiocinas associadas às respostas Th1 e Th2, sugerindo que a desregulação imunológica antecede o surgimento dos sintomas clínicos e pode indicar um marcador precoce de vulnerabilidade imunológica¹¹. A hereditariedade também interfere, de forma direta, nesse processo, dado que filhos de mães alérgicas apresentam um retardo persistente na maturação funcional da via Th1, com a manutenção de níveis reduzidos de IFN- γ mesmo após os primeiros meses de vida, evidenciando a influência dos fatores genéticos e imunomodulatórios maternos sobre a codificação imunológica neonatal⁸.

Outro aspecto a ser ressaltado refere-se às diferenças qualitativas da imunidade inata neonatal. Os estímulos imunológicos baseados em motivos CpG, reconhecidamente eficazes na indução de respostas Th1 em adultos, falham em promover a polarização isolada de Th1 em células neonatais humanas, induzindo simultaneamente a ativação de vias associadas ao perfil Th2, o que permite a constatação de que a imunidade neonatal opera por cascatas funcionalmente distintas da imunidade adulta⁵. Além do desequilíbrio entre as vias efetoras, as alterações nos mecanismos regulatórios também contribuem para a perpetuação da inflamação alérgica. A redução significativa das células T reguladoras (Tregs) em crianças asmáticas, especialmente durante as exacerbações agudas, associada à persistência de respostas inflamatórias tipo 2, sugere que a predisposição atópica infantil decorre não apenas do desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2, mas também de falhas nos mecanismos sistêmicos de imunorregulação¹². Em consonância à persistência funcional desse desequilíbrio do sistema imune, crianças asmáticas apresentam manutenção de baixa produção de IFN- γ e predominância relativa de respostas do tipo Th2 mesmo durante períodos de recuperação clínica, sugerindo que a polarização imunológica alterada não se restringe às fases agudas da doença, mas pode representar uma

característica imunopatológica mais duradoura da asma infantil³.

Embora a polarização Th1/Th2 tenha historicamente fundamentado a compreensão da fisiopatologia das doenças atópicas, as evidências mais recentes demonstram que a inflamação alérgica infantil envolve mecanismos imunológicos significativamente mais complexos, incluindo a participação de outros eixos inflamatórios, alterações regulatórias, susceptibilidade genética multifatorial e interações dinâmicas com exposições ambientais e microbiológicas precoces. Dessa forma, os lactentes com dermatite atópica apresentam assinaturas imunológicas distintas daquelas observadas em adultos, o que reforça a necessidade de compreender a atopia infantil como fenômeno biológico multifatorial e dependente da idade¹³⁻¹⁴.

Componentes genéticos e familiares também desempenham um papel pertinente para a predisposição ao desenvolvimento de alergias. Os polimorfismos combinados nos genes IL-4, IL-13, STAT6 e TLR4 aumentam consideravelmente o risco de IgE elevada e de asma infantil¹⁵⁻¹⁶. Além disso, a presença de histórico materno de alergia vincula-se a maior predisposição imunológica ao desenvolvimento de doenças atópicas na infância, sinalizando que a influência, além de ser genética, também é intrauterina e imunomodulatória precoce¹⁷⁻¹⁸.

De forma análoga aos fatores genéticos, tanto a microbiota intestinal como as exposições ambientais precoces possuem papéis determinantes na maturação imunológica do neonato. O uso prematuro de antibióticos favorece uma alteração na microbiota intestinal e desencadeia um aumento das respostas inflamatórias pulmonares atreladas à asma, caracterizando uma janela crítica para o desenvolvimento imunológico nos primeiros meses de vida¹⁹. É válido destacar que as mudanças na composição da microbiota intestinal durante os primeiros anos de vida também foram associadas ao desenvolvimento de alergias, incluindo uma maior abundância de *Ruminococcus gnavus* em crianças com manifestações atópicas, mediante a associação observada em análises longitudinais complementadas por modelos experimentais que reforçam a plausibilidade biológica dessa interação²⁰.

No entanto, as exposições ambientais associadas ao meio rural e à interação com animais domésticos aparentam estimular a tolerância imunológica e diminuir a probabilidade de desenvolver alergias no futuro²¹. Fatores gestacionais também influenciam diretamente o perfil imunológico neonatal. O tabagismo materno durante a gestação causa redução dos níveis de IL-4 e IFN- γ no sangue do cordão umbilical, aumentando o risco de sintomas respiratórios e doenças atópicas na infância²². Além disso, os biomarcadores neonatais, como níveis elevados de IgE no sangue do cordão umbilical, têm sido investigados como possíveis preditores precoces de alergias alimentares e manifestações atópicas futuras²³.

Diante da configuração multifatorial das doenças atópicas infantis, é necessária a compreensão da interação entre maturação imunológica neonatal, predisposição genética, fatores gestacionais, microbiota intestinal e exposições ambientais precoces, sendo essencial para elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e nortear as estratégias preventivas

e terapêuticas mais direcionadas. Sendo assim, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica acerca da polarização Th1 e Th2 no início da vida e sua relação com o desenvolvimento de alergias na infância.

OBJETIVO

Rastrear na literatura científica os principais mecanismos envolvidos na polarização Th1 e Th2 no início da vida e a sua relação com o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância, como também os fatores genéticos, ambientais, microbiológicos e gestacionais associados à modulação do sistema imune neonatal e à predisposição atópica.

MÉTODO

Revisão integrativa desenvolvida por meio da análise de materiais já publicados acerca da polarização Th1 e Th2 no início da vida e a sua relação com a evolução de alergias na infância. As buscas por materiais foram realizadas na base de dados PubMed, além da utilização complementar de documentos institucionais do Ministério da Saúde relacionados às doenças alérgicas.

A estratégia de busca foi fundamentada nas seguintes palavras-chave ou descritores: “Th1”, “Th2”, “allergy”, “allergic diseases”, “asthma”, “atopic dermatitis”, “immune polarization”, “neonatal immunity”, “microbiota” e “childhood”, conforme a sugestão da plataforma DeCS, sendo estruturados com o operador booleano “and”.

Foram selecionados artigos publicados entre 1996 e 2024, relacionados à espécie humana e que possuíam os descritores mencionados acima. Além disso, foram incluídos estudos observacionais, estudos prospectivos, estudos longitudinais, estudos de coorte, revisões sistemáticas, estudos experimentais e análises imunológicas relacionadas à imunidade neonatal, polarização Th1/Th2 e ao desenvolvimento de doenças atópicas.

Foram excluídos artigos duplicados; artigos que não possuíam resumo; estudos que não apresentavam informações relevantes

na metodologia, nos resultados ou na conclusão; artigos que não se relacionavam com o objetivo proposto; e estudos que não apresentavam dados específicos sobre polarização imunológica, maturação do sistema imune neonatal e desenvolvimento de alergias.

