

**Tratamento da dermatite atópica na infância como prevenção primária para rinite,
asma e alergia alimentar**

**Treatment of atopic dermatitis in childhood as primary prevention for rhinitis, food
allergy and asthma**

**Tratamiento de la dermatitis atópica en la infancia como prevención primaria de la
rinitis, el asma y las alergias alimentarias**

Recebido: 10/08/2020 | Revisado: 18/08/2020 | Aceito: 23/08/2020 | Publicado: 27/08/2020

André Chaves Calabria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6033-422X>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: andre.calabria@hotmail.com

Claudia Spaniol

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-295X>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: claudiaspaniol@uniplaclages.edu.br

Graziela Társis Araujo Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9273-7023>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: grazielatarsis@gmail.com

Resumo

Introdução: A filagrina é proteína estrutural da pele, essencial para formação da barreira epidérmica. Atualmente, diversos estudos apontam que mutações no gene FLG, o qual codifica a filagrina, conferem mais chances do desenvolvimento de dermatite atópica, alergia ao amendoim, rinite e asma. Objetivo: Analisar as informações existentes sobre como as mutações no gene FLG influenciam no desenvolvimento da marcha atópica e o benefício do tratamento precoce para evitar sua progressão. Metodologia: Através de uma revisão integrativa de literatura foi realizada uma pesquisa no banco de dados da Bireme e Scielo utilizando como descritores as palavras: dermatite atópica, asma, rinite, hipersensibilidade alimentar. Foram escolhidos apenas estudos gratuitos que atendiam aos critérios de inclusão.

Resultados e discussão: Foram selecionados 19 artigos científicos. Esses abordaram assuntos que foram separados e organizados por categoria onde foi consolidado o conhecimento publicado através dos mesmos acerca do tema proposto, interligando-os sintaticamente para obter proposições e conclusões dos autores. Ao analisar os estudos, foi possível confirmar que existe grande correlação entre alterações genéticas do FLG e aparecimento de diversas patologias, sendo a dermatite atópica a primeira a manifestar-se, ocorrendo uma propensão para outras atopias e de hipersensibilidades alimentares. Conclusão: Dessa forma, o tratamento do eczema ativo na infância pode constituir um alvo de prevenção primária da progressão da marcha atópica, diminuindo as chances de o paciente evoluir para asma, rinite ou alergia ao amendoim.

Palavras-chave: Dermatite atópica; Asma; Rinite; Hipersensibilidade alimentar.

Abstract

Introduction: Filaggrin is a structural protein of the skin, essential for the maintenance of the epidermal barrier. Currently, several studies indicate that mutations in the FLG gene, that encodes filaggrin, confer a risk of atopic dermatitis, rhinitis, peanut allergy and asthma. Objective: Analyze existing information on how mutations in the FLG gene influence the development of atopic gait and the benefit of early treatment to prevent its progression. Metodology: Through an integrative literature review, a search was performed in the Bireme and Scielo database using the words: atopic dermatitis, asthma, rhinitis, food hypersensitivity. Only free studies were chosen that met the inclusion criteria. Results and discussion: Nineteen scientific articles were selected. These addressed subjects that were separated and organized by category where the knowledge published through them about the proposed theme was consolidated, syntactically linking them in order to obtain a set of propositions and conclusions from the authors. By analyzing the studies, it was possible to confirm that there is a great correlation between mutations of the FLG gene and the development of several pathologies, with atopic dermatitis being the first to manifest, with a propensity for the appearance of other atopias and food hypersensitivity. Thus, therapeutic of active eczema in childhood can be a primary prevention target for the progression of atopic gait, decreasing the chances of the patient progressing to asthma, rhinitis or peanut allergy.

Keywords: Asthma; Rhinitis; Atopic dermatitis; Food hypersensitivity.

