

Teixeira MZ. Fundamentação imunológica da teoria homeopática das vacinoses. **Revista de Homeopatia (APH)**, 2003; 68(1-2): 29-46.

FUNDAMENTAÇÃO IMUNOLÓGICA DA TEORIA HOMEOPÁTICA DAS VACINOSES*

MARCUS ZULIAN TEIXEIRA #

* Reedição de **HOMEOPATHY**, 91:207-216, MZ Teixeira: "Is there scientific evidence that suppression of acute diseases in childhood induce chronic diseases in the future?", copyright 2002 The Faculty of Homeopathy, com permissão de Elsevier Science.

Palavras-chave: homeopatia; imunologia; vacinoses; hipótese higiênica; doenças crônicas; supressão de doenças agudas.

Keywords: homeopathy; immunization; vaccinosis; hygiene hypothesis; chronic diseases; acute disease suppression.

Médico-Pesquisador do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Coordenador da Disciplina "Fundamentos da Homeopatia" - FMUSP

Correspondência

R. Teodoro Sampaio, 352 - cj. 128 - CEP: 05406-000 - São Paulo/SP

T: (11) 3083-5243 / Fax: (11) 3082-6980 / E-mail: marcus@homeozulian.med.br

Resumo

Buscando compreender o indivíduo em sua totalidade sintomática, prerrogativa do modelo homeopático, desde os primórdios da Homeopatia existem advertências de que o tratamento inadequado de doenças agudas na infância propiciariam o surgimento de doenças crônicas futuras. Por desequilibrar a reação vital do organismo, Hahnemann alertava para o perigo de se tratarem doenças agudas com medicamentos alopáticos, com doses fortes de medicamentos heróicos ou suprimindo externamente os sintomas locais das mesmas, com o risco do desenvolvimento de doenças crônicas futuras. Burnett, ao final do século XIX, levanta a teoria das vacinoses, alertando para o surgimento de manifestações crônicas após a vacinação da varíola. Em meados do século passado, homeopatas franceses, buscando a origem fisiopatológica das doenças crônicas, correlacionam-na à reação anormal do Sistema reticuloendotelial (S.R.E.). Maffei, através do estudo da patologia experimental, atribui toda manifestação sintomática ao desbalanço entre os fenômenos imunológicos da alergia e da imunidade, ampliando a visão de enfermidade como reação alterada do S.R.E., situando nos fenômenos da metalergia e da paralergia os efeitos sensibilizantes e patogênicos dos medicamentos e das vacinas, respectivamente. Com a hipótese higiênica moderna, são inúmeras as evidências de que o desbalanço da resposta imunológica na infância, mais especificamente entre as subpopulações de linfócitos Th1 e Th2, é responsável pelo desenvolvimento de algumas doenças alérgicas e crônicas futuras, estando no impedimento da manifestação natural de doenças infecciosas (resposta Th1) na idade pré-escolar o fator desequilibrante do predomínio da resposta alérgica (Th2) futura. Em vista do tratamento homeopático induzir uma reação vital equilibrada, correspondente a uma resposta fisiológica integrativa (neuro-imuno-endócrino-metabólica), acreditamos que ela atue regulando o desbalanço Th1/Th2, comprovado pela cura de inúmeras doenças alérgicas e crônicas, faltando ensaios clínicos que comprovem esta hipótese.

Abstract

Seeking to understand the individual in his symptomatic totality has been the aim of homeopathy since its very beginning and even then there were warnings that inadequate treatment of acute diseases in childhood may lead to future chronic diseases. Since this conduct upsets the organism's vital reaction, Hahnemann cautioned that by treating acute diseases with allopathic medicine, with strong doses of heroic drugs, or suppressing local symptoms of those diseases, there would be risk of developing future chronic diseases. At the end of the XIX century, Burnett came up with the theory of vaccinosis and warned of chronic manifestations subsequent to small pox vaccination. In the middle of the last century, French homeopaths, seeking the physiopathological origin of chronic diseases, correlated it to the abnormal reaction of the reticuloendothelial system (R.E.S.). Through the study of experimental pathology, Maffei attributed every symptomatic manifestation to the imbalance between the immunological phenomena of allergy and immunity. This broadened the view of illness as an altered reaction of the R.E.S. He placed the sensitizing and pathogenic effects of medications and vaccines in the phenomena of metalergy and paralogy, respectively. With the modern hygiene hypothesis, there is extensive evidence that the imbalance of immunological response in childhood, more specifically among the Th1 and Th2 lymphocyte subpopulations, is responsible for the development of some allergic and chronic diseases in the future. The deranging factor for the prevalence of future allergic response (Th2) is in the impediment of natural manifestations of infectious diseases (Th1 response) in pre-school children. As homeopathic treatment induces an equilibrated vital reaction, corresponding to an integrative physiological response (neuro-immuno-endocrin-metabolic), we believe it acts to regulate Th1/Th2 imbalance, as is proven by the cure of innumerable allergic and chronic diseases. However, clinical trials to support this hypothesis are lacking.

I. INTRODUÇÃO

A Homeopatia, com seu modelo fundamentado na observação minuciosa dos sintomas individuais (totalidade sintomática característica), seja no estudo das propriedades curativas dos medicamentos (experimentação no indivíduo sadio), na aplicação do método curativo (princípio da similitude), ou na avaliação do tratamento e acompanhamento dos pacientes (prognósticos homeopáticos), busca compreender a individualidade enferma de uma forma global e dinâmica, notando perturbações orgânicas que passam despercebidas pelo observador menos atento.

Em vista disso, desde os primórdios da Homeopatia são inúmeros os relatos de médicos homeopatas que observaram em sua prática clínica o surgimento ou o recrudescimento de doenças crônicas após o tratamento inadequado de doenças agudas, seja pelo emprego de doses fortes de medicamentos heróicos, na aplicação de pomadas ou ungüentos que visavam suprimir sintomas locais e externos, com o uso indiscriminado de medicamentos alopáticos, etc.

Para Samuel Hahnemann, estes incidentes são fruto de um "desequilíbrio da reação vital" do organismo, promovido pelos diversos estímulos nocivos. Empregando uma terminologia distinta, Henri Bernard e demais expoentes da escola homeopática francesa denominaram este desequilíbrio da força vital pelo termo "reticuloendoteliase crônica", atribuindo o surgimento de doenças crônicas à reação anormal do sistema reticuloendotelial (S.R.E.) às agressões externas.

Alimentando uma polêmica com o meio médico hegemônico, que perdura até os dias de hoje, são freqüentes as referências sobre o surgimento de doenças alérgicas e atópicas em crianças após vacinações, por médicos homeopatas de todas as épocas.

No estudo da Patologia Experimental, Walter Edgar Maffei relaciona o surgimento de doenças crônicas à reação alterada ou modificada do S.R.E. aos antígenos, fruto do "desequilíbrio entre os fenômenos de imunidade e alergia" do organismo, situando na metalergia e na paralergeria os incidentes secundários a estímulos medicamentosos e vacinais, respectivamente.

Segundo a Hipótese Higiênica atual, que utiliza fundamentos da Alergia e da Imunologia modernas para explicar o aumento expressivo de doenças alérgicas e crônicas em países

desenvolvidos nas últimas décadas, encontramos evidências científicas que fundamentam as ocorrências citadas pelos homeopatas, situando a causa de tal fenômeno no "desbalanço da resposta imunológica linfocítica", secundário ao impedimento do contato e da manifestação de doenças infecciosas na infância.

Mal interpretadas por médicos homeopatas e não-homeopatas, que restringem a análise de um fato real aos interesses exclusivamente pessoais, estas observações seculares são vistas como uma regra que sempre se cumprirá, em todos os casos, com todas as pessoas, por uma parte dos homeopatas, que se esquecem da forma idiossincrásica de cada organismo reagir, que tanto apregoam. Por outro lado, uma parcela dos não-homeopatas ignora as evidências que a prática clínica lhes mostra, desacreditando nos riscos potenciais de certas práticas terapêuticas, citados e descritos numa infinidade de trabalhos científicos.

Com este levantamento, visando fundamentar algumas das observações empíricas dos médicos homeopatas em estudos científicos modernos, buscamos um denominador comum para um assunto que inflama os ânimos da classe médica em geral.

II. DESENVOLVIMENTO

II.1. Hipótese Homeopática: doenças agudas x doenças crônicas.

Nestes dois séculos de existência da Homeopatia, os médicos homeopatas, acostumados a observar e valorizar a individualidade e a totalidade sintomática humana, relataram o aparecimento ou recrudescimento de doenças crônicas secundariamente ao desenvolvimento inadequado das doenças agudas, identificando no exagero das condutas terapêuticas curativas ou profiláticas a origem deste desequilíbrio. Relacionado a isto, eles observaram que as diversas doenças crônicas eram fruto de uma reação anormal do organismo frente aos agentes morbíficos, buscando nas diversas formas reativas uma fundamentação fisiopatológica para a teoria miasmática homeopática.

Samuel Hahnemann, fundador do modelo terapêutico homeopático, no parágrafo 11 do *Organon da arte de curar* (1), atribui o surgimento de qualquer sensação, função ou sintoma adverso, que denominamos **doença**, a uma **reação anormal da vitalidade**

orgânica a um agente morbífico: "[...] somente o princípio vital afetado em tal anormalidade pode conferir ao organismo as sensações adversas, levando-o, assim, a funções irregulares a que damos o nome de **doença** [...]".

Nos parágrafos 72 a 78 da mesma obra, aborda o tema específico deste estudo. Inicialmente, no parágrafo 72, divide as doenças humanas em dois tipos: as **doenças agudas**, que "tendem a completar seu curso de um modo mais ou menos moderado, num curto período de tempo" e as **doenças crônicas**, que afetam o organismo impotente de resistir e de se defender satisfatoriamente, expandindo e tornando-se cada vez mais anormal, "até a destruição final do organismo".

Dentre estas doenças agudas, cita as febres agudas que atacam os homens de forma individual ou coletiva, esporádica ou epidêmica, secundariamente às "influências prejudiciais e nocivas" (alimentares, climáticas, meteorológicas, tóxicas, ocupacionais, psíquicas, etc.) ou aos "miasmas agudos" contagiosos. Como exemplo de miasmas agudos, que retornam sempre da mesma forma, cita a varíola, o sarampo, a coqueluche, a escarlatina, a caxumba, a peste do Levante, a febre amarela, a cólera asiática, etc. (§ 73)

As doenças crônicas, provenientes, naturalmente, pelo contágio dinâmico através de um "miasma crônico" (*psora, sycosis e syphilis*), poderiam ser "produzidas artificialmente pelos tratamentos alopáticos e pelo emprego contínuo de medicamentos heróicos violentos em grandes e progressivas doses, [...] pelo que, por um lado, é impiedosamente enfraquecida a força vital e, por outro, quando já não sucumbe, é anormalmente afetada, pouco a pouco (pelo abuso de cada meio de modo peculiar) de tal maneira que, a fim de preservar a vida contra tais ataques hostis e destrutivos, tem que transformar o organismo, seja retirando a excitabilidade e a sensibilidade de alguma de suas partes, seja elevando-as excessivamente ou causando dilatação ou contração, relaxamento ou endurecimento e mesmo sua total destruição, ocasionando, vez por outra, interna ou externamente, alterações orgânicas falhas, a fim de proteger o organismo da completa destruição da vida por parte dos ataques hostis, constantemente renovados, de uma tal potência arrasadora". (§ 74)

Comparando a morbidade entre doenças crônicas naturais e artificiais, ressalta que "estes estragos produzidos na saúde humana" pelos medicamentos inapropriados, dentre todas as doenças crônicas, são "os mais tristes e os mais incuráveis". (§ 75)

Discorrendo sobre a coexistência no organismo de **doenças dessemelhantes**, Hahnemann cita alguns exemplos históricos de que a erupção de uma doença aguda mais forte consegue deter, temporariamente, uma doença crônica mais fraca já instalada no organismo, mostrando uma relação direta entre a manifestação delas: "[...] Duas crianças atingidas por um tipo de epilepsia, livraram-se de seus ataques após terem sido contagiados pela tinha (*tinea*); porém, logo após cessada a erupção na cabeça, a epilepsia reapareceu com a mesma intensidade anterior, segundo a observação de *Tulpius*. A sarna, como observou *Schöpf*, desapareceu com a ocorrência do escorbuto, mas, após a cura do mesmo, novamente se manifestou. Assim também a tuberculose pulmonar permaneceu estacionária quando o paciente foi atacado por um tipo violento de tifo, prosseguindo, porém, seu curso após o término do mesmo". (§ 38)

Nos parágrafos 185 a 203 do *Organon*, critica os tratamentos tópicos e externos que visam suprimir as "doenças parciais" e os "sintomas locais", com o risco de transformar uma "afecção local aguda" em "doença crônica manifesta", ou então, agravar e aprofundar a doença miasmática interna.