Os dados mais importantes de cada artigo selecionado foram extraídos na forma de tabela, coletando-se as informações referentes ao nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, metodologia e principais resultados. Ao final da seleção, foram incluídos 25 estudos científicos para a composição da revisão integrativa.

Os resultados foram apresentados e discutidos na forma de revisão integrativa, destacando os principais achados relacionados à maturação imunológica neonatal, ao desequilíbrio entre respostas Th1 e Th2 e aos fatores associados ao desenvolvimento de alergias na infância.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos selecionados apresentaram diferentes delineamentos metodológicos, incluindo estudos observacionais, de coorte, caso-controle, experimentais e ensaios clínicos. Os principais achados de cada estudo, bem como suas características metodológicas, encontram-se sintetizados na Tabela 1.

De modo geral, os estudos identificaram alterações relacionadas à maturação das respostas Th1 e Th2 no início da vida e sua associação com manifestações atópicas na infância. Também foram observadas alterações envolvendo outros componentes imunológicos, incluindo as vias Th17 e Th22, células T reguladoras, citocinas e quimiocinas relacionadas à regulação e à resposta inflamatória.

Além dos mecanismos imunológicos, os resultados evidenciaram associações com fatores genéticos e familiares, características da microbiota intestinal e exposições ambientais e gestacionais. Em conjunto, os estudos apresentaram diferentes fatores relacionados à susceptibilidade atópica e à ocorrência de asma, dermatite atópica, sibilância, rinite e outras manifestações alérgicas durante a infância.

Tabela 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão segundo autoria, delineamento e principais resultados

Título / Autores	Tipo de Estudo	Principais resultados
Caracterização proteômica do sangue desde a infância até a idade adulta na dermatite atópica Ester Del Duca, Yael Renert-Yuval, Ana B. Pavel, Daniela Mikhaylov, Gianni Wu, Rachel Lefferdink, Millie Fang, Anjani Sheth, Alli Blumstein, Paola Facheris, Yeriel D. Estrada, Stephanie M. Rangel, James G. Krueger, Amy S. Paller, Emma Guttman-Yassky (2023)	Estudo observacional Estudo de coorte prospectivo	O estudo demonstrou que a inflamação sistêmica em crianças pequenas com dermatite atópica é fortemente dominada pela ativação precoce de eixos Th2 e Th17/Th22 circulantes (elevações robustas de CCL17, IL-13 e IL-22). Com o aumento da idade e a transição para a fase adulta crônica, observa-se uma expansão progressiva que adiciona o componente inflamatório Th1.

Título / Autores	Tipo de Estudo	Principais resultados
Maturação da capacidade de produção de citocinas desde o nascimento até 1 ano de idade Mikko Lappalainen, Marjut Roponen, Juha Pekkanen, Kati Huttunen, Maija Riitta Hirvonen (2009)	Estudo observacional Estudo de coorte prospectivo	Identificou-se uma imaturidade funcional marcante na produção de citocinas Th1 (IFN- γ) ao nascimento, com elevação gradual aos 12 meses. Simultaneamente, citocinas associadas ao perfil Th2 e regulador (IL-5 e IL-10) expandem-se ao longo da infância. Filhos de mães atópicas exibem um atraso persistente na maturação das respostas Th1.
Níveis de interleucinas no sangue do cordão umbilical: relação com antecedentes familiares de doença alérgica P. Cárdenas Guerrero, J.M. Fernández Lorenzo, A. Martínez-Cañavate Burgos, A. Ramírez, M. de Felipe Jiménez Casquet, A. Pérez Aragón, A. Rojo Hernández, M. Montoza Aguado (2005)	Estudo caso-controle	Recém-nascidos portadores de histórico familiar positivo (materno ou fraternal) revelaram desequilíbrios bioquímicos significativos logo ao nascer. O grupo expressou baixos níveis fisiológicos de IFN- γ (via Th1) e alterações na secreção de IL-10, o que sinaliza uma predisposição biológica precoce associada ao risco de asma e dermatite.
Desequilíbrio de quimiocinas associadas a Th1/Th2 durante a primeira infância em crianças que desenvolvem eczema, sibilância e sensibilização T. R. Abrahamsson, M. Sandberg Abenius, A. Forsberg, B. Björkstén, M. C. Jenmalm (2011)	Estudo de coorte prospectivo longitudinal	O desequilíbrio na secreção de quimiocinas associadas às vias Th1 (CXCL9, CXCL10, CXCL11) e Th2 (CCL17, CCL22) manifesta-se ativamente nos primeiros meses de vida, antecedendo a eclosão clínica das patologias. Esses desvios mostram que a predisposição a eczema e sibilância recorrente é mediada por falhas imunes precoces, além de serem influenciados pelos efeitos probióticos e pelos fatores ambientais.
Motivos citosina-fosfato-guanina não conseguem promover respostas polarizadas de células T auxiliares do tipo 1 em células mononucleares neonatais humanas S. L. Prescott, S. Irwin, A. Taylor, J. Roper, J. Dunstan, J. W. Upham, D. Burgner, P. Richmond (2005)	Estudo experimental laboratorial in vitro, com comparação entre grupos	Demonstrou-se que os CpG ODNs bacterianos, capazes de estimular respostas Th1 em adultos, não promoveram polarização exclusivamente Th1 em células neonatais humanas. Nos recém-nascidos, o estímulo ativou simultaneamente respostas Th1 e Th2, evidenciando mecanismos de maturação e regulação imunológica distintos dos observados em adultos e característicos da imaturidade imunológica neonatal.
Influência da microbiota intestinal no início da vida sobre as respostas imunológicas a um alérgeno inalado Timothy C. Borbet, Miranda B. Pawline, Xiaozhou Zhang, Matthew F. Wipperman, Sebastian Reuter, Timothy Maher, Jackie Li, Tadasu Iizumi, Zhan Gao, Megan Daniele, Christian Taube, Sergei B. Korolov, Anne Müller, Martin J. Blaser (2022)	Estudo experimental em modelo animal (pré-clínico)	Demonstrou-se que a perturbação da microbiota intestinal por antibióticos no início da vida compromete a maturação imunológica e intensifica a inflamação pulmonar alérgica. A exposição precoce favoreceu a expansão de linfócitos T auxiliares CD4 ⁺ produtores de citocinas dos perfis Th2 (IL-13) e Th17 (IL-17A) no tecido pulmonar, evidenciando uma janela crítica de desenvolvimento da microbiota e do sistema imune associada à intensificação das respostas alérgicas.

