



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA ALEXANDRA DA SILVA MENDES

ASMA BRÔNQUICA E DERMATITE ATÓPICA EM IDADE PEDIÁTRICA

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

FEVEREIRO/2023

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ASMA BRÔNQUICA E DERMATITE ATÓPICA EM IDADE PEDIÁTRICA

Maria Alexandra da Silva Mendes¹, Professora Doutora Anabela Mota Pinto^{1,2}, Professora
Doutora Ana Todo Bom^{1,3}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
3. Professora Associada com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Professora Doutora Ana Todo Bom

Rua Larga, 3004-504 Coimbra, Portugal

atodobom@fmed.uc.pt

Índice

1. Resumo.....	1
2. Abstract.....	2
3. Lista de abreviaturas.....	3
4. Introdução.....	4
5. Metodologia.....	7
6. Resultados.....	8
6.1. Disfunção da barreira epidérmica.....	8
6.1.1. Linfopoiétina do estroma tímico.....	9
6.1.2. Filagrina.....	11
6.1.3. <i>Tight Junctions</i>	13
6.2. Microbioma.....	14
6.2.1. Microbioma intestinal.....	15
6.2.2. Microbioma e dermatite atópica.....	15
6.2.3. Microbioma e asma.....	17
6.2.4. Microbioma e marcha atópica.....	18
6.3. Contestações à marcha atópica.....	19
7. Discussão e Conclusões.....	21
8. Agradecimentos.....	24
9. Referências Bibliográficas.....	25

1. Resumo

A asma alérgica e a dermatite atópica são duas patologias alérgicas com incidência e prevalência crescentes em idade pediátrica. Cerca de 1/3 das crianças com dermatite atópica desenvolvem posteriormente asma alérgica, numa progressão de doenças denominada marcha atópica. Desta forma, o objetivo desta revisão narrativa foi entender a fisiopatologia que conduz ao desenvolvimento de asma alérgica em crianças com antecedentes de dermatite atópica, importante para o desenvolvimento de medidas de prevenção. Para tal, realizamos uma pesquisa bibliográfica dos últimos 10 anos nas bases de dados PubMed/EMBASE e Índice das Revistas Médicas Portuguesas Online.

Do estudo realizado percebemos que a disfunção da barreira epidérmica e a alteração do microbioma são dois fatores importantes para a progressão da marcha atópica. A epiderme das crianças com dermatite atópica apresenta mutações com perda de função da filagrina, alteração nas *tight junctions* epiteliais, aumento da expressão de linfopietina do estroma tímico e colonização por *Staphylococcus aureus*. Tal conduz a uma barreira epidérmica deficiente nestas crianças, com consequente aumento da permeabilidade transcutânea e sensibilização alérgica. Adicionalmente, o microbioma intestinal das crianças com dermatite atópica e asma alérgica encontra-se alterado, com repercussões na imunidade inata e adaptativa. Assim, pode-se identificar as crianças em risco de progredir para asma alérgica através da deteção de mutações no gene da filagrina ou através de métodos não invasivos, como a medição do pH cutâneo e da perda transcutânea de água. Posto isto, a restauração barreira cutânea e a correção da disbiose são duas ferramentas importantes na prevenção da marcha atópica.

Apesar de ainda existem dúvidas quanto à prevalência da marcha atópica, bem como da causalidade da dermatite atópica nesta progressão de doenças atópicas, a associação destas patologias não é posta em causa e é importante na abordagem destas crianças.

Palavras-chave: Asma, Dermatite Atópica, Fisiopatologia, Marcha Atópica, Barreira epidérmica, Microbioma

2. Abstract

Allergic asthma and atopic dermatitis are two allergic pathologies with increasing incidence and prevalence in children. About 1/3 of children with atopic dermatitis later develop allergic asthma, in a disease progression known as the atopic march. Thus, the objective of this narrative review was to understand the pathophysiology that leads to the development of allergic asthma in children with a history of atopic dermatitis, which is important for the development of preventive measures. For this, we carried out a bibliographical research of the last 10 years in the PubMed/EMBASE and *Índex das Revistas Médicas Portuguesas Online* databases.

From this study, we noticed that the dysfunction of the epidermal barrier and the alteration of the microbiome are two important factors for the progression of the atopic march. The epidermis of children with atopic dermatitis presents mutations with loss of filaggrin function, changes in epithelial tight junctions, increased expression of thymic stromal lymphopoietin and colonization by *Staphylococcus aureus*. This leads to a deficient epidermal barrier in these children, with a consequent increase in transcutaneous permeability and allergic sensitization. Additionally, the intestinal microbiome of children with atopic dermatitis and allergic asthma is altered, affecting innate and adaptive immunity. Thus, children at risk of progressing to allergic asthma can be identified by detecting mutations in the filaggrin gene or through non-invasive methods, such as measuring skin pH and transcutaneous water loss. Restoring the skin barrier and correcting dysbiosis are two important tools in preventing the atopic march.

Although there are still doubts about the prevalence of the atopic march and the causality of atopic dermatitis in this progression of atopic diseases, the association of these pathologies is not called into question and is important in the approach of these children.

Keywords: Asthma; Dermatitis, Atopic; Physiopathology; Atopic March; Epidermal Barrier; Microbiome

3. Lista de abreviaturas

Ac – Anticorpos

AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta

CLDN1 – Gene da claudina-1

DA – Dermatite atópica

FLG – Filagrina

GM-CSF – Fator estimulador de colónias de granulócitos; *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