Distingue as "afecções, alterações e doenças prolongadas que dependem de um modo de vida que não é saudável, bem como as inúmeras doenças medicamentosas resultantes do tratamento irracional, persistente, agressivo e pernicioso, mesmo de doenças freqüentemente banais" da maior parte das doenças crônicas naturais, resultantes do desenvolvimento dos três miasmas crônicos (*psora*, *sycosis* e *syphillis*). No tratamento parcial e supressivo destes miasmas crônicos, que visava apenas extinguir os "sintomas locais substitutivos que silenciavam o padecimento geral interno", aponta a causa principal do grande desenvolvimento das doenças crônicas de sua época, que teriam permanecido em estado latente caso não houvessem sido empregados "medicamentos locais para seus sintomas externos". (§ 204)

Em sua obra *Doenças Crônicas, sua natureza peculiar e sua cura homeopática* (2), Hahnemann discorre mais detalhadamente sobre as observações clínicas citadas anteriormente, descritas por inúmeros médicos ao longo do desenvolvimento da Medicina, caracterizando os três miasmas crônicos naturais como diferentes formas reacionais do organismo, através de sintomas e manifestações específicas (*psora*: sarna, eczema, prurido, etc.; *sycosis*: pólipos, verrugas, catarros crônicos, etc.; *syphillis*: úlceras,

cancros, necroses, etc.). Critica, inclusive, o emprego de medicamentos homeopáticos locais (antiflogísticos), que visavam tratar apenas os sintomas superficiais de algumas doenças inflamatórias agudas, sem se preocupar com o tratamento da totalidade sintomática através de medicamentos miasmáticos ou *antipsóricos*.

Em relação à **vacinação** ou **imunização**, que muitos homeopatas citam como fator propiciador ao surgimento de doenças alérgicas e crônicas, Hahnemann foi contemporâneo de Edward Jenner (ambos publicaram seus primeiros ensaios em 1796) e enalteceu a descoberta do colega como uma forma de terapêutica "homeopática", utilizando um antígeno "semelhante" no tratamento profilático da varíola humana: "[...] O benefício que a humanidade conheceu com o uso da vacina provavelmente forneceu àqueles que primeiramente abordaram a isopatia a vaga idéia de que a inoculação protegia contra todos os contágios futuros, como que curando por antecipação. Ambas, porém, a vacina e a varíola são apenas muito semelhantes, não sendo, de modo algum, a mesma doença. Elas são diferentes uma da outra em muitos aspectos, sobretudo na rapidez do curso e na benignidade da vacina e, principalmente, no fato de que esta nunca é contagiosa pela simples proximidade. Assim, mediante a expansão geral de sua inoculação, de tal maneira, pôs fim a todas as epidemias da mortífera e terrível varíola, que a geração atual já não mais possui idéia alguma daquela antiga e abominável peste variólica.[...]". (*Organon*, § 56, nota)

James Compton Burnett (3), médico homeopata inglês, descreveu em 1890 um quadro de perturbações mórbidas conseqüente à vacinação antivariólica, de "cronicidade extrema", composto por neuralgias, neurites, cefaléias crônicas, furunculoses, bronquites asmatoformes, etc.. Relacionou estes desequilíbrios aos sintomas descritos por Hahnemann quando este aborda o miasma crônico da "sicose". Denominou este conjunto de distúrbios orgânicos, que ele observou surgirem após a vacinação antivariólica, pelo termo "**vaccinosis**", difundindo no meio homeopático a concepção de que as vacinas, suprimindo a manifestação de doenças agudas benignas na infância, poderiam induzir o desenvolvimento posterior de doenças crônicas, com o predomínio de quadros alérgicos de repetição (dermatites, rinites, sinusites, bronquites, etc.).

Conforme nos relata Moura Ribeiro (4), em meados do séculoXX, a exemplo de outros médicos homeopatas franceses (Grauvogl, Martiny, Fortier-Bernoville, Martiny, Zissu),

Henri Bernard (5,6) correlaciona os miasmas crônicos de Hahnemann às formas de reação do organismo às "toxinas", dependentes das constituições individuais. Utilizando a teoria da "Síndrome de Adaptação Geral" ao estresse de Hans Selye (7), que define qualquer doença como "uma reação de todo o organismo à agressão", Bernard atribuiu a gênese das doenças crônicas (esclerose) às **reações anormais do S.R.E. às agressões externas**.

Na **constituição sulfúrica** (psora), o organismo apresentaria uma reação de defesa intensa e rápida (inflamação aguda), com boa capacidade para eliminar os agentes agressores do organismo, protegendo o tecido conjuntivo do acúmulo destes metabólitos, promotores das doenças crônicas.

Na **constituição carbônica** (sicose), a lentidão reacional do S.R.E. bloquearia o mecanismo de eliminação toxínica normal, promovendo o acúmulo no tecido conjuntivo de "depósitos sicóticos", apresentando como consequência as manifestações da "reticuloendoteliose crônica" ou "esclerose" (agressão toxínica ao S.R.E. de maneira lenta e progressiva): "embebição hídrica tissular, secreção crônica das mucosas, proliferações celulares benignas, reações orgânicas lentas e tórpidas, tendência esclerogênica, depressão do sistema nervoso". Segundo estes autores, dentre as diversas causas propiciadoras deste estado, os esteróides e as vacinas funcionariam como agentes sicotizantes.

Na **constituição fosfórica (fluórica)**, correspondente ao miasma crônico sifilítico, a reação de defesa do S.R.E. se manifesta de forma ineficaz e anárquica, permitindo um ataque maciço dos agentes agressores sem que ocorra a eliminação dos mesmos, desencadeando processos irritativos crônicos, ulceração e esclerose.

Segundo Husemann e Wolff (8), propagadores da Medicina Antroposófica, existe uma polaridade entre doenças agudas e doenças crônicas, entre inflamação (febre) e esclerose (calculose, diabetes, câncer). No capítulo sobre "Doenças da Infância", os autores ressaltam que "toda supressão de uma febre ou de uma inflamação inclina a balança a favor de uma doença situada no lado esclerótico", inferindo, desta forma, "que pessoas que não atravessaram as doenças da infância apresentam maior tendência para o câncer". No capítulo "Inflamação e Esclerose", citam levantamentos realizados na Alemanha com pacientes cancerosos que evidenciaram, na anamnese retrospectiva, baixo índice de

inflamações: "Em casos de nítida 'diátese inflamatória', era rara a ocorrência de uma afecção cancerosa.[...] a constituição, através das doenças infecciosas, sofre uma transformação que reduz consideravelmente a disposição ao carcinoma".

Realizando um levantamento sobre o polêmico tema das vacinações no meio homeopático, Brito e Spozatti (9) discorrem sobre os principais aspectos que envolvem esta questão. Argumentam contrariamente aos pontos "negativos" da vacinação, dizendo que "não há na literatura homeopática trabalhos com consistência científica que respaldem estes pontos negativos colocados por alguns autores", a saber: 1) As vacinas induzem manifestações alérgicas de repetição nas vias aéreas e pele como rinites, sinusites, bronquites, dermatites e outras; 2) As vacinas podem induzir depressão do sistema imunológico; 3) As vacinas alteram a vitalidade da criança desencadeando quadros mórbidos após a vacinação; 4) Vacinas como BCG e Sarampo só tem indicação para crianças desnutridas, não havendo a necessidade de vacinar crianças saudáveis; 5) Os efeitos adversos das vacinas são graves e seria melhor a criança ter a doença e ser tratada homeopaticamente. De forma análoga, alertam para a falta de investigação científica na "utilização de nosódios como agentes imunoprofiláticos" e na "utilização de medicamentos homeopáticos ou vacinas dinamizadas como medida preventiva e/ou terapêutica de efeitos adversos às vacinas convencionais". Frisando a posição oficial da Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB), que adota as orientações do Programa Nacional de Imunizações, os autores estimulam os pesquisadores homeopatas a buscarem a comprovação científica das observações empíricas citadas pelos médicos homeopatas de todas as épocas.

II.2. Hipótese da Patologia Experimental: imunidade x alergia.

Neste tópico, buscaremos fundamentar nas deduções da Patologia Experimental descrita por Walter Edgard Maffei, que ocupou, dentre outros, o cargo de Professor Livre-Docente de Patologia Geral e Especial da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, algumas das citações anteriores.

No capítulo "Os mecanismos defensivos humorais do organismo", de sua obra *Os Fundamentos da Medicina* (10), Maffei define **moléstia** como "o conjunto das alterações

funcionais e orgânicas, de caráter evolutivo, que se manifestam em um indivíduo atingido por um agente exterior, **contra o qual o seu organismo reage**", demonstrando que existe uma forma peculiar de cada organismo reagir aos agentes agressores e que qualquer sintoma manifesto é fruto da exteriorização destas respostas defensivas. Dividindo os mecanismos defensivos segundo suas naturezas celular ou humoral, ressalta a imunidade humoral ou adquirida, ativa ou passiva, fruto da ação dos anticorpos produzidos pelo S.R.E. segundo a sensibilização antigênica, o genótipo, a idade e o estado de nutrição.

Quando este processo de **imunidade** falha, ocorre o fenômeno da **alergia**, fruto da interação antígeno-anticorpo nos tecidos, resultando em manifestações variáveis de um caso a outro, conseqüentes à modificação ou alteração da reação do organismo: **esta reação modificada ou alterada** constitui a **alergia** (*allos* = outra + *ergon* = força, energia). Conceito introduzido na Patologia em 1905 por Clemens von Pirquet (11), "a alergia representa toda a Medicina, pois qualquer moléstia ou um simples sintoma representa uma reação alterada do organismo".

A **alergia** resulta do **choque antígeno-anticorpo específico que se processa nos tecidos**, manifestando sintomas característicos e um quadro anatomoclínico.

A **imunidade** consiste no **choque antígeno-anticorpo específico que se processa nos humores**, permanecendo os tecidos alheios ao fenômeno, sem apresentar sintomas ou alterações anatomopatológicas.