Título / Autores	Tipo de Estudo	Principais resultados
Marcadores da microbiota intestinal na primeira infância estão associados à vida em ambiente rural, à presença de animais domésticos e à alergia Annika Ljung, Monica GioBatta, Bill Hesselmar, Henrik Imberg, Hani Rabe, Forough L. Nowrouzian, Gunhild Lindhagen, Susanne Johansen, Margareta Ceder, Carl Johan Törnhage, AnnaCarin Lundell, Agnes E. Wold, Ingegerd Adlerberth (2024)	Estudo de coorte prospectivo de nascimento	Evidenciou-se que marcadores específicos da microbiota intestinal precoce estão fortemente associados a exposições ambientais protetoras, como a vida no meio rural e a convivência com animais de estimação. Essas exposições favorecem uma colonização microbiana diferencial capaz de modular o amadurecimento do sistema imunológico, estimulando vias relacionadas à tolerância imunológica no início da vida. Dessa forma, a microbiota precoce atua na redução da predisposição ao desenvolvimento de alergias e outras respostas inflamatórias exacerbadas.
As respostas imunológicas neonatais e do início da vida a diferentes formas de antígenos vacinais diferem qualitativamente das respostas de adultos: predominância de um padrão com viés Th2 que persiste após reforço na idade adulta Christy Barrios, Pierre Brawand, Monika Berney, Christian Brandt, Paul Henri Lambert, Claire-Anne Siegrist (1996)	Estudo experimental pré clínico em animais (in vivo)	Constatou-se que as respostas imunes neonatais diferem qualitativamente das observadas em adultos, apresentando predisposição fisiológica para o perfil Th2. Essa polarização foi caracterizada por maior secreção de IL-5, baixa produção de IFN-γ e redução da razão IgG2a/IgG1, mantendo-se o viés Th2 mesmo após reforços na idade adulta. Os achados demonstram uma imunidade neonatal funcional, porém qualitativamente distinta da imunidade adulta, com possível influência sobre a susceptibilidade a respostas alérgicas.
Células T reguladoras e Th1/Th2 no sangue periférico e seus papéis em crianças asmáticas Yan-Li Yang, Yu-Qin Pan, Bang-Shun He, Tian-Ying Zhong (2012)	Estudo caso-controle	Os resultados revelaram que a asma infantil está associada a uma falha regulatória severa: os níveis de células T reguladoras (Tregs CD4+CD25+Foxp3+) mostraram-se significativamente deprimidos nas crianças asmáticas, especialmente durante as crises agudas e nas formas graves da doença. Esta redução de Tregs correlacionou-se inversamente com um desequilíbrio acentuado e persistente na razão Th1/Th2, com forte predominância das vias inflamatórias tipo 2.
Características moleculares da pele normal e da pele com dermatite atópica em lactentes, crianças, adolescentes e adultos Yael Renert-Yuval, Ester Del Duca, Ana B. Pavel, Milie Fang, Rachel Lefferdink, Gianni Wu, Aisleen Diaz, Yeriel D. Estrada, Talia Canter, Ning Zhang, Annette Wagner, Sarah Chamlin, James G. Krueger, Emma Guttman Yassky, Amy S. Paller (2021)	Estudo observacional transversal	Mapeou-se a heterogeneidade molecular da dermatite atópica, demonstrando que todas as idades compartilham uma assinatura imunológica Th2/Th22, caracterizada principalmente por IL-13 e IL-22. Os bebês apresentaram maior inflamação Th17, com aumento de IL-17A e IL-17F, além de citocinas relacionadas à sensibilização precoce e à quebra da barreira cutânea, como IL-33 e IL-9. Em contraste, a polarização Th1, marcada por IFN-γ, foi detectada apenas em adultos. Também se observou comprometimento precoce da barreira cutânea nos bebês, enquanto a redução significativa da filagrina foi um achado característico do fenótipo adulto.

Título / Autores	Tipo de Estudo	Principais resultados
Desenvolvimento da memória de células T específicas para alérgenos em crianças atópicas e não atópicas Susan L. Prescott, Claudia Macaubas, Troy Smallacombe, Barbara J. Holt, Peter D. Sly, Patrick G. Holt (1999)	Estudo de coorte prospectivo longitudinal	Ao nascimento, observou-se predomínio de respostas Th2 frente aos aeroalérgenos. Em lactentes não atópicos, ocorre durante o primeiro ano de vida um "desvio imune", com supressão progressiva das respostas Th2 e estabelecimento de maior equilíbrio imunológico. Em crianças atópicas, esse processo mostrou-se inadequado, favorecendo a persistência da resposta Th2, associada à produção reduzida de IFN- γ e a alterações funcionais da resposta Th1.
Estudo longitudinal da produção intracelular de citocinas por células T em lactentes em comparação com adultos R. H. Buck, C. T. Cordle, D. J. Thomas, T. R. Winship, J. P. Schaller & J. E. Dugle (2002)	Estudo longitudinal prospectivo controlado	Verificou-se que a frequência de células T produtoras de IFN- γ (Th1) e IL-4 (Th2) aumenta progressivamente durante o primeiro ano de vida, porém permanece inferior aos níveis observados em adultos. Os lactentes apresentaram razões Th1/Th2 reduzidas, indicando maturação mais lenta da imunidade tipo 1. Aos 12 meses, as respostas Th2 mostraram-se mais próximas do padrão adulto do que as respostas Th1, sugerindo amadurecimento mais precoce da via imune tipo 2.
Efeitos da suplementação com probióticos durante os primeiros seis meses de vida sobre as respostas imunológicas específicas a alérgenos e vacinas A. L. Taylor, J. Hale, J. Wiltschut, H. Lehmann, J. A. Dunstan, S. L. Prescott (2006)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	A suplementação precoce com <i>Lactobacillus acidophilus</i> em lactentes de alto risco não aumentou a resposta funcional Th1 nem modificou o equilíbrio Th1/Th2 relacionado às respostas alérgicas e vacinais. Observou-se também redução das citocinas reguladoras IL-10 e TGF- β . Os resultados indicam que a suplementação não promoveu modulação sistêmica significativa da polarização das células T.
Avaliação da razão Th1/Th2 e do perfil de produção de citocinas durante a exacerbação aguda e a convalescença em crianças asmáticas Ming-Ling Kuo, Jing-Long Huang, Kuo-Wei Wei, PiShiou Li, Kue-Hsiung Hsieh (2001)	Estudo clínico prospectivo analítico controlado	Os resultados revelaram que, embora os marcadores de ativação celular inflamatória geral diminuam de forma acentuada durante o período de convalescença, o desequilíbrio na razão Th1/Th2, caracterizado por uma forte predominância da via tipo 2 e baixa secreção de IFN- γ , permanece estável e inalterado, consolidando-se como uma característica crônica estrutural da asma infantil.