IC – Intervalo de confiança

IgE – Imunoglobulina E

INF- γ – Interferão- γ

IL – Interleucina

ILC2 – Células linfóides inatas do tipo 2; *type 2 innate lymphoid cells*

JAMs – Moléculas de adesão juncional; *junctional adhesion molecule*

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

OVA – Ovalbumina

SPINK5 – Gene codificador do inibidor da serina protease Kazal-tipo 5

SNPs – Polimorfismos de nucleótido único; *single nucleotide polymorphism*

Th1/2 – Linfócitos/células *helper* do tipo 1/2

TJs – *Tigh junctions*

TLRs – *Toll-like receptors*

Treg – Células T reguladoras

TSLP – Linfopoiética do estroma tímico; *thymic stromal lymphopoietin*

VSR – Vírus sincicial respiratório

ZO – *Zonula occudens*

4. Introdução

A incidência e prevalência das doenças atópicas têm aumentado nos países desenvolvidos,¹ o que provoca um grande impacto económico e social. Segundo o estudo *Global Burden Disease* de 2019,² nas crianças até aos 9 anos, a asma ocupa o 19º lugar e a dermatite o 25º lugar na classificação de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, tendo havido uma subida de ambas na classificação no decorrer dos anos. A atopia é a predisposição genética de um indivíduo em desenvolver doenças alérgicas como a dermatite atópica (DA), alergia alimentar, asma e rinite alérgicas, da qual resulta a formação de anticorpos (Ac) anti-imunoglobulina E (IgE), sendo uma reação alérgica a resposta exagerada do sistema imunitário a um alérgeno inócuo.³

A asma brônquica é definida como “uma doença heterogénea, caracterizada quase sempre por uma inflamação crónica das vias aéreas, marcada por uma história de sintomas respiratórios como sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse que podem variar de intensidade e ao longo do tempo, juntamente com uma limitação variável do fluxo expiratório”.⁴ A asma tem sido classificada em diferentes fenótipos e endótipos que podem ser sumariados em dois grupos distintos de acordo com a inflamação das vias aéreas: asma alérgica do tipo eosinofílica e asma com inflamação neutrofílica/pancigranulocítica. Estas definições têm as suas limitações, uma vez que sintomas similares podem surgir de diferentes mecanismos patofisiológicos e consequentemente diferentes endótipos podem corresponder ao mesmo fenótipo.⁵ A asma alérgica é o fenótipo mais prevalente em idade pediátrica, correspondendo a 80% de todos os casos de asma nesta faixa etária.⁶ Esta afeta até 20% das crianças, com variações dependendo da área geográfica.⁵ A Organização Mundial de Saúde estima que em 2025 o número de asmáticos aumente em 100 milhões.⁷ Esta tem um grande impacto na saúde e quotidiano das crianças, devido ao uso de medicação diária, visitas regulares aos serviços de saúde e ausência escolar (em média de 9,2 dias por ano) e, consequentemente, na qualidade de vida dos seus familiares.^{8,9}

A asma alérgica é caracterizada por um perfil celular T2 e traduz-se por uma inflamação eosinofílica das vias aéreas. No epitélio respiratório, como resposta a variados alérgenos, ocorre libertação de citocinas epiteliais como interleucina (IL)-25, IL-33 e linfopietina do estroma tímico (TSLP, *thymic stromal lymphopietin*). Este ambiente citocínico promove a diferenciação de linfócitos *helper* do tipo 2 (Th2) e conduz à libertação de IL-4, IL-5 e IL-13,⁵ que induzem a recombinação de mudança de classe da IgE e maturação das células B.⁶

Num estudo de coorte realizado em crianças com pelo menos um progenitor com doença atópica, as crianças com DA demonstraram ter maior risco de desenvolver asma alérgica (*odds ratio* 3.2, 95% IC 1.5–6.9, $p < 0.003$) relativamente a crianças sem DA.¹⁰ Assim, a

história familiar e pessoal de atopia, nomeadamente de DA, alergia alimentar ou rinite alérgica, sugerem o diagnóstico de asma alérgica.⁵

A DA é uma doença inflamatória cutânea comum, caracterizada por erupção cutânea pruriginosa e xerose.¹¹ Os sintomas incluem lesões eritematosas, exsudativas e pruriginosas especialmente à noite, que evoluem para espessamento dérmico e descamação. Nos lactentes, geralmente surge como pápulas e crostas na face, enquanto crianças mais velhas e adultos frequentemente apresentam erupções cutâneas nos joelhos ou cotovelos, principalmente na zona das pregas das articulações, no dorso das mãos ou no couro cabeludo.¹² A DA tem uma prevalência que varia entre 10% a 20% nas crianças e adolescentes europeus. Em 80% dos casos, tem início na infância, sendo que 50% desenvolvem doença durante o primeiro ano de vida e 30% entre os 1 e 5 anos.¹³ Esta patologia tem grandes implicações na qualidade de vida e saúde mental das crianças, principalmente pelo prurido intenso que condiciona distúrbios do sono.¹⁴ Por outro lado, apresenta elevados custos sociais e financeiros, devido aos custos diretos com os cuidados com a criança, bem como aos custos indiretos por ausência laboral por parte dos cuidadores.³ A história familiar de DA é um fator de risco identificável importante, uma vez que a sua heritabilidade é aproximadamente 7.5%.¹⁵

Investigações sobre a etiologia e fisiopatologia da DA indicam as alterações genéticas da barreira cutânea, nomeadamente no gene filagrina (FLG), a desregulação do sistema imunitário com predominância de células Th2 e as alterações do microbioma como base do desenvolvimento da doença, tendo uma natureza heterogénea e multifatorial.¹⁶ Alergénios, substâncias irritativas e infeções, nomeadamente por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), são alguns exemplos de fatores desencadeantes de DA.¹¹ Mutações no gene da FLG são o fator de risco mais forte e podem ser o passo inicial no desenvolvimento da DA e de outras doenças atópicas.¹⁵

A patofisiologia da DA envolve uma interação entre a barreira epidérmica e as respostas imunes inatas e adaptativas do tipo 2.¹⁵ Na fase inicial e aguda da doença, ocorre uma resposta imune Th2, com produção de IL-4, IL-5, IL-13 e TSLP e em lesões crónicas há um desvio para resposta tipo Th1 (INF- γ , IL-12 e GM-CSF).^{12,15} O sistema imune inato da pele encontra-se alterado nos doentes com DA, uma vez que os peptídeos antimicrobianos se encontram diminuídos. Por este motivo, como a pele é a primeira linha de defesa do organismo, estes doentes apresentam aumento da suscetibilidade a infeções. De facto, tanto a pele saudável como a pele com lesões dos doentes com DA está frequentemente colonizada por *S. aureus*, o que conduz ao agravamento e exacerbação das lesões cutâneas.¹²