Por serem fenômenos opostos, o equilíbrio entre eles é responsável pelo "estado de saúde": quando predomina a alergia, a imunidade é baixa e, inversamente, quando a imunidade prepondera a alergia é baixa. O surgimento de sintomas denota predomínio do processo alérgico, localizando o choque antígeno-anticorpo nos tecidos, desestabilizando o equilíbrio instável da saúde.

"Esses mecanismos defensivos são realizados pelo mesênquima que, no Homem e nos Vertebrados em geral, após o nascimento é representado pelo S.R.E. presente no tecido conjuntivo espalhado por todos os órgãos; esse sistema realiza o seu papel defensivo devido às suas funções metabólicas já referidas, por meio das quais os microhistiócitos que o constituem multiplicam-se e diferenciam-se como acontece na reação inflamatória e, além disso, produz os anticorpos dos quais dependem os fenômenos de imunidade e de

alergia. Por conseguinte, o S.R.E. realiza a defesa de cada órgão em particular e do organismo em geral, não só do ponto de vista morfológico, como também fisiológico".

Apesar das diversas reações alteradas do organismo serem denominados indistintamente pelo termo genérico alergia (ou patergia), Maffei classifica-as, didaticamente, segundo a intensidade do processo, a duração do fenômeno, a dose sensibilizante e a causa desencadeante: hiperergia, hipoergia, anergia, paralergia e metalergia.

"A **hiperergia** é uma reação intensa, violenta, indicando a luta máxima dos anticorpos contra o antígeno, com o fim de destruí-lo e localizá-lo em determinado território". Corresponde aos fenômenos de Koch e de Arthus da fisiopatologia experimental, com um processo inflamatório violento, intensa congestão, edema e posterior necrose. Quando consegue dominar completamente o antígeno, caminha para a anergia positiva (imunidade), restabelecendo a cura da moléstia.

"A **hipoergia** é uma reação mais atenuada, não só nas suas manifestações clínicas, como também anatomopatológicas, como é, por exemplo, uma inflamação crônica banal". Quando muito atenuada pode se tornar nula, progredindo para a anergia negativa e a morte.

"A **anergia** é a falta de reação do organismo, isto é, a falta de produção de anticorpos, podendo ser **positiva** ou **negativa**". Na anergia positiva ocorre a resolução ou cura da moléstia, após uma reação hiperérgica inicial em que os anticorpos neutralizam os antígenos teciduais, desaparecendo a alergia tissular e preponderando a imunidade humoral (ex.: pneumonia lobar). Pelo contrário, na anergia negativa "o organismo já não produz mais anticorpos por ter esgotado a sua capacidade de reagir e, portanto, de se defender; não há mais alergia nem imunidade, índice de piora e de morte" (ex.: tuberculose crônica). Na anergia interrompe-se a produção de anticorpos, não ocorrendo o choque antígeno-anticorpo nos tecidos, caracterizando-se a falta de reação modificada e a ausência de sintomas.

Na anergia positiva, quando o processo tende para a cura "apresenta uma fase de piora clínica e isto indica o máximo da alergia, à qual se segue a fase de imunidade representada pela convalescença e cura"; esta piora inicial dos sintomas corresponde à "agravação homeopática" provocada pelo medicamento homeopático apropriado, que desperta a reação secundária e curativa do organismo. Inversamente, na anergia negativa,

"quando o doente tende para a morte, há uma fase de melhora rápida, na qual desaparecem os sintomas que o molestavam, para logo entrar em agonia"; popularmente, esta fase é denominada por "despedida da saúde".

Portanto, "o estado de saúde aparente em que vivemos é determinado pela anergia positiva e, por isso, não há manifestações clínicas (reação normérgica, forma subclínica), isto é, representa um equilíbrio entre a imunidade e a alergia; este equilíbrio, porém, é instável, rompendo-se sempre na direção da alergia. Por conseguinte, **os sintomas de qualquer doença ou moléstia só aparecem quando se manifesta a alergia**".

Citando a tuberculose, Maffei exemplifica a alternância das fases reacionais do organismo (hiperérgica, hipoérgica e anérgica) nas diferentes manifestações clínicas e anatomopatológicas desta moléstia. Desta forma, na maioria das pessoas suscetíveis, ocorre uma resposta inicial intensa e violenta (reação hiperérgica), na forma de uma reação de hipersensibilidade às tuberculinas (pneumonite), que interrompe a multiplicação dos bacilos intracelulares nos focos primários, com o isolamento posterior da lesão por um tecido fibroso (tubérculo ou granuloma); numa minoria, quando este processo de bloqueio não ocorre (reação hipoérgica), os bacilos tuberculosos podem se disseminar, provocando inúmeros focos de fibrose no pulmão acometido (tuberculose pulmonar); finalmente, na falta de reação do organismo (anergia negativa), ocorre a disseminação generalizada do bacilo pelos pulmões, gânglios linfáticos e demais órgãos (tuberculose miliar).

A **paralergia** corresponderia ao **choque antígeno-anticorpo inespecífico**, que segundo Maffei é "o mecanismo defensivo mais importante da Patologia humana, pois nesta não existe a alergia propriamente dita". Esta sensibilização inespecífica do ser humano se inicia na vida intra-uterina, passando por "todas as infecções próprias da infância, desde as banais infecções da garganta até as moléstias eruptivas e outras, assim como as vacinas antivariólica, contra a coqueluche, etc.. Todas essas infecções e vacinações determinam a formação de anticorpos que permanecem no organismo; portanto, **o Homem é geralmente sensibilizado inespecificamente**. Durante a vida, então, um antígeno qualquer que penetre ou seja introduzido em nosso organismo, por qualquer via, entrando em choque com os anticorpos de outras origens nele existentes, dá lugar a manifestações mais ou menos graves conforme o caso ou, então, faz desaparecer as manifestações

presentes". Desta forma, "a parálgia nos faz compreender a grande variabilidade dos quadros clínicos de cada moléstia de um indivíduo a outro, bem como a sua evolução". Resultados falsos-positivos ou falsos-negativos de reações sorológicas usadas em Medicina (Wassermann, Widal, Machado-Guerreiro, etc.), baseadas em antígeno e anticorpo, encontram no fenômeno da parálgia a sua explicação.

O termo **metalergia** é empregado por Maffei "para indicar as reações alteradas determinadas pela ação de substâncias químicas introduzidas, ou aplicadas, ou formadas no próprio organismo, as quais combinando-se com as proteínas orgânicas formam os **haptenos** (*haptein* = agarrar), também chamados **meio-antígenos**; estes, entrando em choque com os anticorpos já existentes, dão lugar aos mais variados resultados de um caso a outro.[...] Por conseguinte, as reações alteradas maléficas ou benéficas determinadas pelos medicamentos, as primeiras designadas em Medicina como idiossincrasia ou intolerância, são também de natureza alérgica e, mais propriamente metalérgica". "Em certos casos, o organismo especificamente sensibilizado responde a ulteriores exposições de tipos diferentes com reações alérgicas específicas, reproduzindo o mesmo quadro clínico provocado pelo primeiro agente": uma pessoa que tenha tido uma dermatite sazonal pode apresentá-la novamente pela ação de um agente químico qualquer (ex: desinfetante, fenol, etc.).

Na parálgia, explicamos a enorme variabilidade de manifestações sintomáticas de uma mesma moléstia nos diversos indivíduos, da qual resultou a "**lei de Lewandowsky**": "toda vez que a reação do organismo destrói o antígeno, a reação inflamatória é intensa ou específica; toda vez que o antígeno está livre nos tecidos, a reação é inespecífica ou mesmo inexistente".

Relaciona as variações idiossincrásicas da individualidade humana à **parálgia** e à **metalergia**, que produzem quadros clínicos e anatômicos distintos em portadores de uma mesma doença: "**a fisiopatologia das doenças, que constitui a sintomatologia clínica, depende exclusivamente do modo do organismo reagir e não da causa que a determinou, nem tampouco da lesão anatomopatológica**"; o mesmo se verifica em relação à ação dos medicamentos. Esse modo de reagir do organismo resulta da interação dos caracteres do genótipo, representados pela sua constituição geral e parcial, predisposição ou refratariedade e o metabolismo, os quais, por sua vez, realizam a

homeostasia; esses caracteres representam o **terreno biológico**, que varia de um indivíduo a outro e até no mesmo indivíduo, conforme a idade, o sexo, o estado de nutrição e a época do ano".

De acordo à concepção homeopática, Maffei reitera que **"é o indivíduo que faz a sua doença, assim como é também o próprio indivíduo que a cura, ou a torna crônica ou, então, determina a morte.** Em outras palavras: não existe doença benigna, nem maligna, mas apenas terreno bom e terreno mau".

A predisposição de cada organismo adoecer (idiossincrasia, terreno biológico) estaria relacionada ao **órgão sensível** ou **órgão de choque**, "que responde ao choque antígeno-anticorpo, isto é, o órgão que manifesta o quadro clínico e anatomopatológico da moléstia. Quando é possível o exame anatomopatológico, verifica-se então que se trata de um órgão embriologicamente alterado ou retardado na sua evolução, isto é, uma alteração constitucional parcial[...]. Órgão sensível é, pois, o órgão mioprágico ou abiotrófico, isto é, o *locus minoris resistentiae* dos médicos antigos[...]".

A observação de Hahnemann de que duas moléstias dessemelhantes não podem coabitar o mesmo organismo ao mesmo tempo é explicada por Maffei através do **bloqueio do S.R.E.:** "[...] um indivíduo com uma moléstia não tem possibilidade de adquirir outra concomitantemente, porque a primeira já determina o bloqueio do seu S.R.E.; por isso, em qualquer caso, todos os sintomas e sinais verificados devem ser relacionados à mesma entidade, pois ninguém poderá ter duas moléstias ao mesmo tempo. Reciprocamente, se o indivíduo estiver com uma moléstia e conseguir adquirir outra ao mesmo tempo, ele se curará da primeira; assim, por exemplo, um doente de paralisia geral é tratado por meio da inoculação da malária; se esta pegar, ele se curará da paralisia geral".

Neste exemplo, pelo bloqueio do S.R.E. e conseqüente deslocamento do órgão de choque, Maffei explica a cura de uma doença crônica através da manifestação de uma doença infecciosa aguda.

"O mesmo acontece com a ação dos medicamentos; todo e qualquer medicamento age por meio do mecanismo alérgico e, por isso, os seus efeitos variam de um indivíduo a outro e até no mesmo indivíduo, conforme o estado de bloqueio do seu S.R.E., de modo que o mesmo medicamento aplicado na mesma moléstia, dá bons resultados em um caso, medíocres ou nulos em outro e em um terceiro pode até determinar um desastre".

Portanto, na alergia estão representadas as patogenesias de todas as manifestações mórbidas, permitindo, através dela, que se compreendam os sintomas e o modo de evolução das moléstias em cada individualidade, assim como a ação das diversas terapêuticas.

No capítulo posterior da mesma obra, "A inflamação alérgico-hiperérgica", Maffei relaciona este tipo de alergia à fase inicial das collagenoses, grupo de doenças crônicas fundamentais no universo das patologias humanas. Conceito introduzido em meados do século passado (12), a **inflamação alérgico-hiperérgica** corresponde a uma "reação inflamatória de grande intensidade que se segue à ação de uma segunda dose de um mesmo alergênio ou antígeno". Apresenta, como processo fundamental e progressivo, as seguintes alterações morfológicas do tecido conjuntivo (S.R.E.): **1) edema; 2) mucoidose; 3) necrose fibrinóide; 4) fibrose; 5) elastose**. A **eosinofilia** é característica do processo alérgico-hiperérgico, que pode ser representado experimentalmente pelo fenômeno de Arthus. Como exemplos deste tipo de hiperergia, temos as úlceras gástrica e duodenal, a síndrome de Löffler, a apendicite alérgica e a colite ulcerativa grave.