Título / Autores	Tipo de Estudo	Principais resultados
Disbiose intestinal caracterizada pela abundância de <i>Ruminococcus gnavus</i> está associada a doenças alérgicas em lactentes Huey-Huey Chua, Hung-Chieh Chou, Ya-Ling Tung, Bor-Luen Chiang, ChienChia Liao, Hong-Hsing Liu, Yen Hsuan Ni (2018)	Estudo de coorte longitudinal prospectivo associado a ensaio experimental in vivo	Identificou-se que o aumento precoce de <i>Ruminococcus gnavus</i> na microbiota intestinal antecede o surgimento dos sintomas alérgicos e está associado ao desenvolvimento de doenças alérgicas. Esse microrganismo promoveu modulação imunológica por meio da liberação de citocinas derivadas do epitélio intestinal, ativação de células dendríticas e favorecimento de respostas inflamatórias do tipo Th2. Os achados sugerem que sua maior abundância no início da vida pode contribuir para o desequilíbrio imunológico associado à sensibilização alérgica.
Dermatite atópica da adolescência à idade adulta na coorte TOACS: prevalência, persistência e comorbidades C. G. Mortz, K. E. Andersen, C. Dellgren, T. Barington, C. Bindsvle Jensen (2015)	Estudo de coorte epidemiológica longitudinal prospectivo	A prevalência de dermatite atópica (DA) ao longo da vida foi de 34,1%, e cerca de 50% dos indivíduos diagnosticados na infância ou adolescência permaneceram com a doença ativa na idade adulta. A persistência da DA esteve associada ao início precoce da doença, rinite alérgica na infância e eczema palmar. A DA ativa também se associou a níveis elevados de IgE específica contra <i>Malassezia furfur</i> , especialmente nos casos com acometimento de cabeça e pescoço, e à dermatite alérgica de contato.
Linfócitos T CD4+IL-13+ ao nascimento e o desenvolvimento de sibilância e/ou asma durante o primeiro ano de vida Fabrizio Spinozzi, Elisabetta Agea, Anna Russano, Onelia Bistoni, Liliana Minelli, Donatella Bogni, Alberto Bertotto, Fernando M. de Benedictis (2001)	Estudo de coorte prospectivo longitudinal	Não foram observadas diferenças significativas na produção basal de IFN- γ , IL-4 ou IL-5 ao nascimento entre os grupos avaliados. Entretanto, recém-nascidos filhos de mães atópicas apresentaram maior frequência de linfócitos CD4+ produtores de IL-13 no sangue do cordão umbilical, associada à maior ocorrência de sibilância recorrente, chiado no peito e sintomas de asma durante o primeiro ano de vida. Os achados apontam a IL-13 neonatal como potencial marcador precoce de susceptibilidade atópica.
Associação entre a produção antenatal de citocinas e o desenvolvimento de atopia e asma aos 6 anos de idade C. Macaubas, N. H. de Klerk, B. J. Holt, C. Wee, G. Kendall, M. Firth, P. D. Sly, P. G. Holt (2003)	Estudo de coorte prospectivo longitudinal	Concentrações detectáveis de IL-4, IFN- γ e TNF no sangue do cordão umbilical estiveram associadas a menor risco de asma, sibilância ativa e atopia durante a infância, especialmente aos 6 anos. O tabagismo materno durante a gestação associou-se à redução dos níveis antenatais de IL-4 e IFN- γ , indicando que exposições intrauterinas podem influenciar a programação imunológica fetal e a susceptibilidade posterior a doenças alérgicas e respiratórias.

Título / Autores	Tipo de Estudo	Principais resultados
A redução da produção de interferon-gama por células mononucleares do sangue do cordão umbilical estimuladas por antígenos é um fator de risco para doenças alérgicas: estudo de acompanhamento de 6 anos N. Kondo, Y. Kobayashi, S. Shinoda, R. Takenaka, T. Teramoto, H. Kaneko, T. Fukao, E. Matsui, K. Kasahara, Y. Yokoyama (1998)	Estudo de coorte prospectivo longitudinal	Das 21 crianças acompanhadas, 7 desenvolveram doenças atópicas, incluindo dermatite atópica, asma brônquica ou rinite alérgica. As crianças que evoluíram com atopia apresentaram produção significativamente reduzida de IFN- γ após estímulo antigênico neonatal, indicando deficiência precoce da resposta Th1. A menor produção de IFN- γ correlacionou-se negativamente com os níveis de IgE do cordão umbilical e mostrou-se um marcador preditivo mais sensível para doenças alérgicas do que a avaliação isolada da IgE neonatal.
Produção fetal e neonatal de IL-13 durante a gestação e ao nascimento e o subsequente desenvolvimento de sintomas atópicos Toby J. Williams, Catherine A. Jones, Elizabeth A. Miles, John O. Warner, Jill A. Warner (2000)	Estudo de coorte prospectivo longitudinal	A atividade da IL-13 placentária ocorreu principalmente entre a 16ª e a 27ª semana de gestação, enquanto sua liberação espontânea por células fetais iniciou-se após a 27ª semana e desapareceu próximo ao termo. Recém-nascidos com alto risco genético para atopia que posteriormente desenvolveram doenças alérgicas apresentaram produção significativamente reduzida de IL-13 após estímulo por PHA ao nascimento. Os achados sugerem que a predisposição atópica pode estar associada a uma imaturidade ou supressão imunológica transitória envolvendo respostas Th1 e Th2, e não simplesmente a um predomínio Th2 estabelecido ao nascimento.
IgE no sangue do cordão umbilical: seus determinantes e a predição do desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas aos 12 meses A. Kaan, H. Dimich-Ward, J. Manfreda, A. Becker, W. Watson, A. Ferguson, H. Chan, M. Chan-Yeung (2000)	Estudo observacional longitudinal prospectivo	Verificou-se que 17,8% dos lactentes apresentavam níveis detectáveis de IgE no sangue do cordão umbilical ($>0,5$ kU/L), associados à asma materna (OR 2,2) e ao nascimento no inverno (OR 3,3). Aos 12 meses, níveis elevados de IgE no cordão foram preditores de urticária relacionada à alergia alimentar aguda (OR 4,0), sem associação significativa com asma ou rinite alérgica. Os achados indicam maior utilidade da IgE neonatal como marcador precoce de susceptibilidade a reações alimentares agudas do que como marcador geral de doenças alérgicas.
A genética da via IL-4/IL-13 influencia fortemente os níveis séricos de IgE e a asma infantil Michael Kabesch, Michaela Schedel, David Carr, Bernd Woitsch, Christian Fritzsche, Stephan K. Weiland, Erika von Mutius (2006)	Estudo observacional de associação genética de base populacional (transversal)	A análise isolada de polimorfismos genéticos apresentou impacto limitado na predição de doenças atópicas. Entretanto, haplótipos estendidos e interações gene-a-gene envolvendo a via IL-4/IL-13 associaram-se a aumento expressivo do risco, elevando em 10,8 vezes a ocorrência de níveis elevados de IgE sérica total e em 16,8 vezes o risco de asma infantil. Os achados evidenciam a importância da interação entre múltiplos genes relacionados à resposta imunológica Th2 na susceptibilidade à atopia e à asma.