Estudos epidemiológicos demonstram que as doenças atópicas estão temporalmente associadas e poderão relacionar-se causalmente.¹⁰ A multimorbilidade das doenças alérgicas torna-se mais prevalente com a idade, sendo que desde a puberdade até à idade adulta, a asma ocorre mais frequentemente em conjunto com outras doenças alérgicas do que como uma entidade singular.¹⁷ A progressão da DA para outras doenças atópicas, como a asma e a rinite alérgicas é denominada “marcha atópica”. Esta é impulsionada por fatores genéticos e ambientais resultando numa resposta imune tipo 2 e níveis de IgE elevados.¹⁰ Geralmente, a DA é considerada o primeiro passo nesta progressão de doenças atópicas, onde ocorre maior sensibilização a alérgenos devido a disfunção da barreira epidérmica, a desregulação do perfil imunológico e a disbiose microbiana.¹⁵ A marcha atópica ocorre em mais de 50% das crianças com DA,¹⁸ sendo que 1/3 dos doentes com DA desenvolvem asma alérgica.¹⁹

Uma vez que a asma não tem cura, o seu tratamento deve assentar no controlo da doença e prevenção de evolução negativa. Esta pode incluir a prevenção da progressão da marcha atópica. Desta forma, perceber a fisiopatologia da marcha atópica, isto é, os mecanismos que conduzem à progressão da DA para a asma alérgica, poderá ser útil para a descoberta de estratégias de prevenção da asma alérgica e prever quais os doentes com DA que com maior probabilidade seguirão a marcha atópica. Assim, o objetivo desta revisão é compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à marcha atópica, dando enfoque à relação entre a DA e a asma alérgica nas crianças, de forma a encontrar formas de prevenção para sua progressão.

5. Metodologia

Para a elaboração deste trabalho de revisão e a fim de cumprir os objetivos propostos, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed/EMBASE e Índice das Revistas Médicas Portuguesas Online entre julho de 2022 e novembro de 2022.

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes equações de pesquisa: “*Asthma/epidemiology*” [Majr] OR “*Asthma/etiology*” [Majr] OR “*Asthma/physiopathology*” [Majr]; “*Dermatitis, Atopic/epidemiology*” [Majr] OR “*Dermatitis, Atopic/etiology*” [Majr] OR “*Dermatitis, Atopic/physiopathology*” [Majr]; “*Asthma/prevention and control*” [Majr] OR “*Dermatitis, Atopic/prevention and control*” [Majr]. Para além disso, foram utilizados os termos de pesquisa “*Asthma AND Filaggrin*” e “*Asthma AND Tight junctions*”.

Desta pesquisa, os artigos obtidos foram selecionados com base nos títulos e leitura dos resumos, dando primazia a artigos de revisão sistemática, revisão narrativa e meta-análises, em inglês ou português e publicados nos últimos 10 anos. Foram excluídos artigos não relacionados com o objetivo do trabalho, sem texto completo disponível e que não abordavam a idade pediátrica (entre os 0-18 anos). Para além disso, foram analisados estudos considerados relevantes no momento da consulta bibliográfica de alguns artigos, ainda que publicados no período anterior ao supracitado.

Após a aplicação destes critérios, foram selecionadas 51 fontes bibliográficas, a partir das quais foi realizada a presente revisão.

6. Resultados

6.1. Disfunção da barreira epidérmica

A pele tem diversas e importantes funções, tais como função de barreira mecânica, regulação hídrica e térmica, função sensorial e de excreção.²⁰ A sua camada mais externa, a epiderme, é constituída por 5 estratos, que traduzem a diferenciação sequencial dos queratinócitos: córneo, lúcido, granuloso, espinhoso e basal. O estrato córneo é formado por corneócitos (estadio final de diferenciação dos queratinócitos), que retêm filamentos de queratina imersos numa matriz de FLG e envoltos por um envelope lipídico. Desta forma, as células ficam achatadas e unidas pelos corneodesmosomas.²¹ Esta camada mais externa da epiderme tem como função controlar as perdas de água e prevenir a penetração de alergénios e microrganismos,¹³ nomeadamente pela sua reconhecida capacidade de intervenção imunológica. A epiderme está bem aderente à derme, um tecido rico em vasos e nervos, através de *tight junctions* (TJs), e contém células apresentadoras de antigénios (células de Langerhans) e células do sistema imune inato que potenciam as suas funções defensivas. O microbioma, que varia com a idade e localização, contribui para evitar a infeção da pele e de órgãos internos.¹⁵

As alterações da barreira epidérmica resultam da combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.¹² Têm sido realizados diversos estudos com o objetivo de identificar um gene candidato ao desenvolvimento da DA. Os estudos realizados têm identificado alterações em genes associados à barreira epidérmica, nomeadamente no complexo de diferenciação epidermal, sendo o mais estudado o gene da FLG.²² No entanto, nem todos os doentes com DA têm alterações no gene da FLG.^{22,23} Mutações no gene SPINK5 que codifica um inibidor da serina protease Kazal-tipo 5, também conduzem a disfunção da barreira epidérmica.¹³ Estas alterações estão presentes também na pele saudável destes doentes, o que sugere que estes defeitos precedem o desenvolvimento das manifestações clínicas.¹⁵ Como consequência desta disfunção da barreira epidérmica ocorre maior penetração de alergénios e maior perda de água,^{14,22} facilitando a interação dos alergénios com as células apresentadoras de antigénios e células imunes efetoras.¹² A resposta local de perfil T2, por sensibilização transcutânea, conduz ao aumento da IgE específica também expressa a nível sistémico.²⁴ Ocorre então a transição de um estado não atópico para um estado atópico, o que poderá aumentar o risco de desenvolver outras doenças alérgicas.¹²