O termo **collagenoses** (doenças do tecido conjuntivo), foi introduzido na Patologia (13) para denominar o conjunto das manifestações clínicas e anatomopatológicas de um grupo de doenças, que se caracterizam histopatologicamente por uma inflamação alérgico-hiperérgica do tecido conjuntivo (histionas - histionoses) de vários órgãos, simultânea ou concomitantemente. Como exemplo de collagenoses, cita o reumatismo poliarticular agudo ou febre reumática, a artrite reumatóide, o lupus eritematoso sistêmico, a periartrite nodosa, a esclerodermia e a dermatomiosite.

Ao abordar estas síndromes, Maffei reitera algumas observações sobre a relação intrínseca entre doenças agudas (forma hiperérgica) e doenças crônicas (forma hipoérgica).

No caso da **febre reumática**, enquanto as manifestações clínicas se restringem à inflamação aguda típica das articulações, "o estado geral não é alterado, nem tampouco há perturbações psíquicas", assim como "quanto mais grave foi o surto inicial articular, tanto menos provável será o comprometimento cardíaco (e de outras vísceras) porque isso está indicando que o órgão de choque foi a articulação e, portanto, as vísceras são poupadas[...]". Desta forma, teríamos na manifestação articular e aguda da febre

reumática (forma hiperérgica) um fator de proteção para uma manifestação cardíaca e crônica futura (forma hipoérgica).

Ao estudar a **artrite reumatóide**, embasando suas observações no fato de que "as moléstias variam no seu aspecto clínico e anatomopatológico conforme a reação do organismo, isto é, conforme o seu estado alérgico ou imunitário", deduz que "a artrite reumatóide constitui a forma hipoérgica da febre reumática e daí a sua evolução tórpida, o que é atestado pelas formas agudas cujo quadro é semelhante ao da febre reumática e depois adquire os caracteres da artrite reumatóide, isto é, de hiperérgica passa a hipoérgica". Assim sendo a forma hiperérgica (febre reumática) pode evoluir para a forma hipoérgica (artrite reumatóide), conforme a suscetibilidade alérgica do indivíduo.

Quadros benignos de **lúpus eritematoso sistêmico**, que apresentam como alterações comuns os distúrbios na pele, nas mucosas e nas articulações, podem evoluir dramaticamente para formas mais graves (comprometendo rins, coração e pulmões), após o tratamento supressivo das manifestações iniciais com corticoterapia, segundo o relato de especialistas (14). Maffei relata que "a reação do organismo a certas drogas medicamentosas tem provocado o aparecimento do fenômeno L.E., como a dilantina usada no tratamento da epilepsia, a hidrazina e a penicilina", tratando-se de "manifestações alérgicas provocadas por essas drogas (metalergia), cujos aspectos clínicos são idênticos ao lúpus eritematoso"; atribui o aumento dos casos na atualidade à melhoria dos métodos diagnósticos e "ao hábito generalizado dos banhos de Sol e ao uso indiscriminado de sulfamidas e antibióticos", que agiriam como fatores desencadeantes do desequilíbrio entre a imunidade e a alergia. O mesmo foi observado por Maffei em relação à **periarterite nodosa**.

Resumindo, as collagenoses (histionoses) apresentariam como quadro histopatológico característico o "comprometimento eletivo do tecido conjuntivo e, particularmente da histiona (unidade histo-funcional do tecido conjuntivo), cujo resultado final é a fibrose com a hialinização". Maffei critica a inclusão de outras doenças neste grupo (síndrome de Marfan, lipodistrofia intestinal, amiloidose, sarcoidose, etc.) que se relacionam ao tecido conjuntivo mas que não apresentam o quadro histopatológico descrito, "cuja patogenia é representada pela alergia".

Nas referidas alterações da histiona encontramos a relação direta entre "alergia" e "reticuloendoteliose crônica", citada e estudada pelos homeopatas franceses: "edema, mucoidose, necrose fibrinóide, fibrose, elastose".

Maffei conclui que as collagenoses "não se tratam de moléstias bem definidas clínica e anatomopatologicamente e, por isso, pode-se verificar a associação de duas ou mais, o que se compreende facilmente pelo fato de serem moléstias alérgicas e, portanto, o comprometimento ou não de cada órgão dependerá de ser ele sensível ou não".

II.3. Hipótese Imunológica - Hipótese Higiênica: Th1 x Th2.

II.3.1. Fisiopatologia dos processos alérgicos crônicos

As doenças alérgicas crônicas apresentam resposta inflamatória bifásica, com uma fase imediata e outra tardia. A resposta inflamatória imediata ocorre em pacientes com predisposição genética (atópicos) previamente sensibilizados, sendo mediada por anticorpos da classe IgE. Ao entrar em contato com a IgE localizada na superfície dos mastócitos e dos basófilos, os alérgenos desencadeiam a degranulação destas células, liberando os mediadores químicos intracelulares que são responsáveis pelas alterações fisiopatológicas e pelos sintomas imediatos da alergia. Posteriormente, na fase tardia, ocorre um processo inflamatório secundário (crônico) nos órgãos afetados, com a migração de eosinófilos, basófilos e linfócitos. **A patogenesia da resposta alérgica está intimamente relacionada à ativação preferencial de subpopulações específicas de linfócitos T *helper* denominados Th2 (em detrimento das subpopulações Th1),** com a capacidade de produzir predominantemente as interleucinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, que ativam os mastócitos, os basófilos e as demais células inflamatórias, produzindo as respostas imediata e tardia do processo alérgico (15-17). Subpopulações de linfócitos T *helper* Th1 estão relacionados com a resposta imune celular aguda, através da produção de IL-2, IFN- γ e TNF- β .

Após este breve preâmbulo sobre a fisiopatologia dos processos alérgicos crônicos, iremos discorrer sobre uma série de evidências científicas modernas que indicam o predomínio de doenças alérgicas crônicas (padrão de resposta linfocítica Th2) quando

doenças inflamatórias agudas (padrão de resposta linfocítica Th1) foram suprimidas ou tratadas inadequadamente na infância, ou seja, quando não desenvolveram o seu curso natural.

II.3.2. Hipótese Higiênica (Hygiene Hypothesis)

A **hipótese higiênica**, formulada em 1989 por Strachan (18), busca explicar o fato observado empiricamente de que indivíduos portadores de doenças agudas em fases precoces da vida, mesmo apresentando predisposição genética para desenvolver atopias e outras doenças crônicas, conseguem isentar-se da manifestação futura das mesmas. Por outro lado, a supressão da manifestação natural de infecções agudas próprias da infância, através do uso indiscriminado de antibióticos ou vacinas, pode favorecer o surgimento dos quadros atópicos e crônicos em idades posteriores.

Tema polêmico no meio acadêmico e científico, foi alvo de inúmeras discussões e trabalhos de revisões nos últimos anos (19-32), com uma série de ensaios clínicos sendo realizados paralelamente.

A hipótese higiênica ressalta que fatores ambientais e sócio-econômicos, associados à melhoria dos procedimentos diagnósticos e à mudança de fatores genéticos, explicam o aumento na incidência de asma e doenças atópicas nas últimas décadas, em sociedades ocidentais desenvolvidas. A teoria mais plausível para o fato é de que o estilo de vida ocidental (melhores condições de higiene e moradia, família menor, vacinações e o uso de antibióticos), predispondo à **redução de doenças infecciosas na infância**, principalmente aquelas que estimulam a produção de linfócitos Th1, antagônicos à diferenciação das subpopulações de linfócitos Th2 (resposta dominante na vida fetal e no recém-nascido), podem favorecer o aumento de quadros alérgicos futuros.

Estudos recentes mostraram evidência adicional de que infecções naturais como resfriados, herpes simples, tuberculose, hepatite A e sarampo, manifestas na infância, podem prevenir o desenvolvimento de doenças atópicas em fases posteriores da vida, em indivíduos com predisposição genética às mesmas. A simples exposição a patógenos microbianos na infância, mesmo na ausência de infecção, mostrou ser suficiente para conferir proteção contra as doenças alérgicas (33,34).

Em contrapartida, não se observou o mesmo efeito quando as crianças receberam as **vacinas** destas mesmas enfermidades (35,36), demonstrando que a exposição a patógenos e as infecções naturais apresentam intensidade suficiente para alterar o padrão linfocítico e diminuir a suscetibilidade alérgica mórbida.

Apesar de não se ter certeza de quais infecções na infância possam ter um papel imunomodulador futuro, microorganismos intracelulares e vírus, que desencadeiam uma resposta imune celular vigorosa (resposta Th1), são os mais prováveis. A microflora intestinal normal, afetando a imunidade sistêmica pelo tecido linfóide do intestino, tem mostrado papel importante na inibição de respostas Th2 a alergênicos inalados, sugerindo que o uso indiscriminado de antibióticos na pediatria das últimas décadas interfere neste equilíbrio imunológico (37).

Os possíveis mecanismos envolvidos na imunomodulação infecção-induzida relacionam-se às duas subpopulações de linfócitos T *helper*, Th1 e Th2, que se autoregulam por inibição recíproca. Células Th1, produtoras de IFN- γ , IL-2 e TNF- β , evocam a resposta imune celular e a inflamação dependente de fagócitos, além de inibirem a resposta Th2. Células Th2, produtoras de GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, evocam intensas respostas humorais (incluindo aquelas da classe IgE) e eosinofilia, mas inibem as importantes funções das células fagocíticas. Fatores genéticos e ambientais atuam na polarização das subpopulações Th1/Th2. (38-46)

O predomínio de respostas Th1 relaciona-se à patogênese de distúrbios autoimunes de órgãos específicos, como esclerose múltipla, artrite reumatóide, doença de Crohn, sarcoidose, rejeição aguda de rins e alguns abortos recorrentes inexplicáveis. Em contraste, respostas alérgicas-específicas Th2 são responsáveis por manifestações alérgicas (produção de IgE; recrutamento ou ativação de mastócitos, basófilos e eosinófilos; hipersecreção de muco; fibrose subepitelial; e remodelação tissular) em indivíduos geneticamente suscetíveis. Entretanto, o predomínio de resposta Th2 também desempenha um papel patogênico na esclerose sistêmica progressiva, na alveolite fibrótica criptogênica e favorece uma evolução mais rápida da AIDS. (47-51)

Apesar do mecanismo ser bastante complexo, como afirmam alguns críticos da hipótese higiênica, a ausência ou a presença de infecções sistêmicas na infância determinam a expressão fenotípica dos linfócitos T dominantes em fases posteriores da vida. Infecções

repetidas (provavelmente pelos antígenos do DNA bacteriano e do RNA viral) podem selecionar subpopulações de linfócitos Th1, em detrimento das subpopulações Th2, impedindo que o desenvolvimento da sensibilização alérgica se manifeste em crianças geneticamente predispostas. IL-12 é apontada como um dos principais mediadores envolvidos no processo de supressão do padrão Th2, promovendo a diferenciação de linfócitos Th1 (enquanto a IL-4 e a IL-10, inibindo o padrão Th1, predispõe à diferenciação Th2) e os patógenos intracelulares, induzindo uma resposta macrofágica vigorosa, ativam a produção desta citocina, iniciando uma resposta imune favorável. Juntamente com as células NK, os linfócitos Th1 produzem IFN- γ , criando um ambiente em que os antígenos específicos induzem uma ampla diferenciação das células T de memória CD4⁺ (Th0) em Th1, com subsequente produção elevada de IFN- γ . Em crianças com suscetibilidade à atopia, encontram-se níveis baixos de IFN- γ , indicando uma resposta Th1 deprimida e um predomínio da resposta Th2. Daí surge a hipótese de que se a produção de IL-12 através dos macrófagos e das células dendríticas não ocorrer durante as primeiras infecções sistêmicas da infância, ocorrerá predominância da subpopulação Th2 em crianças geneticamente predispostas, com difícil reversão do balanço Th1/Th2 em fases tardias (52-54).