Título / Autores	Tipo de Estudo	Principais resultados
O polimorfismo de TLR4 está associado à asma e à redução das respostas de interleucina-12 (p70) induzidas por lipopolissacarídeos em crianças suecas Malin Fagerås Böttcher, Mounira Hmani-Aifa, Anna Lindström, Maria Christina Jenmalm, Xiao-Mei Mai, Lennart Nilsson, Helena Aniansson Zdosek, Bengt Björkstén, Peter Söderkvist, Outi Vaarala (2004)	Estudo observacional de associação genética e funcional	O polimorfismo funcional Asp299Gly no gene TLR4 esteve associado a uma prevalência aproximadamente quatro vezes maior de asma infantil. Além disso, indivíduos portadores dessa variação genética apresentaram redução significativa na produção de citocinas protetoras, especialmente IL-12p70 e IL-10, pelas células mononucleares após estímulo com lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). Esses achados indicam que alterações no TLR4 podem modificar a resposta da imunidade inata aos estímulos microbianos, comprometendo a adequada maturação da resposta imune Th1.
Evolução das subpopulações patológicas de células T em pacientes com dermatite atópica desde a primeira infância até a idade adulta Tali Czarnowicki, Helen He, Talia Canter, Joseph Han, Rachel Lefferdink, Taylor Erickson, Stephanie Rangel, Naoya Kameyama, Hyun Je Kim, Yeriel Estrada, Ana B. Pavel, James G. Krueger, Amy S. Paller, Emma Guttman Yassky (2020)	Estudo observacional transversal analítico	A dermatite atópica apresentou assinaturas imunológicas distintas conforme a faixa etária. Nos infantes, observou-se predominância sistêmica do perfil Th2, com frequências elevadas de células CLA+CD4+ produtoras de IL-13, associada à coativação precoce da via Th17. Com o avanço da idade, o perfil imunológico tornou-se progressivamente mais complexo, com maior participação das respostas Th22 e Th1, especialmente na doença crônica em adultos.
Efeitos específicos maternos e paternos sobre o risco de desenvolvimento de sensibilização alérgica e asma na infância Ann-Marie Malby Schoos, Britta Randi Hansen, Jakob Stokholm, Bo Lund Chawes, Klaus Bønnelykke, Hans Bisgaard (2020)	Estudo de coorte de nascimento longitudinal prospectivo	Evidenciou-se a existência de uma transmissão de risco alérgico diferenciada e altamente específica do gênero parental. A presença de asma ou sensibilização alérgica materna conferiu um risco estatisticamente superior de asma infantil e atopia precoce na descendência do que a história clínica paterna, apontando para fortes influências imunológicas ambientais no período uterino e transmissão epigenética não puramente mendeliana.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos na revisão.

DISCUSSÃO

PREDOMINÂNCIA FISIOLÓGICA TH2 NEONATAL E DISFUNÇÃO DO DESVIO IMUNE

A imunidade neonatal possui características funcionais próprias, distinguindo-se biologicamente daquela observada em indivíduos adultos e sendo fisiologicamente marcada pela predominância de respostas imunológicas do perfil T helper 2 (Th2). Esse padrão desempenha papel fundamental durante a gestação, uma vez que a supressão relativa das respostas inflamatórias do tipo Th1 favorece a manutenção da tolerância imunológica materno-fetal, reduzindo o risco de rejeição imunológica do

conceito e preservando o ambiente intrauterino contra processos inflamatórios potencialmente prejudiciais⁴⁻⁵.

Contudo, essa polarização Th2 característica do período neonatal corresponde a uma condição fisiológica transitória. Após o nascimento, espera-se a ocorrência de um processo gradual de maturação imunológica, marcado pelo estabelecimento progressivo de um maior equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. Frequentemente denominado desvio imune, esse processo representa uma etapa essencial para a adequada educação imunológica pós-natal e para a consolidação de mecanismos regulatórios capazes de evitar respostas inflamatórias excessivas diante de estímulos antigênicos ambientais⁶⁻⁷.

Nesse cenário, o interferon-gama (IFN-γ) exerce papel

central na maturação imunológica neonatal, atuando como importante regulador negativo das respostas Th2 e contribuindo para o fortalecimento da imunidade celular. A constatação de níveis fisiologicamente reduzidos dessa citocina ao nascimento, acompanhados por aumento gradual ao longo do primeiro ano de vida, reforça o entendimento de que a imaturidade funcional da via Th1 constitui uma característica esperada do período neonatal, desde que seja 7 adequadamente superada durante as etapas iniciais do desenvolvimento imunológico^{6,8}.

Por outro lado, evidências indicam que, em crianças que posteriormente desenvolvem doenças atópicas, esse processo de maturação imunológica pode ocorrer de forma inadequada. A capacidade significativamente reduzida de produção de IFN- γ por células mononucleares do sangue do cordão umbilical após estímulo antigênico em neonatos que mais tarde apresentam manifestações alérgicas sugere que a deficiência funcional precoce da via Th1 pode constituir um importante marcador biológico preditivo de vulnerabilidade atópica⁹. Tal observação fortalece a hipótese de que a predisposição às doenças alérgicas na infância não resulta exclusivamente da hiperatividade da resposta Th2, mas também da incapacidade de estabelecimento adequado de mecanismos contrarregulatórios mediados pela imunidade Th1^{7,9}.

Essa interpretação é corroborada por estudos que demonstram que a polarização imunológica neonatal não se limita ao desequilíbrio entre IFN- γ e IL-4, envolvendo também diversos outros mediadores inflamatórios precoces. A associação entre concentrações elevadas de IL-13 no sangue do cordão umbilical e o aumento do risco de desenvolvimento de sibilância recorrente e sintomas asmáticos durante o primeiro ano de vida sugere que a predisposição imunológica à atopia pode estar funcionalmente estabelecida ainda no período neonatal, antes mesmo da exposição prolongada aos fatores ambientais presentes após o nascimento¹⁰.

De forma semelhante, biomarcadores imunológicos circulantes parecem antecipar o surgimento clínico das manifestações alérgicas. Crianças que posteriormente desenvolveram eczema atópico, apresenta, já nos primeiros meses de vida, desequilíbrio entre quimiocinas associadas aos perfis Th1 e Th2, indicando que a desregulação imunológica sistêmica antecede a manifestação clínica da doença e pode representar uma falha precoce no processo de educação imunológica¹¹.

A influência hereditária sobre esse fenômeno também merece atenção. Estudos demonstram que filhos de mães alérgicas apresentam atraso persistente na maturação funcional da via Th1, mantendo níveis reduzidos de IFN- γ mesmo após os primeiros meses de vida. Esses achados sugerem que fatores genéticos e imunomodulatórios maternos exercem influência direta sobre a programação imunológica neonatal e sobre a capacidade de estabelecimento adequado do equilíbrio imunológico durante o período pós-natal⁸.

Além dos mecanismos relacionados à imunidade adaptativa, a própria imunidade inata neonatal parece seguir uma lógica funcional distinta daquela observada em adultos. A incapacidade de estímulos baseados em motivos CpG de induzirem polarização

Th1 isolada em células neonatais humanas, diferentemente do que ocorre em indivíduos adultos, evidencia limitações intrínsecas da imunidade neonatal na indução de respostas celulares contrarregulatórias robustas. Essa característica favorece a manutenção do viés Th2 durante fases críticas do desenvolvimento imunológico⁵.