As reações alérgicas não ocorrem unicamente nas regiões onde os alergénios contactam diretamente, mas também em locais distantes dessa zona de contacto.²⁴ Alguns estudos têm demonstrado que a sensibilização alérgica, que corresponde à positividade de IgE específica no soro ou um *prick test* positivo para um alergénio,²⁵ é um fenómeno secundário na DA

durante a evolução crónica da doença, mas também um *trigger* importante para as suas exacerbações. Para além disso, é um fator de risco para a progressão para asma.¹² De facto, tem sido demonstrado que crianças com DA e história familiar de alergia têm um maior risco de desenvolver asma se concomitantemente estiverem sensibilizados, nomeadamente para o ovo (risco relativo 1.4; 95% IC 1.1-1.7), pólen (risco relativo 1.7; 95% IC 1.4-2.1), mas também para outros alergénios.¹⁹ Para além disso, a exposição cutânea repetida a alergénios do ovo induz uma inflamação *DA-like* e hiperreatividade brônquica *asma-like* em modelos de murganho,²⁴ sendo que nas crianças a DA parece estar associada a inflamação das vias aéreas, mesmo na ausência de asma.¹² A sensibilização cutânea precede a sensibilização das vias aéreas para o mesmo alergénio e é um dos fatores de risco mais fortes para o desenvolvimento de asma.^{19,26} Esta sensibilização tem maior impacto no início da asma alérgica quando ocorre nos primeiros anos de vida e a múltiplos alergénios, estando também associada a exacerbações mais severas, com necessidade de hospitalização.²⁶

Apesar de tudo, ainda está por esclarecer se a desregulação da barreira epidérmica precede a desregulação imunitária (hipótese “*outside-in*”) ou se a desregulação do sistema imune precede a disfunção da barreira epidérmica.²² Efetivamente, existem alguns indícios de que algumas formas de DA poderão desenvolver-se por uma disfunção da barreira epidérmica secundária a uma desregulação do sistema imunitário, com consequente alteração na diferenciação dos queratinócitos.²⁷

6.1.1. Linfopoietina do estroma tímico

Lesões agudas e crónicas da pele de doentes com DA expressam maior quantidade de TSLP,¹⁰ uma *IL-7-like* com expressão nas células epiteliais e nos queratinócitos.^{11,15} Diversos estudos genéticos têm identificado que polimorfismos de nucleótido único (SNPs, *single nucleotide polymorphism*) para a TSLP e o seu recetor (IL-7R α) estão positivamente relacionados com a DA¹⁰ e que SNPs de TSLP aumentam o risco de asma em crianças com DA.²⁸

A estimulação da TSLP pode ocorrer devido a trauma, contacto com microrganismos e inflamação.¹⁹ O prurido intenso que caracteriza a DA leva a escoriações na pele que induz a expressão de TSLP e agrava o curso da doença, resultando num ciclo vicioso de prurido, escoriação e maior expressão de TSLP.¹³ A TSLP tem um papel importante na regulação imunológica da resposta alérgica, uma vez que estimula a resposta imune Th2, estando relacionada também com outras doenças alérgicas, nomeadamente a asma alérgica, alergia alimentar e rinite alérgica.¹⁰ A TSLP e outras alarminas como a IL-33 e IL-25 libertadas

potenciam a ação de células linfóides inatas do tipo 2 (ILC2, *type 2 innate lymphoid cells*) na ativação de células dendríticas que aumentam a sensibilização a alérgenos e ativam respostas imunes primárias e secundárias.¹¹ As células dendríticas ativadas conduzem à proliferação de células T CD4+ que se diferenciam em células Th2. Conseqüentemente, ocorre produção de citocinas inflamatórias, tais como a IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31 que levam a maior produção de IgE, migração leucocitária e ativação de mastócitos e eosinófilos, que têm um papel crucial na inflamação cutânea.^{11,13} Para além disso, a TSLP reduz a expressão de FLG na epiderme,²⁹ agravando a disfunção da barreira epidérmica.

Diversos estudos têm demonstrado que polimorfismos de TSLP e a sobre-expressão de TSLP estão também associados à asma. Os fibroblastos pulmonares e o epitélio brônquico apresentam mRNA TSLP,³⁰ sendo que os doentes asmáticos têm maior expressão de TSLP no soro e lavado broncoalveolar comparado com os indivíduos normais.^{15,30} De facto, os resultados obtidos em estudos clínicos com o fármaco tezepelumab (anticorpo monoclonal humano contra TSLP) em doentes com asma severa não controlada provocou uma melhoria na asma alérgica aguda relativamente ao grupo placebo, o que demonstra a importância da TSLP nesta patologia.^{11,15}

Num estudo de Demehri et al., foram usados ratinhos com alteração na via de sinalização *Notch*,¹⁰ um recetor transmembranar expresso na superfície dos queratinócitos. A sua eliminação conduz à alteração da diferenciação da epiderme, resultando num defeito da barreira cutânea, com perda transcutânea de água, e conseqüente aumento de TSLP.³¹ Estes ratinhos foram sensibilizados através da epiderme à ovalbumina (OVA) e, em seguida, receberam uma provocação de OVA por inalação. Como resultado, houve um aumento de sete vezes na infiltração de eosinófilos no pulmão, hiperplasia caliciforme extensa e hiperreatividade da via aérea mais grave, comparativamente aos ratinhos normais.¹⁰ Este estudo demonstrou que o defeito na barreira epidérmica ativa um sinal que promove o desenvolvimento de atopia a nível pulmonar, provavelmente devido ao aumento de TSLP.³¹ Estudos de Zhang et al. demonstraram também que modelos de ratinhos TSLP-/- não exibiram sintomas de DA nem respostas asmáticas ao OVA inalado, o que confirma, mais uma vez, a importância da TSLP no desenvolvimento de asma.^{30,32} Num modelo sem o recetor IL-7R α , os ratinhos com deficiência da via sinalização *Notch* não desenvolveram hiperreatividade brônquica.^{10,19,27}

Demehri et al. mostraram também que a elevação significativa de TSLP sérico parece ser suficiente para ocorrer hiperreatividade brônquica a alérgenos inalados, mesmo na ausência de sensibilização cutânea.^{10,31} Tal sugere que a ligação entre o aumento de TSLP na pele de DA e outras doenças alérgicas pode ocorrer de forma independente do defeito da barreira

epidérmica.^{10,19} Para além disso, o estudo de Zhang et al. mostrou que o aumento da expressão de TSLP no epitélio cutâneo e o seu subsequente aumento na circulação não levou a inflamação pulmonar na ausência de sensibilização a OVA.³³ Perante isto, Luo et al. propõem outro modelo para explicar a marcha atópica: modelo de “eventos sociais”. Este afirma que certos alérgenos são capazes de despoletar uma reação alérgica em diferentes locais. Portanto, a conexão entre a pele e os pulmões pode estar na produção local de TSLP, devido a sensibilização, neste caso, por OVA.^{24,33}