Embora o período crítico para a reversão do desequilíbrio Th1/Th2 seja desconhecido, acredita-se que até a maturação do sistema imune (5-7 anos de idade), principalmente nos dois primeiros anos de vida, as infecções sistêmicas podem desempenhar papel fundamental no processo. Estudos recentes, aplicando o teste de sensibilização cutânea para alérgenos comuns, sugerem uma idade média de 5 anos para que as crianças sejam classificadas em atópicas e não-atópicas, mostrando uma indiferenciação do padrão Th0 nas crianças com teste positivo (atópicas) e uma resposta INF- γ , com ausência de citocinas padrão Th2, nas crianças com teste negativo (não-atópicas).

Apesar da maioria dos estudos enfatizarem a importância dos primeiros anos de vida na programação e memória da modulação dos linfócitos T, algumas pesquisas mostram mudanças no padrão Th1/Th2 em imigrantes europeus adultos, geneticamente suscetíveis à atopia, após aumento da exposição a doenças infecciosas (55,56).

Num artigo de revisão sobre o efeito das diversas terapêuticas na reversão do padrão Th2 das doenças alérgicas, Campbell e colaboradores (57) compararam o efeito das drogas

clássicas com a imunoterapia convencional. Enquanto as primeiras (anti-histamínicos, corticosteróides, beta-adrenérgicos agonistas, cromoglicato de sódio, metilxantinas, etc.) não promoveram alteração satisfatória no padrão da resposta imunológica atópica ($\uparrow$ IgE alérgeno-específica; $\downarrow$ IgG alérgeno-específicas, $\downarrow$ IgG₄; $\uparrow$ PGE₂, $\downarrow$ AMPc; $\uparrow$ IL-4 alérgeno-específica, $\uparrow$ IL-5, $\uparrow$ IL-13; $\downarrow$ IFN- γ e $\downarrow$ TGF- β ; $\uparrow$ proliferação de células T alérgeno-específicas), chegando mesmo a prejudicá-la a longo prazo, a imunoterapia convencional mostrou alterações na reversão da predominância atópica (padrão Th2), após vários meses de tratamento, mantendo o perfil por alguns anos: $\downarrow$ reação cutânea imediata; $\downarrow$ IgE alérgeno-específica (resposta Th2 $\Rightarrow$ Th1); $\uparrow$ IgG alérgeno-específica, $\uparrow$ IgG₄; $\downarrow$ IL-4 alérgeno-específica; $\downarrow$ IL-5; $\uparrow$ IFN- γ ; $\uparrow$ TGF- β ; $\downarrow$ proliferação de células T alérgeno-específicas. Outras revisões reiteram estes resultados (58).

Assim sendo, uma terapêutica que estimula a resposta curativa do organismo pelo princípio da identidade (*aequalia aequalibus curentur*), aproximando-se do mecanismo de ação do princípio da similitude homeopática (*similia similibus curentur*), demonstrou atuar em níveis mais profundos do que as terapêuticas que, utilizando o princípio dos contrários (*contraria contrarius curentur*), não podem restaurar a reação anormal do S.R.E..

Para ilustrar a hipótese higiênica, que fundamenta a observação clínica homeopática secular de que o impedimento da manifestação de doenças agudas na infância pode induzir o surgimento de doenças crônicas futuras, iremos citar alguns ensaios clínicos realizados nesta área.

II.3.3. Fundamentação clínica da hipótese higiênica

Introdutoriamente ao estudo propriamente dito, Settipane (59) discorre sobre a hipótese higiênica, que ajuda a explicar a epidemiologia aumentada de atopia, especialmente asma e febre do feno, nas civilizações ocidentais e desenvolvidas. Esta hipótese depende de duas vias imunológicas principais, a via Th1 e a via Th2, que são mutuamente inibitórias, com a via Th2 sendo a dominante na vida fetal e no recém-nascido. O Th1 conduz a uma resposta hipersensível celular atrasada, enquanto a via Th2 conduz ao aumento de IgE, eosinofilia, atopia e hiperresponsividade das vias aéreas. Ressalta que o crescente aumento de vacinas para imunização contra microorganismos viróticos e bacterianos,

juntamente com a melhora dos procedimentos higiênicos de saúde pública, introduzem um viés a favor da inibição da via Th1, permitindo o predomínio da via Th2, onde preponderam as respostas alérgicas. Tenta correlatar esta hipótese num estudo longitudinal realizado com os estudantes universitários da Brown University, demonstrando que a sensibilização aos alérgenos (reações positivas ao teste cutâneo para pólen) conduzia a um aumento do fator de risco para o desenvolvimento de asma. A maioria dos pacientes asmáticos apresentaram teste cutâneo para alergia positivos. Além disso, estudantes nascidos em meses com altas concentrações atmosféricas de pólen de erva-de-santiago tiveram um risco aumentado para manifestarem sensibilização à mesma e desenvolverem, posteriormente, febre do feno, que pode conduzir à asma. Há uma associação forte de asma com febre do feno (uma clássica doença IgE), onde os pacientes portadores de febre do feno apresentam um risco três vezes maior do que os controles para desenvolverem asma. Os autores concluíram que para se expressar o fenótipo de asma alérgica, são necessários vários fatores: IgE elevada, eosinofilia, hiperresponsividade das vias aéreas, exposição aos alérgenos e predominância da via Th2 de reações imunológicas.

Num estudo epidemiológico retrospectivo (1975-84), Farooqi e colaboradores (60) investigaram a relação entre infecções infantis, imunizações e subseqüentes doenças atópicas num grupo de 1934 indivíduos. Os prontuários foram revistos, anotando-se todos os diagnósticos de infecções e seus tratamentos, as imunizações e os diagnósticos de asma, febre do feno e eczema; atopia materna e outras variáveis também foram documentadas. A análise de regressão logística identificou três preditores estatisticamente significativos para subseqüentes doenças atópicas: atopia materna (OR = 1.97, 95% CI 1.46-2.66, $P < 0.0001$), imunização com vacina celular para *Bordetella pertussis* (OR = 1.76, 95% CI 1.39-2.23, $P < 0.0001$) e tratamento com antibióticos orais nos primeiros dois anos de vida (OR = 2.07, 95% CI 1.64-2.60, $P < 0.0001$). Não se observou associação significativa com tabagismo materno, aleitamento artificial ou classe social.

Num estudo de coorte longitudinal, Illi e colaboradores (61) investigaram a associação entre infecções na primeira infância e o desenvolvimento subseqüente de asma ou sintomas asmáticos, através de questionários aplicados em cinco hospitais infantis, em cinco cidades alemãs, num total de 1314 crianças nascidas em 1990, acompanhadas até a

idade de 7 anos. Juntamente com a história pregressa de infecções, avaliaram a incidência de sintomas asmáticos, a sensibilização atópica através da determinação da concentração de IgE aos vários alérgenos e a hiperreatividade brônquica pela histamina brônquica. Comparando crianças que apresentaram ≤ 1 episódio de resfriado (infecções do trato respiratório superior) antes de 1 ano de vida, com ≥ 2 episódios, estas últimas foram menos propensas ao diagnóstico médico de asma (OR = 0.52, 95% CI 0.29-0.92) ou à manifestação de respiração asmática (OR = 0.60, 95% CI 0.38-0.94) até os 7 anos de idade, e menos propensas à atopia antes dos 5 anos de idade. Similarmente, a presença de ≥ 1 infecção herpética nos primeiros 3 anos de idade, foi inversamente proporcional com asma na idade de 7 anos (OR = 0.48, 95% CI 0.26-0.89). Infecções repetidas do trato respiratório inferior nos primeiros 3 anos de idade, mostraram uma associação positiva com respiração asmática na idade de 7 anos [OR = 3.37, 95% CI 1.92-5.92), para ≥ 4 infecções vs ≤ 3 infecções). Os autores concluíram que infecções virais repetidas na infância, excluindo as do trato respiratório inferior, podem reduzir o risco do desenvolvimento de asma na idade escolar.

Partindo do pressuposto de que o uso abusivo de antibióticos na infância, impedindo a manifestação de infecções agudas, podem estar contribuindo à crescente prevalência de asma e alergia em países desenvolvidos, Droste e colaboradores (62) investigaram, em questionários retrospectivos de 1206 crianças com idade entre 7-8 anos, a associação entre o uso de antibióticos no primeiro ano de vida e o subsequente desenvolvimento de asma e distúrbios alérgicos. O uso de antibióticos durante o primeiro ano de vida era significativamente associado com asma (OR = 1.7, 95% CI 1.0-3.1), febre do feno (OR = 2.3, 95% CI 1.3-3.8) e eczema (OR = 1.3, 95% CI 1.0-1.8). Nenhuma relação significativa foi achada com a positividade da reação cutânea (OR = 1.1, 95% CI 0.7-1.7). Após a estratificação para a presença de febre do feno parenteral, as crianças sem febre do feno parenteral não mostraram qualquer associação significativa entre o uso de antibióticos e asma ou alergia, enquanto nas crianças com febre do feno parenteral o uso de antibióticos mostrou significativa relação com asma (OR = 2.3, 95% CI 1.1-5.1), febre do feno (OR = 2.8, 95% CI 1.5-5.1) e eczema (OR = 1.6, 95% CI 1.0-2.6), e de significação estatística incerta com positividade de reação cutânea (OR = 1.6, 95% CI 0.9-3.0). Os autores concluíram que o uso precoce de antibióticos na infância está associado a um risco

aumentado de desenvolvimento de asma e desordens alérgicas em crianças predispostas à resposta imune atópica. Estes resultados apoiam a hipótese higiênica.

Num estudo imunoepidemiológico clínico realizado no Gabão, Van den Biggelaar e colaboradores (63) determinaram a relação entre infecções por vermes e a incidência de doenças atópicas em 520 crianças em idade escolar (5-14 anos). Nas crianças com *Schistosoma haematobium* na urina, estavam aumentadas as concentrações das citocinas IL-5, IL-10 e IL-13, em relação às crianças sem eschistossomíase urinária. Um aumento da concentração de IgE em resposta ao antígeno parasitário, foi relacionado positivamente à ocorrência de reações atópicas. Em contraste, observou-se uma correlação negativa entre a produção de IL-10, reativa ao extrato de lombriga, e reações alérgicas. Os investigadores concluem que o efeito antiinflamatório geral da IL-10 liberada secundariamente à infestação do parasita é a base para que crianças com parasitas intestinais não exibam reações atópicas, apesar da tendência das parasitoses evocarem uma resposta Th2. Este artigo reforça a idéia de que a incidência aumentada de quadros alérgicos em crianças de países desenvolvidos pode ser o resultado de uma ausência de infecções intestinais na infância, pela manutenção de um ambiente estéril ou pelo emprego excessivo de antibióticos que destroem a microflora intestinal.