Esse padrão de desregulação imunológica parece persistir mesmo após o estabelecimento clínico da doença. Crianças asmáticas apresentam redução sustentada da produção de IFN- γ e predominância relativa de respostas inflamatórias do tipo Th2, inclusive durante períodos de convalescença clínica. Tal observação sugere que a polarização imunológica alterada não representa apenas um fenômeno transitório associado às exacerbações agudas, mas uma característica imunopatológica mais duradoura da asma infantil³.

Adicionalmente, alterações nos mecanismos regulatórios sistêmicos parecem contribuir para a manutenção desse desequilíbrio imunológico. A redução significativa de células T reguladoras (Tregs) observada em crianças asmáticas, particularmente durante exacerbações agudas, sugere que a predisposição atópica infantil não decorre exclusivamente do desequilíbrio entre respostas efetoras Th1 e Th2, mas também da incapacidade de preservar adequadamente a homeostase imunorregulatória sistêmica¹².

FATORES GENÉTICOS, POLIMORFISMO E INFLUÊNCIA PARENTAL

Apesar da herança não se submeter de maneira restritiva às regras mendelianas, a carga genética desempenha papel decisivo no aparecimento dos quadros alérgicos na criança. Analisando estudos contemporâneos, a vulnerabilidade à atopia se dá por meio de processos complexos e distintos envolvendo genes que regulam as imunidades inata e adaptativa, bem como sob a influência de mecanismos epigenéticos¹⁵⁻¹⁶.

O mapeamento imunológico do sangue de cordão umbilical de recém-nascidos com história familiar de atopia mostra indícios de alterações precoce. Nestes neonatos, observa-se uma baixa capacidade na produção de IFN- γ acompanhada por flutuações na concentração de IL-10 como 8 sinal da atividade precoce de mecanismos funcionais da alergia antes da exposição aos alérgenos após o nascimento¹⁷.

Contudo, a tendência a esta condição não se limita a mutações solitárias, e sim a influência simultânea de polimorfismos com rota imunológica igual. A combinação de vários polimorfismos do locus regulação da via Th2 (especialmente IL-4, IL-13, IL-4R α e STAT6) leva a um aumento acentuado do risco de aumento da concentração de IgE sérica e asma na infância, reforçando a natureza poligênica da predisposição alérgica¹⁵.

Fatores da imunidade inata também interferem nesse risco. A variante funcional Asp299Gly no gene TLR4, por exemplo, correlaciona-se a uma maior incidência de asma e a um prejuízo na resposta celular frente a estímulos microbianos, com menor secreção de IL-12p70 e IL-10, o que pode comprometer o

estabelecimento da tolerância imunológica após o parto¹⁶.

Há um aspecto relevante que refere-se à influência diferencial da hereditariedade materna e paterna. Essa disparidade sugere que a transmissão da suscetibilidade não se restringe à transferência de alelos, além de que há aumento significativo de maior risco de desenvolver alergias quando trata-se do histórico materno em relação ao paterno. O processo descrito envolve também o microambiente intrauterino, a programação imunológica fetal e mecanismos de regulação epigenética conduzidos pela mãe¹⁸.

Esta característica encontra sustento científico nos trabalhos que demonstram que a presença de uma história de alergias em mulheres está associada a um rebaixamento cronológico no desenvolvimento das capacidades do sistema imune dos filhos⁸. Da mesma maneira, a hereditariedade materna age, por meio de mecanismos complementares, tanto na formação da estrutura genética quanto na regulação funcional do sistema de proteção inicial do recém-nascido.

Por fim, a tendência à doença atópica configura-se como um modelo multifacetado. A progressão da síndrome envolve interações poligênicas complexas, especificidade da imunidade inata e regulação epigenética precoce, todos eles modulados essencialmente pelo vínculo biológico existente entre mãe e feto.

ASSINATURAS IMUNOLÓGICAS COMPLEXAS E O FENÔMENO DA MARCHA ATÓPICA

As manifestações atópicas na pediatria demonstram, conforme evidências atuais, que a dicotomia clássica entre as respostas T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2), embora historicamente documentada, mostra-se insuficiente para explicar a complexidade imunológica do fenômeno da marcha atópica. Em vez de uma limitação do conhecimento, observa-se que a inflamação alérgica infantil envolve uma rede imunológica mais abrangente, dinâmica e dependente da idade, composta por múltiplos eixos celulares e citocínicos que variam conforme o estágio clínico da doença e a cronicidade do processo inflamatório¹³⁻¹⁴.

Faz sentido observar, neste contexto, que estudos transcriptômicos e imunológicos evidenciaram que lactentes com dermatite atópica apresentam uma ativação simultânea que transcende a via TH2, classicamente associada à atopia. Adicionalmente, tais estudos demonstram eixos inflamatórios relacionados às respostas TH22 e TH17, acompanhados da expressão aumentada de citocinas, como a (IL-17A), (IL-17F), (IL-22), (IL-33) e (IL-9)¹³. Consequentemente, estas informações comprovam que a atopia infantil não representa simplesmente uma fase inicial da inflamação alérgica crônica observada em adultos, mas sim uma entidade imunológica biologicamente distinta, influenciada pela imaturidade funcional do sistema imune e pela elevada plasticidade imunológica característica dos primeiros anos de vida.

Essa interpretação de dados é complementada por análises proteômicas sistêmicas que demonstram diferenças marcantes entre os perfis inflamatórios de adultos e crianças.

Nos indivíduos adultos com doença crônica, denota-se uma progressiva incorporação de marcadores relacionados à resposta TH1, enquanto, em crianças com dermatite atópica, observa-se a presença de assinaturas circulantes predominantemente associadas aos eixos TH2, TH17 e TH22. Tais achados corroboram que a evolução temporal da doença atópica envolve uma remodelação imunológica progressiva e uma mudança qualitativa dos mecanismos inflamatórios dominantes¹⁴.

Na mesma conjuntura, observa-se que as avaliações imunofenotípicas atribuem às crianças uma predominância sistêmica de células T auxiliares produtoras de IL-13, associando-se à coativação da via TH17, enquanto sujeitos de maior idade desenvolvem expansão gradual de respostas ligadas aos perfis de TH22 e TH1²⁴. Tais comportamentos reforçam a conjectura de que as polarizações imunes nas doenças atópicas infantis não devem ser interpretadas como um estado estático, mas sim como um processo dinâmico de remodelação imunológica que depende da idade, da cronicidade inflamatória e da interação constante de fatores ambientais.

Estas dinâmicas de alta intensidade nas interações imunológicas fornecem sustentação biológica consistente para o fenômeno clínico conhecido como marcha atópica. Este conceito descreve uma progressão temporal sequencial de manifestações alérgicas ao longo da infância, frequentemente iniciando com dermatite atópica nos primeiros anos de vida e evoluindo, em parte dos indivíduos suscetíveis, para manifestações respiratórias como rinite alérgica e asma, à medida que a disfunção imunológica se perpetua e se reorganiza sistematicamente².