6.1.2. Filagrina

O gene da FLG faz parte do complexo de diferenciação epidermal localizado no braço curto do cromossoma 1.²⁹ Este codifica a profilagrina, uma molécula de elevada massa molecular, insolúvel e inativa.^{23,29} Durante a diferenciação dos queratinócitos, a profilagrina é degradada por proteólise e desfosforilação em monómeros de FLG.²⁹ A FLG possui diversas funções, tais como a capacidade de promover a agregação dos filamentos de queratina da epiderme, o que facilita o achatamento dos corneócitos e contribui para a função de barreira protetora; induzir a formação do fator de hidratação natural da pele, constituído pelos seus produtos de degradação juntamente com o ácido hialurónico, lactato, sódio, potássio, magnésio, fosfato, cálcio e citrato;^{15,29} e ainda intervir na regulação do pH do estrato córneo,¹² mantendo-o entre 4.5 a 5.5.

As alterações na expressão da FLG podem ocorrer por defeito genético e/ou adquirido,³⁴ sendo que as mutações com perda de função são as mais associadas à DA.¹⁵ Foram descritas cerca de 60 mutações no gene da FLG que têm sido associadas a defeitos na barreira epidérmica.^{22,29} Estas mutações apresentam frequências diferentes conforme as populações analisadas.²² Na Europa, cerca de 10% da população apresenta mutações no gene da FLG,¹⁵ sendo 80% mutações *nonsense* R501X e 2282del4.³⁵ Estas resultam na transcrição prematura ou na incapacidade de processar a profilagrina em FLG. As variantes R244x e S3247X foram encontradas em menor frequência na população,²⁹ enquanto outras mutações têm sido descritas na população asiática sem predomínio de variantes.^{35,36} No entanto, apenas 50% dos doentes com DA moderada a severa têm mutações no gene da FLG¹⁸ e a perda de água transcutânea ocorre também nos doentes sem mutações.³⁵ Com efeito, estão descritos outros fatores que contribuem para a diminuição da sua expressão, nomeadamente a IL-4, IL-13, TSLP e IL-25.^{18,27}

A expressão da FLG está diminuída nos doentes com DA e o seu aumento está associado à redução do risco de doença no primeiro ano de vida.³⁶ A DA associada a mutações no gene

da FLG tem sido descrita com algumas características particulares, nomeadamente a hiperlinearidade palmar, aumento do risco de asma, sensibilização alérgica, níveis de IgE mais elevados e história familiar de atopia,³⁵ tendo os doentes com estas alterações maior probabilidade de progredir na marcha atópica.¹⁵ Para além disso, estes doentes desenvolvem DA mais cedo e de forma mais persistente.²⁷

Modelos animais têm demonstrado que a diminuição da expressão de FLG conduz a xerostomia, o que facilita a penetração de microrganismos e alergénios. Como consequência ocorre sensibilização transcutânea, o que conduz a uma inflamação local e sistémica, com uma resposta de perfil T2.^{11,29,36} A menor expressão de FLG leva também a um aumento do pH, com consequente ativação de serinas proteases. Estas, por sua vez, podem conduzir a uma maior disrupção da barreira epidérmica, inflamação do tipo Th2²² e libertação de IL-25, IL-33 e, particularmente, TSLP.²⁹ O aumento do pH conduz também a maior colonização da pele por *S. aureus* e *Candida Albicans*.^{18,29}

A FLG não é expressa a nível dos brônquios ou do epitélio nasal,²² mas a relação entre as variantes R501X e 2282del4 e a asma, em pessoas com DA, foi descrita pela primeira vez por Palmer et al..²⁹ Efetivamente, doentes com alterações no gene da FLG têm maior risco de desenvolver outras doenças alérgicas, incluindo alergia alimentar e asma alérgica.^{12,22} Crianças com alterações no gene da FLG têm maior risco de asma aos 5 anos, aumento das exacerbações desde o primeiro ano de vida,²² com aumento das admissões hospitalares e custos com medicação,³⁵ e maior probabilidade de patologia alérgica até à idade adulta.³⁴ Foi demonstrada uma associação forte entre mutações no gene da FLG e doentes com asma alérgica e DA (*odds ratio* 3.29; 95% IC 2.84-3.82), sendo que para as mutações R501X e 2282del4 foi demonstrado um *odds ratio* de 1.80 (95% IC 1.34-2.41).²² Na ausência de DA, as mutações com perda de função da FLG não se associam a risco de asma (*odds ratio* 0.80; 95% IC 0.46-1.41), o que demonstra que as mutações no gene da FLG estão associadas a asma, mas apenas nos doentes com DA.^{10,22} Assim, estes dados suportam a hipótese de que a asma segue a sensibilização alérgica transcutânea que ocorre devido ao defeito da barreira epidérmica, nomeadamente por alteração do gene da FLG.³⁴ Para além disso, existe uma associação sinérgica entre DA, sensibilização a alergénios alimentares e mutações com perda de função na FLG na progressão da marcha atópica. De facto, demonstrou-se que em crianças com estas duas condições, as mutações no gene da FLG têm um valor preditivo positivo de 100% para asma.²²

6.1.3. *Tight Junctions*

As *tight junctions* (TJs), descritas pela primeira vez em 1970 por Fauquhar e Paladeand,³⁷ são junções intercelulares epiteliais localizadas na região apical do contacto célula-célula,³⁸ que podem ser encontradas no estrato granuloso da epiderme¹⁵ e no epitélio respiratório.⁶ As TJs são formadas por proteínas transmembranares, nomeadamente as claudinas, *zonula occludens* (ZO), ocludina, tricelulina e moléculas de adesão juncional (JAMs, *junctional adhesion molecule*).³⁸ Uma função importante das TJs é funcionar como uma barreira que determina a permeabilidade seletiva de iões, água e proteínas através da via paracelular.^{15, 38} Alterações nestas proteínas transmembranares, particularmente da claudina-1, têm sido associadas ao desenvolvimento de DA e asma.