Num estudo retrospectivo de casos-controle, Matricardi e colaboradores (64) investigaram se marcadores de exposição para patógenos alimentares e orofecais comparados a vírus de vias aéreas estão associados com atopia e alergias respiratórias. Avaliaram 240 casos atópicos comparativamente a 240 casos-controle não-atópicos, numa população de 1659 cadetes da escola da força aérea italiana (Caserta) com idade entre 17-24 anos. Foram realizadas a sorologia para *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori*, vírus da hepatite A, sarampo, caxumba, rubéola, varicela, citomegalovírus e vírus do herpes simples tipo 1; teste de sensibilização da pele e titulação de anticorpos IgE para os mais relevantes alérgenos de vias aéreas; medida da concentração total de IgE; e diagnóstico de asma ou rinite alérgica. Comparados aos controles, observou-se uma pequena prevalência de *T. gondii* (26% vs 18%, $P = 0,027$), vírus da hepatite A (30% vs 16%, $P = 0,004$) e *H. pylori* (18% vs 15%, $P = 0,325$) nos participantes atópicos. Considerando as devidas proporções, verificou-se decréscimo da atopia nos indivíduos com um gradiente de exposição cumulativa a *H. pylori*, *T. gondii* e vírus da hepatite A,

mas não com a exposição cumulativa às outras viroses. A concentração total de IgE não se mostrou associada independentemente à nenhuma infecção. Nos indivíduos expostos a pelo menos duas infecções orofecais ou alimentares (*H. pylori*, *T. gondii*, vírus da hepatite A), a asma alérgica foi rara (1/245, 0,4%) e a rinite alérgica foi infrequente (16/245, 7%). Os autores concluíram que alergias respiratórias são menos frequentes em pessoas expostas intensamente aos micróbios orofecais e alimentares. Excessos de higiene e dieta semi-estéril dos países desenvolvidos podem facilitar o surgimento de atopia, por eliminarem os comensais e patógenos naturais do intestino que estimulam a resposta linfocítica Th1.

Kalliomaki e colaboradores (65) investigaram se existem diferenças na microflora comensal do intestino de crianças no período que precede o desenvolvimento de sensibilização atópica. Analisaram a microflora intestinal de 76 infantes, com alto risco de desenvolverem doenças atópicas, às 3 semanas e aos 3 meses de idade, utilizando 2 métodos de cultura bacteriana independentes, cromatografia de gás líquido para ácidos graxos celulares bacterianos e hibridização fluorescente quantitativa de células bacterianas *in situ*. Os infantes que apresentaram uma reação de sensibilização da pele positiva no período de 12 meses foram considerados atópicos, enquanto que aqueles sem reações positivas constituíram o grupo dos não-atópicos. A sensibilização atópica foi observada em 22 (29%) das 76 crianças. Às 3 semanas, o ácido graxo celular bacteriano nas fezes diferiu significativamente entre os infantes dos grupos atópicos e não-atópicos ($P = 0,005$). Usando a hibridização fluorescente, os indivíduos atópicos tinham mais clostridia ($P = 0,04$) e tenderam para ter menos bifidobactéria ($P = 0,11$) do que os indivíduos não-atópicos, resultando numa redução proporcional de bifidobactéria para clostridia ($P = 0,03$). As diferenças não foram detectadas no cultivo bacteriano. Os autores concluíram que diferenças na microflora intestinal neonatal precede o desenvolvimento de atopia, sugerindo uma função crucial das bactérias intestinais nativas no balanço de maturação da imunidade humana no padrão não-atópico (Th1).

Em outro ensaio clínico, Brooks e Lemanske (66) investigaram se o aumento de endotoxinas no ambiente doméstico estava associado com uma prevalência diminuída na sensibilização alérgica. Sessenta e uma crianças com idade entre 9 a 24 meses, apresentando episódios de falta de ar e baixo nível sócio-econômico fizeram parte do

estudo. Crianças com teste cutâneo negativo aos alérgenos moravam em casas com concentrações de endotoxinas significativamente maiores do que as que apresentavam teste positivo aos alérgenos. A proporção de células T produtoras de IFN- γ (Th1) apresentou correlação significativa com a concentração de endotoxinas ambientais, ao contrário da proporção de células T produtoras de IL-4, IL-5 e IL-13 (Th2). Os autores concluíram que a exposição a endotoxinas durante a infância está associada com a diminuição da prevalência à sensibilização alérgica (doenças alérgicas) e aumento das proporções de subpopulações de linfócitos Th1.

Avaliando o aumento da prevalência de alergia alimentar em sociedades ocidentais, Helm e Burks (68) localizaram neste incidente o mecanismo de patogenicidade do paradigma Th1/Th2 da hipótese higiênica, que explica o processo inflamatório e as respostas de injúria e reparo em locais diversos da mucosa digestiva.

Dentro da hipótese higiênica, os probióticos (culturas de bactérias potencialmente benéficas à microflora de intestino saudável) atuam positivamente na indução da resposta Th1 em crianças com predisposição genética às doenças alérgicas. Num ensaio duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, Kalliomaki (69) avaliou o efeito do *Lactobacillus GG* em doenças atópicas, administrando-o no pré-natal a gestantes que apresentavam um parente de primeiro grau com atopia (eczema, rinite ou asma) e durante 6 meses do pós-natal aos recém-nascidos. Como *endpoint* primário, escolheu-se o eczema atópico crônico, principal manifestação alérgica dos primeiros anos de vida. O eczema atópico foi diagnosticado em 46 de 132 crianças com 2 anos (35%), dentre as quais 6 apresentaram asma e 1 rinite alérgica, concomitantemente. A frequência de eczema atópico no grupo de probióticos foi metade do grupo placebo [15/64 (23%) vs 31/68 (46%)]; destes, apenas 4 precisaram de tratamento. O autor infere que *Lactobacillus GG* foi efetivo na prevenção de doenças atópicas, quando administrado para crianças de alto risco e em idade precoce. Outros ensaios mostraram resultados semelhantes (70,71).

Aumentando o espectro de doenças crônicas (resposta Th2) que possam surgir secundariamente à supressão de doenças agudas (resposta Th1) na infância, segundo a hipótese higiênica, evidências em modelos animais mostraram um risco aumentado de *Diabetes mellitus* Tipo 1 associado à ausência de exposição a patógenos no início da vida. Para testar esta hipótese, McKinney e colaboradores (72) realizaram um estudo de

casos populacionais onde avaliaram a relação dos padrões de reuniões sociais e das infecções no primeiro ano de vida com o risco de desenvolver diabetes autoimune na infância, em 220 crianças com diabetes tipo 1 (0-15 anos) e 433 controles (idade/sexo), em Yorkshire, Reino Unido. Como resultados, observaram que a frequência de permanência em creche durante o primeiro ano de vida era inversamente associada com diabetes na infância (OR = 0.71, 95% CI 0.51-1.00, P = 0.05), um achado não explicado pela idade da mãe, nível de educação ou diabetes materna. Números crescentes de crianças fixadas em creches e número de sessões assistidas estavam significativamente associados com proteção crescente de diabetes. O efeito mais forte foi observado em crianças com diabetes diagnosticada entre 0-4 anos. Os autores concluíram que reuniões sociais, onde se misturam frequência de permanência em creches na primeira infância, parece conferir proteção contra o desenvolvimento de diabetes de infância. Isto pode ser mediado pela exposição a agentes infecciosos, como um significativo efeito dose-resposta, sendo evidente pelos números crescentes de contatos entre as crianças. Estes resultados sugerem que a exposição infecciosa no início da vida pode exercer um papel no desenvolvimento de mecanismos imunorregulatórios que protegem contra diabetes tipo 1.

Num outro estudo com 58 crianças (idade < 16 anos) portadoras de *Diabetes mellitus* insulino-dependente (Tipo 1), emparelhadas com um grupo controle de 172 crianças não-diabéticas, infecções durante o primeiro ano de vida estavam associadas com a redução do risco para diabetes (OR = 0.81, 95% CI 0.67-0.98, por cada episódio infeccioso). Os autores concluíram que o decréscimo de exposição a infecções comuns durante a infância pode estar ligado ao desenvolvimento subsequente de *Diabetes mellitus* insulino-dependente (73).

Aplicando a hipótese higiênica para outras manifestações crônicas, Rouse (74) discorre sobre algumas possibilidades a respeito da variação da suscetibilidade das pessoas à infecção primária por vírus herpes simples (HSV) e por que alguns indivíduos sofrem lesões em reativação virótica latente. Levanta a hipótese de que a efetividade de vários aspectos da imunidade nata, condicionada pela exposição microbiana da pessoa no início da vida, pode afetar a suscetibilidade à infecção por HSV, a natureza da resposta imune inicial adaptável e a eficácia da reação de reativação da memória evocada seguinte. Deixa a pergunta: poderia a residência num ambiente estéril resultar em problemas mais sérios

com HSV, como se suspeita na hipótese higiênica que busca explicar o aumento dos episódios alérgicos?

De forma análoga, levantam-se suspeitas de que o aumento de apendicites em países desenvolvidos, ao contrário de países do Terceiro Mundo, possa estar relacionado às melhorias de higiene (hipótese higiênica), que limitou a exposição e o desenvolvimento de infecções entéricas e virais benignas, ativando as apendicites. (75,76)

Num outro artigo, Smith e colaboradores (77), fundamentados no levantamento de que a incidência de leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças mostrou variação temporal e geográfica durante o século XX, com taxas mais altas em nações desenvolvidas na primeira metade do século, mas com taxas baixas em nações em desenvolvimento, buscaram avaliar a relação de LLA na infância com as condições de higiene, um aspecto de desenvolvimento sócio-econômico que afeta as taxas de exposição a agentes infecciosos. O padrão de infecção para vírus da hepatite A (HAV), agente com uma via oro- fecal de transmissão, foi usado para indicar condições de higiene em populações diferentes, com ênfase nos Estados Unidos e Japão. Foi observada uma relação inversa entre a prevalência de infecção por HAV e taxas de leucemia na infância. Mais adiante, diminuições na taxa de infecção por HAV nos Estados Unidos e no Japão parecem ter precedido aumentos nas taxas de leucemia da infância. Os dados sugerem que a melhora na higiene pública, mensurada pela diminuição da prevalência de infecção por HAV, é associada a altas taxas de incidência de LLA na infância. Buscando explicar o observado, os autores descreveram um modelo baseado em um suposto agente leucemia-indutor relacionado às mudanças na taxa de infecção de HAV, que descreve as tendências temporais na incidência de leucemia da infância para crianças brancas nos EUA e para crianças japonesas. O modelo apresentado por eles apoiou a plausibilidade da hipótese que a diminuição da exposição na infância a um agente leucemia-indutor associado com avanços nas condições de higiene leva a taxas mais altas de LLA em crianças, aumentando a frequência da transmissão uterina causada através de infecção primária durante gravidez (ou aumentando o número de indivíduos infectados na infância precoce por causa da falta de anticorpos maternos protetores).

Por outro lado, não podemos descartar a hipótese higiênica como modelo explicativo ao ocorrido, se pensarmos na resposta Th1 como a mais efetiva no combate viral (agente

viral leucemia-indutor) e na resposta Th2 como "propiciadora de processos crônicos em geral".

III. DISCUSSÃO

Como pudemos observar ao longo das diferentes abordagens do tema central deste estudo, que correlaciona o impedimento da manifestação natural de doenças agudas na infância ao surgimento de doenças crônicas futuras, as observações seculares dos médicos homeopatas encontram fundamentação científica em outras áreas do conhecimento médico moderno. Isto se deve à observação minuciosa das manifestações sintomáticas do organismo frente aos estímulos externos e à descrição pormenorizada e fidedigna destes eventos no modelo homeopático.