Resumen

Introducción: La phylaggin es una de las principales proteínas estructurales de la piel, fundamental para el mantenimiento de la barrera epidérmica. Actualmente, varios estudios indican que las mutaciones en el gen FLG confieren un mayor riesgo de desarrollar dermatitis atópica, asma y rinitis y alergia al maní **Objetivo:** Analizar la información existente sobre cómo las mutaciones en el gen FLG influyen en el desarrollo de la marcha atópica y el beneficio del tratamiento temprano para prevenir su progresión. **Metodología:** A través de una revisión integradora de la literatura, se realizó una búsqueda en la base de datos Bireme y Scielo utilizando las palabras: dermatitis atópica, asma, rinitis, hipersensibilidad alimentaria. Solo se eligieron los estudios gratuitos que cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados y discusión:** Se seleccionaron diecinueve artículos científicos. Estos abordaron temas que fueron separados y organizados por categorías donde se consolidó el conocimiento publicado a través de ellos sobre el tema propuesto, vinculándolos sintácticamente para obtener un conjunto de proposiciones y conclusiones de los autores. Al analizar los estudios se pudo constatar que existe una gran correlación entre mutaciones del gen FLG y el desarrollo de varias patologías, siendo la dermatitis atópica la primera en manifestarse, con propensión a la aparición de otras atópicas e hipersensibilidad alimentaria. **Conclusión:** Por tanto, el tratamiento del eccema activo en la infancia puede ser un objetivo para la prevención primaria de la progresión de la marcha atópica, disminuyendo las posibilidades de que el paciente progrese a asma, rinitis o alergia al maní.

Palabras clave: Dermatitis atópica; Asma; Rinitis; Hipersensibilidad a los alimentos.

1. Introdução

A filagrina é uma das principais proteínas estruturais da pele, essencial para a formação da barreira epidérmica (Armengot-Carbo, 2015). Recentemente, pesquisas foram realizadas sobre o seu envolvimento em distúrbios cutâneos e extracutâneos (Azulay, 2011). Atualmente, diversos estudos apontam que mutações no gene FLG, o qual codifica a filagrina, conferem mais chances de desenvolvimento de alergia a amendoim e de atopias características dos pacientes pediátricos, como eczema/dermatite atópica, asma e rinite (Correia Junior, 2017).

Neste artigo de atualização, a seguinte questão foi investigada: “Caso a dermatite atópica seja tratada precocemente, é possível prevenir a evolução da marcha atópica e

desenvolvimento de rinite, asma e intolerância ao amendoim?”. Portanto, este estudo tem como propósito revisar as informações existentes sobre como as mutações no gene FLG influenciam no desenvolvimento da marcha atópica e o benefício do tratamento precoce para evitar sua progressão.

2. Metodologia

Para atender aos objetivos do trabalho, realizou-se uma revisão integrativa quantitativa e qualitativa da literatura, onde seguiram-se as etapas: definição do tema e elaboração da questão de pesquisa; elaboração dos critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão dos estudos; definição dos descritores, busca na literatura e coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados; e apresentação da síntese da revisão (Pereira, 2018).

A amostra constituiu-se de 22 obras publicadas entre os anos de 2012 a 2019, as quais foram rastreadas nas bases de dados eletrônicos PubMed, Medline, Science Direct, Bireme, LILACS, livros e revistas especializados no assunto. As buscas foram realizadas nos idiomas português, inglês e espanhol, através dos seguintes descritores: dermatite atópica, asma, rinite, hipersensibilidade alimentar. Também houve pesquisa das informações utilizando-se das seguintes palavras: filagrina, marcha atópica, tratamento e prevenção.

Para a inclusão de material na pesquisa, foram selecionados artigos que:

- a) tratam da relação da asma, rinite e dermatite atópica;
- b) tratam do impacto do tratamento da dermatite atópica para prevenção de outras atopias em crianças;
- c) tratam da prevalência das principais atopias;
- d) sejam disponíveis gratuitamente em português, espanhol, inglês;
- e) foram publicados no período entre 2010 e 2019.

Os critérios para a não inclusão de artigos foram:

- a) Artigos escritos em um idioma que não seja português, espanhol, inglês ou francês.
- b) Artigos que tratam de regimes terapêuticos para doenças atópicas.
- c) Artigos que não sejam disponibilizados gratuitamente.

Os critérios de exclusão após seleção e leitura dos artigos são:

- a) Artigos cujo resumo é em português, espanhol, inglês ou francês, mas cujo texto integral está escrito em outro idioma;
- b) Artigos que não tratam da rinite alérgica, dermatite atópica, asma ou intolerância ao amendoim.
- c) Artigos que tratam sobre o tratamento da DA e o seu impacto em adultos.