Análises de SNPs têm sugerido que o gene da claudina-1 (CLDN1) pode ser um novo gene de suscetibilidade para a DA.⁽³⁹⁾ As TJs funcionam como uma segunda barreira da epiderme²² que é envolvida quando o estrato córneo é transgredido.²⁷ Na epiderme de doentes com DA, a expressão de claudinas, nomeadamente da claudina-1, claudina-4 e claudina-23, está reduzida, mesmo na pele não lesional, o que provoca disfunção da barreira epidérmica pela diminuição da resistência bioelétrica e aumento da permeabilidade epidérmica.^{15,39,40} A importância das TJs foi demonstrada por um trabalho de Furuse et al., no qual foram usados ratinhos com ausência de claudina-1. Estes ratinhos morreram no primeiro dia com desidratação severa e pele enrugada devido ao aumento da permeabilidade epidermal, alteração da composição de ceramida e do processamento da FLG.^{15,18,22} Estes ratinhos não tinham alteração na expressão de proteínas ou lípidos do estrato córneo que pudessem explicar a alteração observada na pele,³⁹ o que demonstrou que a alteração do estrato granuloso conduz a um estrato córneo também aberrante.^{15,18,22}

Alteração das TJs também é uma característica da asma,⁶ sendo que a expressão de claudina-1 no epitélio respiratório está inversamente correlacionada com a gravidade da doença.⁴⁰ No epitélio respiratório da população saudável estão presentes as claudina-1, claudina-4, claudina-12, claudina-25 e claudina-18, sendo que esta última apenas é encontrada no pulmão, comparativamente com o epitélio cutâneo.⁴¹ No entanto, no epitélio respiratório de doentes asmáticos foi detetada a diminuição da expressão de claudina-18, claudina-4, claudina-1 e ZO-1.^{40,41} Em modelos de ratinhos com asma com alteração no CLDN1 no epitélio respiratório ocorreu exacerbação da inflamação e aumento da hiperreatividade brônquica. Para além disso, demonstrou-se que a inflamação do tipo 2 que ocorre na asma conduz a diminuição da expressão de claudina-1.⁴⁰

A expressão de CDLN1 está inversamente correlacionada com os níveis de IgE sérica e eosinófilos circulantes, o que sugere que defeitos nas TJs promovem um *switch* para

polaridade Th2.^{15,18,22} Para além disso, as células apresentadoras de antígeno, nomeadamente as células de Langerhans, têm maior acesso a alérgenos quando as TJs estão comprometidas³⁹ e foi demonstrado que a IL-4 e IL-13 diminuem a expressão da claudina-1.^{40,41} Perante estes dados, têm surgido hipóteses que relacionam a alteração na expressão das TJs com a marcha atópica. O estudo de Benedetto et al. coloca a hipótese de que a menor expressão de CLDN1 na DA leva a maior penetração de antígenos, conduzindo a sensibilização alérgica e possivelmente também a alteração do microbioma.³⁹ Outra hipótese foi colocada por Xia et al. que afirmam que a entrada de alérgenos pela barreira epidérmica conduz a inflamação local e sistémica do tipo T2 em doentes com DA, com o aumento de IL-4 e IL-13. Como consequência ocorre diminuição da expressão de claudina-1 nas vias respiratórias, resultando na disfunção da barreira epitelial respiratória e na progressão da inflamação alérgica para os pulmões.⁴⁰

6.2. Microbioma

O termo microbiota é usado para descrever o conjunto de microrganismos que habitam algumas partes do corpo humano e que vive em simbiose, enquanto microbioma é o conjunto dos microrganismos com o seu genoma.⁴² O microbioma humano engloba bactérias, vírus, fungos e protozoários que colonizam diversos locais do corpo, nomeadamente o trato gastrointestinal, as vias aéreas e a pele, e que se vão desenvolvendo e diversificando ao longo do crescimento da criança. O período desde a conceção até aos 2 anos de vida representa uma janela de oportunidade crítica no seu desenvolvimento, sendo influenciado por diversos fatores pré e pós-natais, nomeadamente o tipo de parto, a idade gestacional, a amamentação, o uso de antibióticos e o estilo de vida.⁴³ A microbiota intestinal de crianças saudáveis é constituída maioritariamente pelos géneros *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp. e *Ruminococcus* spp., a microbiota cutânea pelos géneros *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp. e *Sneathia* spp. e a microbiota respiratória pelos géneros *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp. e *Veillonella* spp..⁴⁴

O microbioma modula o sistema imune inato e adaptativo e, portanto, tem sido associado a diversas patologias, incluindo as doenças alérgicas como a DA e asma. Desta forma, têm surgido hipóteses para explicar a associação do microbioma a estas patologias, tal como a “hipótese higiénica”, que afirma que a maior exposição a microrganismos e alérgenos na infância está associada a menor risco de desenvolvimento de patologia alérgica,⁴³ e a “hipótese dieta-microbioma”. Esta afirma que o microbioma intestinal é modificado pela dieta, nomeadamente pela diminuição do consumo de fibras e o aumento do consumo de lípidos.⁴⁴ Como consequência, há diminuição da produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC),

como o propionato e o butirato, que regulam a função leucocitária⁴² e a proliferação e ativação das células T reguladoras (Treg), contribuem para o processo de maturação das células dendríticas na medula óssea e aumentam a expressão das TJs epiteliais.⁴⁴

6.2.1. Microbioma intestinal

O microbioma intestinal é constituído por cerca de 100 trilhões de microrganismos,⁴⁴ tornando-o o sistema com maior quantidade e diversidade de microrganismos. Ao nascimento, o trato gastrointestinal é praticamente estéril, mas as exposições ambientais durante a infância levam à colonização do intestino ao longo do crescimento.⁴⁵ A composição e estrutura do microbioma intestinal está dependente de diversos fatores como a idade, património genético, fatores dietéticos, utilização de fármacos, pH intestinal, peristalse, imunoglobulinas da mucosa e disponibilidade de nutrientes.⁴²

O microbioma intestinal tem um papel importante no desenvolvimento, maturação e diferenciação do sistema imunitário das crianças.^{42,43} A microbiota intestinal compete com outros microrganismos, impedindo a sua colonização, e interage com diferentes partes do corpo. Desta forma, influencia a patogénese de diversas patologias,⁴² incluindo de doenças não-gastrointestinais, como a asma, DA, obesidade, diabetes mellitus tipo 1 e autismo.⁴⁵