Segundo Hahnemann, "toda manifestação clínica se origina de uma reação anormal da vitalidade orgânica a um agente morbífico" e as doenças humanas podem ser divididas em "doenças agudas", fruto de uma reação vital moderada num breve espaço de tempo, mostrando uma resposta satisfatória e rápida do organismo, e "doenças crônicas", que se expandem e permanecem por longos períodos, devido à incapacidade de reação do organismo debilitado. A predisposição ou suscetibilidade do organismo desenvolver uma destas formas de doença, fundamenta-se na "capacidade de reação da força vital orgânica". Enquanto as primeiras são desencadeadas por influências externas nocivas e passageiras ou pelos miasmas agudos contagiosos, retornando, geralmente, ao seu estado de equilíbrio basal, as doenças crônicas são despertadas, artificialmente, pelo tratamento medicamentoso pernicioso e, naturalmente, pelos miasmas crônicos (*psora*, *sycosis* e *syphilis*), denotando desequilíbrios mais profundos da força vital reativa, com difícil retorno à ordem inicial.

À medida que relaciona as doenças crônicas naturais a "modos reacionais do organismo", através dos sintomas específicos de cada miasma crônico (*psora*-prurido; *sycosis*-condiloma; *syphilis*-úlceras), atribui ao tratamento medicamentoso inadequado de "sintomas locais" e "doenças freqüentemente banais" a principal causa do grande desenvolvimento das doenças crônicas artificiais, promotoras de transformações teciduais

importantes no organismo debilitado, "seja retirando a excitabilidade e a sensibilidade de alguma de suas partes, seja elevando-as excessivamente".

Pela descrição das manifestações sintomáticas do organismo frente aos agressores, as citações de Hahnemann aproximam-se aos ensinamentos de Maffei, onde podemos correlacionar os conceitos hahnemannianos de "doença aguda" ao fenômeno da "imunidade" e de "doença crônica" ao fenômeno da "alergia". Após um ataque antigênico (miasma agudo), falhando o processo reativo da "imunidade" (reação humoral eficaz do S.R.E. aos antígenos), que permite o retorno ao equilíbrio instável da saúde, surge a "alergia" (reação tecidual alterada do S.R.E. aos antígenos), localizando a resposta antígeno-anticorpo nos tecidos, englobando a maioria das manifestações sintomáticas das doenças crônicas.

- doença $\Leftrightarrow$ reação alterada da força vital (S.R.E.) aos agentes agressores (antígenos).
- imunidade (anergia positiva) $\Leftrightarrow$ reação vital normal, equilibrada $\Leftrightarrow$ doenças agudas.
- alergia $\Leftrightarrow$ reação vital anormal, desequilibrada $\Leftrightarrow$ doenças crônicas.

Maffei divide a alergia em "hiperergia" (reação intensa, rápida, eficaz), "hipoergia" (reação fraca, lenta, pouco eficaz) e "anergia negativa" (falta de reação), que corresponderiam às doenças crônicas homeopáticas naturais ou miasmas crônicos da psora, da sicose e da sífilis, respectivamente. Lembremos que toda manifestação aguda hiperérgica (ex. pneumonia lobar), sendo contida pela imunidade, pode desaparecer do organismo (anergia positiva) sem se transformar numa doença crônica.

A "metalergia" corresponderia à reação modificada do organismo aos medicamentos, semelhante às "doenças crônicas artificiais" citadas por Hahnemann; o quadro de perturbações mórbidas surgidas após vacinações, denominado por Burnett pelo termo "vaccinosis", Maffei enquadra em outra forma de alergia chamada "paralergia", fruto do choque antígeno-anticorpo inespecífico, classificado por ele como o mecanismo defensivo mais importante da Patologia humana.

- hiperergia (reação específica intensa, rápida) $\Leftrightarrow$ *psora* (prurido na pele).
- hipoergia (reação específica fraca, lenta) $\Leftrightarrow$ *sycosis* (proliferação tecidual).

- anergia negativa (falta de reação) $\Leftrightarrow$ *sypilllis* (destruição tecidual).
- metalergia (reação medicamentosa) $\Leftrightarrow$ doença crônica artificial.
- paralergia (reação inespecífica vacinal) $\Leftrightarrow$ vacinoses.

Com a concepção miasmática dos homeopatas franceses que, à semelhança de Hahnemann e Maffei, definiam doença como uma reação modificada do organismo (força vital) à agressão, podemos relacionar os "tipos constitucionais" e as formas de "reação" do S.R.E. e "eliminação" dos agentes agressores (antígenos, toxinas) às "alergias" e aos "miasmas crônicos".

- constituição sulfúrica $\Leftrightarrow$ reação intensa, rápida e eficaz do S.R.E. $\Leftrightarrow$ eliminação centrífuga das toxinas $\Leftrightarrow$ hiperergia $\Leftrightarrow$ psora.
- constituição carbônica $\Leftrightarrow$ reação lenta e tórpida do S.R.E. $\Leftrightarrow$ eliminação centrípeta das toxinas $\Leftrightarrow$ hipoergia $\Leftrightarrow$ sicose.
- constituição fosfórica e fluórica $\Leftrightarrow$ reação anárquica e ineficaz $\Leftrightarrow$ ausência de eliminação das toxinas $\Leftrightarrow$ anergia negativa $\Leftrightarrow$ sífilis.

Maffei explica o pressuposto inicial de que a manifestação de doenças infecciosas agudas pode promover a prevenção ou a cura de doenças crônicas pelo "deslocamento do órgão de choque", através do "bloqueio do S.R.E.". De forma análoga, por atuarem através do mecanismo alérgico, atribui às vacinas (paralergia) e aos diversos medicamentos (metalergia) a propriedade de promover (e curar) manifestações mais ou menos graves no indivíduo previamente sensibilizado ou predisposto geneticamente.

- doenças agudas $\Rightarrow$ bloqueio do S.R.E. com deslocamento do órgão de choque $\Rightarrow$ cura de doenças crônicas.
- medicamentos, vacinas $\Rightarrow$ bloqueio do S.R.E. com deslocamento do órgão de choque $\Rightarrow$ manifestação (ou cura) de doenças crônicas.

Embasando cientificamente as observações clínicas homeopáticas relacionadas ao fato de que a supressão da manifestação natural de doenças agudas pode originar doenças crônicas futuras, discorreremos sobre a "hipótese higiênica".

Esta teoria justifica através do desbalanço da resposta linfocítica Th1/Th2 o aumento de doenças crônicas e alérgicas em sociedades ocidentais, nas quais o estilo de vida caracterizado pelo excesso de higiene, isolamento social, antibioticoterapia e vacinações, limita o contato das crianças com patógenos diversos e impede a manifestação de doenças infecciosas naturais na primeira infância, inibindo a ativação de subpopulações de linfócitos T *helper* Th1 e favorecendo a ativação de subpopulações Th2, predominantes nesta fase da vida e responsáveis pelas manifestações alérgicas e crônicas.

- resposta linfocítica Th1 $\Leftrightarrow$ imunidade $\Leftrightarrow$ doenças agudas.
- resposta linfocítica Th2 $\Leftrightarrow$ alergia $\Leftrightarrow$ doenças crônicas.
- balanço Th1/Th2 $\Leftrightarrow$ bloqueio do S.R.E. $\Leftrightarrow$ doença aguda/crônica.

Segundo os estudos realizados até o momento, esta hipótese justifica o aumento de doenças alérgicas (asma, rinite, eczema atópico) em países desenvolvidos, assim como a maior incidência de outras doenças crônicas (*Diabetes mellitus* tipo 1, apendicites, vírus herpes simples, leucemia linfoblástica aguda, etc.). Além disso, o predomínio de resposta Th2 desempenha um papel patogênico na esclerose sistêmica progressiva, na alveolite fibrótica criptogênica e favorece uma evolução mais rápida da AIDS.

Por outro lado, doenças autoimunes (esclerose múltipla, artrite reumatóide, etc.), que apresentam exagero na produção de citocinas Th1 e aumento da capacidade dos monócitos para produzirem IL-12, protegem o organismo contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, mostrando um antagonismo recíproco entre estas duas formas de reação anormal do S.R.E. do organismo.

De acordo às abordagens citadas, a supressão de doenças agudas por tratamentos inadequados ou vacinas, propiciaria o desenvolvimento futuro de doenças crônicas, como resultado de uma reação inadequada do organismo, com reações anormais do S.R.E. aos estímulos externos.

- Hahnemann - "doença crônica artificial": "a fim de preservar a vida contra tais ataques hostis e destrutivos, tem que transformar o organismo, seja retirando a excitabilidade e a sensibilidade de alguma de suas partes, seja elevando-as excessivamente ou causando dilatação ou contração, relaxamento ou endurecimento e

mesmo sua total destruição, ocasionando, vez por outra, interna ou externamente, alterações orgânicas falhas".

- Henri Bernard - "reticuloendoteliose crônica" ou "sicose": "embebição hídrica tissular, secreção crônica das mucosas, proliferações celulares benignas, reações orgânicas lentas e tórpidas, tendência esclerogênica, depressão do sistema nervoso".
- Maffei - "hisionoses ou comprometimento eletivo do tecido conjuntivo": "edema, mucoidose, necrose fibrinóide, fibrose, elastose".
- Hipótese Higiênica - "resposta linfocítica Th2": "produção de IgE; recrutamento ou ativação de mastócitos, basófilos e eosinófilos; hipersecreção de muco; fibrose subepitelial e remodelação tissular".

Acreditamos que o tratamento homeopático, a exemplo da imunoterapia convencional, deve atuar no balanço Th1/Th2, modulando a resposta Th2 exacerbada das doenças alérgicas e crônicas. Agindo como direcionador da reação vital curativa (reação curativa do S.R.E. ou imunidade), o medicamento homeopático individualizado tem demonstrado sua eficácia clínica no tratamento de uma infinidade de enfermidades alérgicas e crônicas, sendo necessários estudos futuros que evidenciem o pressuposto inicial.

Num ensaio clínico homeopático com rinite alérgica perene, individualizado, randomizado, placebo controlado, que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (78), nos propomos a avaliar o padrão da resposta imunológica ao tratamento homeopático, através da mensuração de marcadores imunológicos ao longo do tratamento.

Na continuidade dos ensaios isoterápicos com doenças alérgicas realizados por Reilly e colaboradores (79-82), sugerimos o tratamento e o acompanhamento dos pacientes por um período maior de tempo (6 a 12 meses), com a mensuração de marcadores imunológicos antes, durante e após a terapêutica, a fim de que se possa evidenciar a ocorrência de alterações no padrão da resposta imunológica pela imunoterapia homeopática, comparando esta provável resposta com a obtida na imunoterapia convencional anteriormente citada.

IV. CONCLUSÕES

Com este estudo, buscamos levantar algumas evidências científicas que endossam o pressuposto homeopático de que obstáculos à manifestação de doenças agudas na infância podem induzir o aparecimento de doenças crônicas futuras.

Esta observação clínica homeopática, citada empiricamente ao longo dos últimos séculos e aceita de forma restrita pelos pesquisadores que buscam fundamentar os paradigmas homeopáticos segundo a racionalidade científica moderna (83,84), tem recebido subsídios importantes com o estudo deste fenômeno segundo os enfoques da patologia experimental e da imunologia.