3. Resultados e Discussão

Com a referida busca nas bases de dados, empregando os diferentes descritores, foram encontrados 10.992 artigos nas bases de dados consultadas e foram selecionados 17 artigos pertinentes referentes ao tema. O eczema atópico é um termo que designa as manifestações inflamatórias cutâneas associadas à atopia. Está entre as dermatoses mais prevalentes no Brasil e no mundo, comprometendo a vivência de milhões de pessoas. Ademais, pode acometer diversas faixas etárias, no entanto, é mais comum na infância, afetando cerca de 8-20% das crianças no mundo, das quais 45% apresentam repercussões clínicas antes dos seis meses, 60% antes de um ano e 85% até os 5 anos de idade (Dhar, 2016). O número de casos tem aumentado nos últimos 30 anos, e estudos de coorte identificam que a permanência da DA em adultos está relacionada ao seu aparecimento na infância, manifestações clínicas graves, histórico familiar de atopia e sensibilização precoce. Além desses, destacam-se a apresentação de manifestações respiratórias nos últimos 12 meses, ter rinite e o menor nível intelectual da mãe como fatores de risco em nosso meio (Pyun, 2015).

Ademais, a atopia pode ser definida como uma tendência hereditária para sensibilização e produção de anticorpos IgE em resposta à exposição aos alérgenos comuns no meio ambiente (Kim, 2012). A definição de marcha atópica foi introduzida para descrever a tendência da DA em preceder o desenvolvimento sequencial de asma e rinite, o que sugere que ela tem a função de iniciar o processo (McAleer, 2013).

Estudos recentes têm mostrado que os portadores da mutação no gene FLG, localizado no cromossomo 1, têm maiores riscos de desenvolvimento da DA e de progressão da marcha atópica, havendo probabilidade superior em apresentarem rinite e asma quando comparado aos não portadores (Tham, 2019). Aproximadamente 40% dos pacientes pediátricos com DA desenvolvem asma ou rinite alérgica. Em relação à asma, o risco se correlaciona com o grau da afetação da pele, de tal forma que 70% com DA grave desenvolvem asma, enquanto é

identificada em apenas 20 a 30% daqueles com dermatite atópica leve e em 8% da população geral (Thomsen, 2014).

Ademais, estudos populacionais mostraram que os portadores de mutações no FLG têm um risco maior de desenvolver asma (com um odds ratio global de 1,85) e também têm um risco aumentado para rinite alérgica - com uma odds ratio de 2,64 (Carvalho, 2017). Em relação ao desenvolvimento de hipersensibilidade alimentar, foi demonstrado que ser portador de mutações no FLG confere um risco significativamente maior de sofrer alergia ao amendoim, que é maior em pacientes portadores de dermatite atópica (Abuabara, 2018).

Além de causar um risco aumentado na ocorrência e persistência de eczema atópico, as mutações no gene que codifica a Filagrina estão associadas também a menor aplicação de emolientes (hidratantes) na pele, maior perda de água transepidermica e níveis elevados da Imunoglobulina E (Nutten, 2015).

A filagrina não se expressa nas mucosas brônquica, nasal ou digestiva e, portanto, não há alteração da função de barreira nesse nível. Assim, o mecanismo pelo qual as mutações no FLG promovem respostas alérgicas nestas mucosas é através de uma sensibilização sistêmica aos alérgenos que tenham penetrado através de uma barreira de pele comprometida, e, não através da própria mucosa. Isso explica a tendência da dermatite atópica em preceder os demais distúrbios na marcha atópica (Zaniboni, 2016). A identificação da dermatite atópica é através de análise clínica, baseado na anamnese e exame físico. Em crianças menores de dois anos há xerose, manifestada principalmente na região da face e pescoço. Já em crianças mais velhas a xerose associada a eczema manifesta-se sobretudo nas áreas de flexão dos membros superiores e inferiores. Do mesmo modo, pode ocorrer o desenvolvimento concomitante das lesões dermatológicas de liquinificação (Kapur, 2018). Outros elementos utilizados para a diagnóstico da dermatite atópica são o prurido (critério obrigatório) somado a 3 ou mais dos itens a seguir: história de prurido envolvendo áreas flexoras ou cervical; história pessoal de asma ou rinite, ou histórico familiar de doença atópica em parente de primeiro grau para menores de quatro anos; história de pele seca generalizada nos últimos 12 meses; dermatite atual envolvendo áreas de dobra, região malar, fronte, face externa dos membros, em pacientes menores de quatro anos; início das lesões de pele em até 2 anos (esse critério somente é aplicado para pacientes com quatro anos ou mais); uma ou mais manifestações atípicas de DA (Brough, 2015).