O microbioma intestinal tem a capacidade de influenciar o microbioma da pele, por exemplo, pela ação do ácido propiónico produzido pela microbiota intestinal que tem um efeito antimicrobiano contra o *S. aureus metilino-resistente* adquirido na comunidade. Para além disso, a microbiota intestinal também se relaciona com a composição da microbiota pulmonar. Esta relação pode ser justificada pela inalação do conteúdo gástrico pelo refluxo gastroesofágico e pela deglutição das secreções pulmonares. Adicionalmente, o impacto imune da microbiota intestinal a nível local e sistémico também modula o sistema imunitário pulmonar.⁴² O microbioma intestinal nas crianças atópicas apresenta um número reduzido de bactérias imunomoduladoras como *Clostridium cluster IV*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Akkermansia muciniphila*, assim como da família *Enterobacteriaceae*.⁴⁵

6.2.2. Microbioma e dermatite atópica

O microbioma cutâneo é um dos principais constituintes da barreira epidérmica,¹¹ sendo importante na proteção contra microrganismos invasores e para maturação imunológica.⁴⁴ Inúmeros fatores podem influenciar a composição do microbioma da pele, nomeadamente a idade, sexo, etnia, clima, exposição ultravioleta e o estilo de vida.³⁴ A microbiota cutânea de

crianças com DA apresenta uma diminuição dos géneros *Dermacoccus* spp. e aumento de *Gemella* spp. e *Staphylococcus* spp..⁴⁴

As espécies de *Staphylococcus* são importantes na patogénese da DA. A DA severa está relacionada com a diminuição da diversidade microbiana e tem sido diretamente relacionada com níveis elevados de anticorpos anti-enterotoxina A e B do *S. aureus*.⁴⁴ Demonstrou-se que as espécies comensais da pele estão reduzidas aos 2 meses em crianças que desenvolvem DA no primeiro ano de vida^{43,44} e o *S. aureus* está presente em 90% dos doentes.¹⁴ A xerostomia que caracteriza a DA potencia o crescimento de *Staphylococcus* invasivos e diminui o crescimento de microrganismos comensais,³⁴ como *S. epidermidis*. Esta bactéria é importante no controlo da infeção por *S. aureus*, pois produz metabolitos antimicrobianos que limitam o seu crescimento e ativam *toll-like receptors* (TLRs) do tipo 2 que induzem a produção de peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos.⁴³ Desta forma, com a diminuição de *S. epidermidis*, os queratinócitos de doentes com DA têm menor capacidade de produzir péptidos antimicrobianos. O *S. aureus* produz elevados níveis de serinas proteases,^{27,43} o que é agravado pelo aumento de IL-4, IL-13 e outras citocinas Th2,¹¹ contribuindo para a degradação da barreira cutânea característica da DA. Outro fator importante para a colonização desta bactéria é o aumento do pH cutâneo que ocorre nas exacerbações da DA. A microbiota dos doentes com DA usam a amónia para criar um ambiente menos favorável para as bactérias comensais e um ambiente ideal para a colonização por *S. aureus*.⁴⁴ Assim, na DA ocorre predominância de *S. aureus* relativamente a *S. epidermidis*, o que se relaciona com a gravidade da doença e o risco de sensibilização alérgica a alérgenos comuns.^{15,43}

Alterações no microbioma intestinal também têm sido associadas ao desenvolvimento de DA, uma vez que se observou menor diversidade do microbioma intestinal no primeiro mês de vida nas crianças que desenvolvem DA aos 6 meses e aos 2 anos.⁴⁴ Doentes com DA têm menor diversidade de *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, *Lachnobacterium* e *Faecalibacterium* no microbioma intestinal relativamente aos controlos.^{43,44} As espécies de *Bacteroidetes* têm efeitos anti-inflamatórios a nível intestinal, pois potenciam a conversão de linfócitos T CD4+ em linfócitos Tregs. Para além disso, foi observada a diminuição de *Faecalibacterium prausnitzii* em doentes com DA,⁴⁴ responsável pela fermentação de fibras da dieta para produzir AGCC.⁴³ Consequentemente, há diminuição dos níveis de butirato e propionato fecais, com maior colonização por microrganismos oportunistas e dano na mucosa intestinal. Desta forma, há entrada de metabolitos e toxinas em circulação, o que resulta na ativação de células Th2 cutâneas e aumento da inflamação cutânea.^{24,44}

6.2.3. Microbioma e asma

O microbioma das vias aéreas inferiores forma-se nos 2 primeiros meses de vida,⁴⁴ sendo que a sua composição depende de diversos fatores como a colonização por microrganismos da orofaringe e vias aéreas superiores, a capacidade de eliminação dos microrganismos patogénicos, as interações com o sistema imunitário e a concentração de oxigénio e pH local.⁴² Crianças que crescem em quintas tradicionais, com maior exposição a bactérias e fungos, apresentam menor risco de asma alérgica,²⁶ o que vai de encontro com a hipótese higiénica.

Em crianças com risco de asma foi demonstrado maior abundância *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e/ou *S. pneumoniae* nas vias aéreas.^{43,44} A combinação destas espécies no primeiro ano de vida está associada a sibilância persistente, resposta positiva ao broncodilatador, níveis elevados de IgE e de eosinófilos periféricos e diagnóstico de asma aos 5 anos.²⁶ Para além disso, a colonização por *Bacteroidetes* tem sido associada às exacerbações de asma do tipo eosinofílica.⁴³

Crianças com antecedentes de infeções respiratórias virais precocemente na infância também têm maior risco de asma.⁴⁴ A proporção de crianças com antecedentes de infeção pelo vírus sincicial respiratório (VSR), o principal responsável pelas bronquiolites no primeiro ano de vida, que desenvolveram asma foi duas vezes maior relativamente às crianças sem história de infeção.²⁶ Para além disso, um terço das crianças com mães asmáticas e antecedentes de bronquiolite desenvolvem asma, independentemente da gravidade da infeção.⁴⁶ Estudos recentes sugerem que alterações no microbioma pulmonar após infeções virais podem estar relacionadas com sensibilização alérgica e aumento do risco de asma.⁴⁴ De facto, estudos em animais demonstraram que a infeção por VSR induz um fenótipo Th2-*like* nas células Tregs, o que pode diminuir a tolerância a alérgenos.²⁶