Através dos estudos da Alergia e da Imunologia, disciplinas que pesquisam as intrincadas manifestações dos mecanismos defensivos do organismo, acreditamos que muitos conceitos homeopáticos, fundamentados na pura observação dos sintomas clínicos, possam vir a ser esclarecidos pela complexidade de conhecimentos atuais da medicina moderna. Com o estudo dos fenômenos do binômio saúde-doença segundo o prisma da fisiopatologia integrativa (sistema neuro-imuno-endócrino-metabólica), a manifestação individual e totalizante do ser humano, descrita no modelo homeopático através do enfoque fenomenológico, poderá ser visualizada e entendida segundo os mais diversos parâmetros da avaliação diagnóstica moderna.

No que concerne ao polêmico tema das vacinas, a classe homeopática não pode negar o imenso legado que as mesmas trouxeram para a saúde coletiva, erradicando uma série de epidemias que continuam assolando a humanidade em regiões subdesenvolvidas, carentes das medidas de atenção primária à saúde. Por outro lado, a classe médica não-homeopática deve estar ciente de que, visando uma imunidade coletiva para uma série de doenças agudas, pode estar induzindo o recrudescimento de doenças crônicas numa parcela predisposta da população, com conseqüências futuras de difícil mensuração no presente.

A intensidade deste fenômeno de acomodação (doenças agudas vs doenças crônicas), assim como a gravidade das doenças crônicas que possam vir a se tornar prevalentes (como os quadros atópicos atuais), funcionando como verdadeiras "epidemias de doenças crônicas" de maior ou menor controle, deverá estar sendo investigada em estudos

populacionais futuros, ampliando o debate sobre a utilização indiscriminada de antibióticos, vacinas, corticosteróides, antiinflamatórios não-esteroidais, terapias de reposição hormonal, etc.

Por sua vez, a homeopatia deverá desenvolver pesquisas bem elaboradas para mensurar a abrangência e a amplitude de suas práticas terapêuticas, profiláticas e curativas, comparando-as às estimativas das terapias convencionais, a fim de que possa se colocar cientificamente como uma opção terapêutica no tratamento das enfermidades humanas.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hahnemann S. *Organon der Heilkunst. Organon da arte de curar*. Tradução da 6ª ed. alemã por Edméa Marturano Villela e Izao Carneiro Soares. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann, IHFL, 1995.
2. Hahnemann S. *Doenças Crônicas - sua natureza peculiar e sua cura homeopática*. Tradução da 2ª ed. alemã, 1835. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos “Benoit Mure”, 1984.
3. Burnett JC. *Vaccinosis and its cure by Thuya; with remarks on homeoprophylaxis*. Calcuta: Roy Publishing House, 1976.
4. Ribeiro CAM. Sucose ou reticuloendoteliose crônica: evolução do seu conceito. In *Compêndio de Homeopatia*, vol. II, p. 185-218, São Paulo, Robe Editorial, 1995.
5. Bernard H. *La reticulo-endotheliose chronique ou sucose*. Angoulome: Editions Coquemard.
6. Bernard H. *Doctrine Homeopathique*. Angoulome: Editions Coquemard, 1966.
7. Selye H. *The physiology and pathology of exposure to stress. General adaptation - syndrome and the diseases of adaptation*. Montreal: Acta Inc. Medical Publishers.
8. Husemann F, Wolff O. *A imagem do homem como base da arte médica: patologia e terapêutica*. São Paulo: Editora Resenha Universitária Ltda, 1978.
9. Brito GS, Spozatti MCC. Vacinação - Prevenção ou agressão... Onde fica o bom senso. In *Compêndio de Homeopatia*, vol. III, p. 279-307, São Paulo, Robe Editorial, 1997.

10. Maffei WE. *Os Fundamentos da Medicina*. São Paulo: Artes Médicas, vol. 2, p. 430-485, 1978.
11. Pirquet C. *Allergie*. Julius Springer, Berlim, 1910.
12. Letterer E. Die allergisch-hyperergische Entzündung. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd II/1, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.
13. Klemperer F. Concept of collagen diseases. *Am J Path* 1950; **26**: 505.
14. Conforme relato de casos apresentados na Reunião da Clínica Geral - HCFMUSP, 2001.
15. Kay AB. Asthma and Inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; **87**: 893-910.
16. Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Matucci A. The importance of Th-2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993; **23**: 360-369.
17. Warner JA, Waarner JO. Early life events in allergic sensitisation. *Br Med Bull* 2000; **56**(4): 883-893.
18. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; **299**: 1259-1260.
19. Herten LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma--still a matter of controversy? *QJM* 1998; **91**(11): 767-771.
20. Wold, A. E. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998; **53**(Suppl 46): 20-25.
21. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; **354**(Suppl II): SII12-SII15.
22. Kay AB. Overview of allergy and allergic diseases: with a view to the future. *Br Med Bull* 2000; **56**(4): 843-864.
23. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; **30**(11): 1506-1510.
24. Von Hertzen LC. Puzzling associations between childhood infections and the later occurrence of asthma and atopy. *Ann Med* 2000; **32**(6): 397-400.
25. Holt, PG. Parasites, atopy, and the hygiene hypothesis: resolution of a paradox? *Lancet* 2000; **356**(9243): 1699-1701.
26. Kay AB. Advances in immunology: allergy and allergic diseases. *NEJM* 2001; **344**(1): 30-37.

27. Husby S. Sensitization and tolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; **1**(3): 237-241.
28. Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol* 2001; **22**(7): 354-355.
29. Johnston SL. The protective effect of childhood infections: the next challenge is to mimic safely this protection against allergy and asthma. *BMJ* 2001; **322**(7283): 376-377.
30. Woodruff PG, Fahy JV. Asthma: prevalence, pathogenesis, and prospects for novel therapies. *JAMA* 2001; **286**(4): 395-398.
31. Matricardi PM. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western Europe: why the difference? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2001; **87**(6)(Suppl 3): 24-27.
32. Matricardi PM, Ronchetti R. Are infections protecting from atopy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; **1**(5): 413-419.
33. Martinez FD. The coming of age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001; **2**: 129-132.
34. Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**:1230-1234.
35. Golding J. Immunizations. In: Butler N, Golding J, eds. *From birth to five. A study of the health and behaviour of Britain's five-year-olds*. Oxford: Pergamon, 1986;295-319.
36. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; **350**: 400-403.
37. Hopkin JM. Early life receipt of antibiotics and atopic disorder. *Clin Exp Allergy* 1999; **29**: 733-734.
38. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; **7**: 145-173.
39. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; **47**: 450-455.

40. Maggi E, Parronchi P, Manetti R, et al. Reciprocal regulatory effects of IFN-gamma and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J Immunol* 1992;**148**: 2142-2147.
41. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; **12**: 227-257.
42. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parenteral allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; **96**: 652-660.
43. Murphy E, Shibuya K, Hosken N, Openshaw P, Maino V, Davis K, et al A. reversibility of T helper 1 and 2 populations is lost after long-term stimulation. *J Exp Med* 1996; **183**: 901-913.
44. Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W, et al. Th2-polarized immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1996; **27**: 1261-1269.
45. Lambrecht BN. The dendritic cell in allergic airway diseases: a new player to the game. *Clin Exp Allergy* 2001; **31**(2): 206-218.
46. Romagnani S. T-cell responses in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; **1**(1): 73-78.
47. Oro AS, Guarino TJ, Driver R, Steinman L, Umetsu DT. Regulation of disease susceptibility: decreased prevalence of IgE-mediated allergic disease in patients with multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; **97**: 1402-1408.
48. Tang L, Benjaponpitak S, DeKruyff RH, Umetsu DT. Reduced prevalence of allergic disease in patients with multiple sclerosis is associated with enhanced IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **102**: 428-435.
49. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafcber FP, Biulsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1 / type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis* 1998; **57**: 275-280.
50. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105**(3): 399-408.

51. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2000; **85**(1): 9-21.
52. Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD, Wills-Karp M. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. *J Exp Med* 1995; **182**: 1527-1536.
53. Umetsu DT, Gieni R, DeKruyff RH. Effects of IL-12 in memory CD4+ T lymphocyte responses. *Ann NY Acad Sci* 1996; **795**: 88-99.
54. Hofstra C, Van Ark I, Hofman G, Kool M, Nijkamp FP, Van Oosterhout AJ. Prevention of the Th2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels. *J Immunol* 1998; **161**: 5054-5060.
55. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Serum IgE levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy* 1992; **47**:277-280.
56. Serafini U. Do infections protect against asthma and atopy? *Allergy* 1997; **52**:955-957.
57. Campbell D, DeKruyff RH, Umetsu DT. Allergen immunotherapy: novel approaches in the management of allergic diseases and asthma. *Clin Immunol* 2000; **97**(3): 193-200.
58. Horner AA, Van Uden JH, Zubeldia JM, Broide D, Raz E. DNA-based immunotherapeutics for the treatment of allergic disease. *Immunological Reviews* 2001; **179**: 102-118.
59. Settipane RJ, Settipane GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students. *Allergy Asthma Proc* 2000; **21**(4): 221-225.
60. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; **53**(11): 927-932.
61. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; **322**(7283): 390-395.
62. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000; **30**(11): 1547-1553.

63. Van den Biggelaar AHJ, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*; a role for parasite-induced interleukin 10. *Lancet* 2000; **356**(58): 1723-1727.
64. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Raaijmakers M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; **320**(7232): 412-417.
65. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**(1): 129-134.
66. Brooks GD, Lemanske RF. Relation between house dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Pediatrics* 2001; **108**(2): 544-545.
67. Bjorksten BMD, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**(4): 516-520.
68. Helm RM, Burks AW. Mechanisms of food allergy. *Curr Opin Immunol* 2000; **12**(6): 647-653.
69. Kalliomaki M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; **357**(9262): 1076-1079.
70. Vanderhoof JA. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *J Pediatrics* 2001; **139**(5): 750.
71. Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. *Pediatric Allergy Immunology Supplement* 2001; **12**(Suppl 14): 56-59.
72. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, Law GR, Gurney KA, Williams R, et al. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Diabet Med* 2000; **17**(3): 236-242.
73. Gibbon C, Smith T, Egger P, Betts P, Phillips D. Early infection and subsequent insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1997; **77**(5): 384-385.
74. Rouse BT. Immunity to herpes simplex virus: a hypothesis. *Herpes* 2001; **8**(SUPPL 1): 2A-5A.

75. Morris J, Barker DJ, Nelson M. Diet, infection and acute appendicitis in Britain and Ireland. *J Epidemiol Commun Health* 1987; **41**(1): 44-49.
76. Walker AR, Segal I. What causes appendicitis? *J Clin Gastroenterol* 1990; **12**(2): 127-129.
77. Smith MA, Simon R, Strickler HD, McQuillan G, Ries LA, Linet MS. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control* 1998; **9**(3): 237-239.
78. Teixeira MZ. Protocolo de pesquisa clínica em homeopatia: aspectos fundamentais. *Diagnóstico & Tratamento* 2001; **6**(4):11-18.
79. Reilly DT, Taylor MA. Potent placebo or potency? A proposed study model with initial findings using homeopathically prepared pollens in hay fever. *BMJ* 1985; **74**: 65-75.
80. Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathy potency with pollen in hay fever as model. *Lancet* 1986; **ii**: 881-885.
81. Reilly DT, Taylor MA, Beattie NGM et al. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994; **344**: 1601-1606.
82. Reilly DT, Taylor MA, McSharry C et al. Randomised controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ* 2000; **321**: 471-476.
83. Fisher P. Enough nonsense on immunization (editorial). *Br Hom J* 1990; **79**: 198-200.
84. English JM. The rights and wrongs of measles vaccination. *Br Hom J* 1995; **84**: 156-163.