Sob esses prismas, a dermatite atópica deixa de ser compreendida apenas como um espectro de manifestação cutânea localizada, passando a assumir um papel de marcador clínico precoce da desregulação imunológica sistêmica. A associação com a sensibilização mediada por IgE, a coexistência com outras manifestações alérgicas e o maior risco de progressão para fenótipos respiratórios corroboram sua relevância como um plausível ponto inicial de uma trajetória inflamatória mais amplificada².

Além disso, o foco na sensibilização mediada por IgE e na coexistência de manifestações respiratórias alérgicas demonstra maior gravidade clínica inicial em estudos epidemiológicos longitudinais, especialmente nos casos de dermatite atópica de início precoce. Conjuntamente, os dados destes artigos indicam que a probabilidade de persistência dura até a vida adulta, sendo a sensibilização mediada por IgE, sob conjunto de manifestações respiratórias igualmente associada a uma maior gravidade clínica². Esse comportamento pressupõe que a desregulação imunológica seja estabelecida precocemente, consolidando trajetórias inflamatórias progressivas, em vez de representar apenas manifestações transitórias e isoladas da infância.

Diante desta conjuntura, a marcha atópica não deve ser interpretada apenas como uma sucessão cronológica de manifestações clínicas independentes, mas como a expressão progressiva de uma desregulação imunológica sistêmica iniciada precocemente. Esse fenômeno sustenta-se em mecanismos

inflamatórios de alta complexidade, envolvendo remodelação imunológica dependente da idade e uma interação contínua entre predisposição biológica e exposições ambientais subsequentes.

MODULAÇÃO POR MICROBIOTA INTESTINAL, EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS E GESTACIONAIS

As evidências atuais sustentam que, além de uma predisposição biológica, a consolidação fenotípica de um fenótipo alérgico ao longo da infância depende de interações oportunas com exposições ambientais, microbiológicas e gestacionais relevantes durante janelas cruciais no programa de desenvolvimento do sistema imunológico, muitas vezes ocorrendo nos primeiros meses de vida. Nessa fase, a plasticidade imunológica é particularmente elevada e o feto apresenta maior suscetibilidade a sinais saudáveis e inflamatórios provenientes da mãe¹⁹⁻²⁰.

Através dessa perspectiva, o microbioma intestinal parece ser um dos principais atores que influenciam o desenvolvimento inicial do sistema imune. Como os microrganismos intestinais que colonizam o intestino na infância influenciam a tolerância imune e o equilíbrio entre inflamação e regulação é de importância primordial. Mudanças precoces na composição do microbioma intestinal, particularmente a riqueza de micróbios associada a uma maior abundância de *Ruminococcus gnavus*, foram relacionadas a um maior risco de manifestações alérgicas em lactentes acompanhados longitudinalmente. Propomos aqui que a disbiose intestinal não apenas serve como um marcador de sensibilização atópica, mas também participa ativamente do desenvolvimento da inflamação atópica²⁰.

Nesse sentido, evidências mecanísticas adicionais reforçam essa hipótese. Em um estudo experimental com camundongos livres de germes que foram colonizados com microbiota relacionada à disbiose encontrada em crianças atópicas, observou-se a ativação do epitélio intestinal, resultando em um aumento na secreção de IL-25, IL-33 e TSLP. Ademais, observou-se a ativação de células dendríticas e a ampliação de respostas inflamatórias do tipo Th2 nas vias aéreas²⁰.

Esses resultados fortalecem a ideia de que há uma comunicação funcional entre a microbiota intestinal e a imunidade respiratória. Em outras palavras, eles sugerem que os eventos imunológicos que se originam no trato gastrointestinal podem estar ligados ao desenvolvimento e à suscetibilidade de doenças respiratórias alérgicas. De forma semelhante, a manutenção da integridade da microbiota intestinal parece ter um papel particularmente importante durante os períodos críticos do desenvolvimento imunológico. Em um estudo com modelo animal, a exposição precoce a antibióticos no período neonatal causou uma alteração considerável na microbiota intestinal, acompanhada por um aumento da hiperresponsividade brônquica, infiltração pulmonar por eosinófilos e ampliação das respostas inflamatórias ligadas aos tipos Th2 e Th17¹⁹.

Apesar de serem resultados de um modelo animal, esses achados conferem uma credibilidade biológica significativa à hipótese de que alterações microbianas precoces podem prejudicar

a educação imunológica adequada e aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento de fenótipos alérgicos.

Contudo, mesmo com as evidências que destacam a importância da microbiota na modulação imunológica precoce, as intervenções clínicas voltadas para essa alteração ainda mostram resultados pouco consistentes. Pesquisas que utilizaram suplementação probiótica em lactentes de alto risco não mostraram uma modulação sistêmica consistente do equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. Isso indica que os efeitos imunomodulatórios da microbiota dependem de mecanismos muito mais complexos, possivelmente contextuais e multifatoriais, os quais não podem ser reproduzidos de forma universal por intervenções isoladas²⁵.

Além da microbiota intestinal, a exposição a ambientes mais variados também parece ter um impacto considerável na programação imunológica das crianças. A exposição a ambientes rurais, animais de estimação e ecossistemas com alta biodiversidade microbiana desde o início do desenvolvimento infantil está relacionada ao fortalecimento da tolerância imunológica, o que pode diminuir a ocorrência de eczema e alergias alimentares na infância²¹.

Os fatores associados ao processo de gestação também têm um papel importante nesse processo. O ambiente intrauterino é um período crucial para a programação imunológica do feto, pois é sensível a estímulos metabólicos, ambientais e inflamatórios da mãe. A exposição nociva ao tabagismo durante a gestação está relacionada à diminuição na produção de IL-4 e IFN- γ no sangue do cordão umbilical, bem como a um aumento no risco de sintomas respiratórios e doenças atópicas na infância²².

Da mesma forma, biomarcadores neonatais, como altos níveis de IgE no sangue do cordão umbilical, estão ligados a um maior risco de reações alérgicas precoces, particularmente alergias alimentares. Isso indica que sinais imunológicos previstos podem ser identificáveis já no período perinatal²³. Adicionalmente, estudos sobre a dinâmica da produção de citocinas fetais durante a gestação sugerem que a predisposição a alergias pode não ser apenas resultado da hiperatividade das respostas associadas às vias Th2, mas também de períodos transitórios de imaturidade imunológica geral. Isso evidencia a complexidade do desenvolvimento imunológico fetal²⁶.