Tendo como base os dados epidemiológicos e científicos supracitados, é possível perceber que a DA é uma enfermidade de causas complexas envolvendo aspectos genéticos, ambientais e imunológicos (Amaral, 2012). Após sua primeira descrição, feita por Besnier, em 1892, foi sugerido, em 1933, que a dermatite atópica surgia em associação a outras atopias, sendo estas a rinite e asma. Atualmente, segundo os estudos de Brough, é clara relação entre dermatite atópica e hipersensibilidade alimentar, no entanto, mais estudos observacionais são necessários para afirmar a fisiologia do mecanismo patológico envolvido.

4. Considerações Finais

Conclui-se, portanto, que existe grande correlação entre alterações no gene da filagrina e o aparecimento de diversas patologias, sendo a DA a primeira a manifestar-se, ocorrendo uma propensão de outras atopias e de hipersensibilidades alimentares. Dessa forma, o tratamento do eczema ativo na infância pode constituir um alvo de prevenção primária da progressão da marcha atópica, diminuindo as chances de o paciente evoluir para asma, rinite ou alergia ao amendoim.

Por fim, dada a responsabilidade dos profissionais da área da saúde no acompanhamento pediátrico, é sensato considerar a expansão do atual conhecimento com o objetivo de reduzir a prevalência das doenças identificadas durante este estudo. Outros trabalhos observacionais maiores ajudariam a definir mais estratégias de intervenção terapêutica.

Os últimos avanços têm uma enorme relevância na classificação da DA e uma consequente aplicação de novas terapêuticas. É imperativa que mais revisões sejam feitas e estudos científicos para explorar as mutações genéticas nas diferentes populações. Após isso, novos métodos de identificação rápida de pessoas portadoras de mutações (e também mais chance de apresentarem atopias) poderão contribuir para conceber estratégias terapêuticas precoces. Assim, a probabilidade do diagnóstico rápido e de um tratamento direcionado será cada vez mais acessível, ambicionando evitar a progressão da marcha atópica e melhorar a vivência desses indivíduos.

Referências

- Abuabara K, Yu A. M, Okhovat J. P, Allen I. E & Langan S. M. (2018). The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2018; 73(3):696-704.
- Amaral C. S. F, March M. F. B. P & Sant'anna C. C. (2012). Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2012; 87(5):717-23.
- Armengot-Carbo M, Armengot-Carbo M., Hernández-Martín Á & Torrelo A. (2015). Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(2):86-95.
- Azulay RD, Azulay L. *Dermatologia*. (5a ed.). São Paulo: Guanabara-Koogan; 2011.
- Brough H. A, Liu A. H, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown S. J, Stephens A. C, Irwin McLean W. H, Turcanu V, Wood R. A, Jones S. M, Burks W, Dawson P, Stablein D, Sampson H & Lack G. (2015). Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1):164-70.
- Carvalho V. O, Solé D, Antunes A. A, Bau A. E. K, Kuschnir F. C, Mallozi M. C, Markus J. R, Silva M. G. N, Pires M. C, Mello M. E. E. A, Rosário Filho N. A, Sarinho E. S. C, Chong-Neto H. J, Silva L. R & Rubini N. P. M. (2017). Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Immunol* 2017; 1(2):157-82.
- Correia Junior M. A. V, Sarinho E. S. C, Rizzo J. Á & Sarinho S. W. (2017). Lower prevalence and greater severity of asthma in hot and dry climate. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2017; 93(2):148-155.
- Dhar S & Srinivas S. M. (2016). Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol* 2016; 61(6):645-648.

Kapur S, Watson W & Carr S. (2018). Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(Suppl 2):52.

Kim B. E & Leung D. Y. (2012). Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4(1):12–16.

McAleer M. A & Irvine A. D. (2013). The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2):280-91.

Nutten S. (2015). Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66(1):8-16.

Pereira A.S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Pires M. C, Vidigal M. R, Reis N. I, Santos L. R, Rotter A & Torloni L. B. O. (2017). Estudo clínico para avaliar a eficácia e segurança de um hidratante ativo reparador de barreira como auxiliar no tratamento de dermatite atópica em crianças. *J Surg Cosmet Dermatol* 2017; 9(2):139-44.

Pyun B. Y. (2015). Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7(2):101-5.

Tham E. H & Leung D. Y. (2019). Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(1):4-15.

Thomsen S. F. (2014). Atopic dermatitis: Natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*.

Zaniboni M. C, Samorano L. P, Orfali R. L & Aoki V. (2016). Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol* 2016; 91(4):472-478.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

André Chaves Calabria – 50%

Claudia Spaniol – 25%

Graziela Társis Araujo Carvalho – 25%