Assim, a atopia infantil não deve ser vista como uma consequência direta de uma única predisposição genética ou de uma única exposição ambiental, mas como um fenômeno biológico com múltiplos fatores. Isso ocorre devido à interação dinâmica entre a programação precoce do sistema imunológico, a suscetibilidade genética, as influências epigenéticas maternas e os estímulos ambientais que modulam as fases iniciais do desenvolvimento imunológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica.** Brasília: Ministério da Saúde; 2025
2. **Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington**

- T, Bindselev-Jensen C.** Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015; 70:836-845. doi:10.1111/all.12619.
- 3. Kuo ML, Huang JL, Wei KW, Li PS, Hsieh KH.** Evaluation of Th1/Th2 ratio and cytokine production profile during acute exacerbation and convalescence in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(3):272-276. doi:10.1016/S1081-1206(10)63297-8.
- 4. Barrios C, Brawand P, Berney M, Brandt C, Lambert PH, Siegrist CA.** Neonatal and early life immune responses to various forms of vaccine antigens qualitatively differ from adult responses: predominance of a Th2-biased pattern which persists after adult boosting. *Eur J Immunol*. 1996;26(7):1489-1496. doi:10.1002/eji.1830260713.
- 5. Prescott SL, Irwin S, Taylor A, Roper J, Dunstan J, Upham JW, Burgner D, Richmond P.** Cytosine-phosphate-guanine motifs fail to promote T-helper type 1 polarized responses in human neonatal mononuclear cells. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:358-366. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02187.x.
- 6. Buck RH, Cordle CT, Thomas DJ, Winship TR, Schaller JP, Dugle JE.** Longitudinal study of intracellular T cell cytokine production in infants compared to adults. *Clin Exp Immunol*. 2002;128(3):490-497. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01851.x.
- 7. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG.** Development of allergen-specific T cell memory in atopic and normal children. *Lancet*. 1999;353(9148):196-200. doi:10.1016/S0140-6736(98)05104-6.
- 8. Lappalainen M, Roponen M, Pekkanen J, Huttunen K, Hirvonen MR.** Maturation of cytokine-producing capacity from birth to 1 yr of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:714-725. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00865.x.
- 9. Kondo N, Kobayashi Y, Shinoda S, Takenaka R, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Matsui E, Kasahara K, Yokoyama Y.** Reduced interferon gamma production by antigen-stimulated cord blood mononuclear cells is a risk factor of allergic disorders: 6-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(11):1340-1344. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00418.x.
- 10. Spinozzi F, Agea E, Russano A, Bistoni O, Minelli L, Bologni D, Bertotto A, de Benedictis FM.** CD4+IL13+ T lymphocytes at birth and the development of wheezing and/or asthma during the 1st year of life. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(4):497-501. doi:10.1159/000053785.
- 11. Abrahamsson TR, Sandberg Abenius M, Forsberg A, Björkstén B, Jenmalm MC.** Th1/Th2-associated chemokine imbalance during infancy in children developing eczema, wheeze and sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1729-1739. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03827.x.
- 12. Yang YL, Pan YQ, He BS, Zhong TY.** Regulatory T cells and Th1/Th2 in peripheral blood and their roles in asthmatic children. 2012. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2012.04.03.
- 13. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, Diaz A, Estrada YD, Canter T, Zhang N, Wagner A, Chamlin S, Krueger JG, Guttman-Yassky E, Paller AS.** The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):148-163. doi:10.1016/j.jaci.2021.01.001.
- 14. Del Duca E, Renert-Yuval Y, Pavel AB, Mikhaylov D, Wu J, Lefferdink R, Fang M, Sheth A, Blumstein A, Facheris P, Estrada YD, Rangel SM, Krueger JG, Paller AS, Guttman-Yassky E.** Proteomic characterization of blood from infancy to adulthood in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1083-1093. doi:10.1016/j.jaad.2022.12.050.
- 15. Kabesch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, Fritzsche C, Weiland SK, von Mutius E.** IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):269-274. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.024.
- 16. Böttcher MF, Hmani-Aifa M, Lindström A, Jenmalm MC, Mai XM, Nilsson L, Aniansson-Zdolsek H, Björkstén B, Söderkvist P, Vaarala O.** TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12 (p70) responses in Swedish children. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):561-567. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.050.
- 17. Cárdenas Guerrero P, Fernández Lorenzo JM, Martínez-Cañavate Burgos A, Ramírez A, de Felipe Jiménez Casquet M, Pérez Aragón A, Rojo Hernández A, Montoza Aguado M.** Niveles de interleucinas en sangre de cordón: relación con antecedentes familiares de enfermedad alérgica. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(3):131-137. doi:10.1157/13075695.
- 18. Schoos AMM, Hansen BR, Stokholm J, Chawes BL, Bønnelykke K, Bisgaard H.** Parent-specific effects on risk of developing allergic sensitization and asthma in childhood. 2020. doi:10.1111/cea.13670.
- 19. Borbet TC, Pawline MB, Zhang X, Wiperman MF, Reuter S, Maher T, Li J, Iizumi T, Gao Z, Daniele M, Taube C, Koralov SB, Müller A, Blaser MJ.** Influence of the early-life gut microbiota on the immune responses to an inhaled allergen. *Mucosal Immunol*. 2022;15(5):1000-1011. doi:10.1038/s41385-022-00544-5.
- 20. Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, Liao CC, Liu HH, Ni YH.** Intestinal dysbiosis featuring abundance of *Ruminococcus gnavus* associates with allergic diseases in infants. *Gastroenterology*. 2018;154(1):154-167. doi:10.1053/j.gastro.2017.09.006.
- 21. Ljung A, Gio-Batta M, Hesselmar B, Imberg H, Rabe H, Nowrouzian FL, Lindhagen G, Johansen S, Ceder M, Törnåge CJ, Lundell AC, Wold AE, Adlerberth I.** Gut microbiota markers in early childhood are linked to farm living, pets in household and allergy. *PLoS One*. 2024;19(11):e0313078. doi:10.1371/journal.pone.0313078.
- 22. Macaubas C, de Klerk NH, Holt BJ, Wee C, Kendall G, Firth M, Sly PD, Holt PG.** Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *Lancet*. 2003;362(9391):1192-1197. doi:10.1016/S0140-6736(03)14542-4.
- 23. Kaan A, Dimich-Ward H, Manfreda J, Becker A, Watson W, Ferguson A, Chan H, Chan-Yeung M.** Cord blood IgE: its determinants and prediction of development of asthma and

other allergic disorders at 12 months. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(1):37-42. doi:10.1016/S1081-1206(10)62738-X.

24. **Czarnowicki T, He H, Canter T, Han J, Lefferdink R, Erickson T, Rangel S, Kameyama N, Kim HJ, Estrada Y, Pavel AB, Krueger JG, Paller AS, Guttman-Yassky E.** Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):215-228. doi:10.1016/j.jaci.2019.09.031.

25. **Taylor AL, Hale J, Wiltschut J, Lehmann H, Dunstan JA, Prescott SL.** Effects of probiotic supplementation for the first 6 months of life on allergen- and vaccine-specific immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(10):1227-1235. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02553.x.

26. **Williams TJ, Jones CA, Miles EA, Warner JO, Warner JA.** Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(5):951-959. doi:10.1067/mai.2000.106211.