O microbioma intestinal de crianças com risco de asma apresenta diminuição dos géneros *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* e *Rothia* aos 3 meses e redução dos géneros *Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium* e *Dialister* ao 1 ano de vida.⁴³ Fatores que influenciam o microbioma intestinal, como o parto por cesariana, amamentação, uso de probióticos e antibióticos, têm sido associados ao desenvolvimento de asma nas crianças.⁴⁵ Para além disso, crianças com baixa exposição a microrganismos no intestino também apresentam baixa exposição a microrganismos na mucosa respiratória.⁴⁴ De facto, a diminuição da diversidade da microbiota intestinal em crianças com 1 mês de vida está associada ao desenvolvimento de asma em idade escolar,^{24,44} sendo que a diversidade é mais importante que a predominância de algum género em particular para a modulação do sistema imunitário. Esta associação foi observada apenas em crianças que desenvolveram DA aos 2 anos.⁴⁴ Alguns

estudos sugerem que as alterações no microbioma intestinal durante a infância podem conduzir à produção de citocinas Th2²⁶ e que a diminuição de *Faecalibacterium prausnitzii* conduz à menor produção de AGCC, o que está associado ao aumento do risco de sensibilização alérgica e asma.⁴³

6.2.4. Microbioma e marcha atópica

Como descrito anteriormente, o microbioma é um importante modulador do sistema imunitário e alterações no microbioma a nível intestinal, cutâneo e pulmonar estão relacionadas com o desenvolvimento de DA e asma alérgica. Desta forma, alguns estudos têm relacionado essas alterações com a marcha atópica.

Em modelos de ratinhos, a enterotoxina B do *S. aureus* juntamente com a ovalbumina aumenta a sensibilização percutânea (com formação de IgE específica) e a hiperresponsividade brônquica e inflamação pulmonar induzida pela ovalbumina, através da via dependente de IL-17. Para além disso, a administração oral de enterotoxina B com ovalbumina resultou na diminuição da função das células Tregs, alteração da tolerância imune e predominância de respostas Th2. Assim, a disbiose que ocorre na DA, principalmente pela colonização por *S. aureus*, conduz à disfunção da barreira epidérmica, o que aumenta a sensibilização transcutânea, diminui a tolerância imunológica oral e promove resposta alérgica noutros órgãos,¹⁵ nomeadamente a nível pulmonar.

Por outro lado, o microbioma intestinal está alterado tanto na DA como na asma e sabe-se que as interações hospedeiro-microbiota que ocorrem a nível intestinal não têm apenas repercussões localmente, mas também nos pulmões e pele, com implicações na resposta imune.⁴⁴ Adicionalmente, as alterações que ocorrem no microbioma podem envolver *loci* de genes e *triggers* ambientais partilhados entre a DA e a asma, com uma sequência temporal, o que vai de encontro com um agrupamento das patologias.⁴⁷

No entanto, as mudanças do microbioma ocorrem primeiro na DA e agravam com a ocorrência de outras patologias alérgicas, pelo que não se sabe se os resultados obtidos na asma alérgica ocorrem apenas devido à sua patofisiologia ou se é a ocorrência de outras patologias alérgicas que leva à disbiose observada,⁴⁴ sendo necessários mais estudos.

O uso de probióticos (microrganismos vivos administrados com o objetivo de beneficiar a saúde)⁴⁸ no período pré e/ou pós-natal tem vindo a ser largamente estudado na tentativa de modificar o microbioma intestinal, porém com resultados heterogêneos.⁴⁹⁻⁵² Comparativamente aos probióticos, existem menos estudos acerca do uso de prebióticos

(componentes que podem ser usados pelos microrganismos comensais do hospedeiro) e simbióticos (combinação de prebióticos e probióticos)⁴⁸ nas patologias alérgicas, mas tem sido um tema em crescimento entre os investigadores, apesar de os resultados se mostrarem pouco promissores.^{53,54}

6.3. Contestações à marcha atópica

Apesar da evidência da existência da marcha atópica, continuam a surgir dúvidas quanto à sua prevalência e à causalidade da DA na progressão para outras patologias alérgicas.

Alguns estudos afirmam que a prevalência daqueles que seguem a via clássica da marcha atópica, ou seja, início na DA seguida por asma alérgica e rinite alérgica, é menor do que aquela que está descrita. Isto prende-se com facto de a grande maioria dos estudos longitudinais identificarem os doentes alérgicos com inquéritos com questões baseadas em “sim” e “não”, muitas vezes sem a confirmação do diagnóstico por parte de um médico.^{10,24} Para além disso, o uso de questionários traz o problema do viés de memória, que resulta normalmente numa estimacão exagerada da prevalência da doença.¹⁰ O estudo de coorte prospetivo *Childhood Origins of Asthma* seguiu 256 crianças desde o nascimento até aos 6 anos, com o objetivo de definir a relação entre infeção respiratória viral e o desenvolvimento de asma.⁵⁵ Neste estudo, para o diagnóstico de asma era preciso o cumprimento de pelo menos 1 de 5 critérios, confirmados por 4 investigadores em separado. Com estes critérios de diagnóstico mais rigorosos, a DA no primeiro ano de vida não foi associada ao diagnóstico de asma alérgica aos 6 anos (*odds ratio* 1.2; 95% IC 0.5-2.5, $p = 0.08$). Tal sugere que a progressão da marcha atópica pode não ser totalmente verdade quando são empregues critérios rigorosos para a identificação da patologia alérgica nos estudos.¹⁰

Outro problema identificado nos estudos de investigação da marcha atópica é o uso de terminologia abrangente para identificar as patologias,¹⁰ isto é, a utilização de termos que não têm em conta a heterogeneidade ou as variações da DA e asma alérgica.²⁴ Os estudos *Observatory of Respiratory Risks* e *Cutaneous Atopy* demonstraram que os fenótipos “sensibilização múltipla” e “história familiar de asma” foram associados ao desenvolvimento de asma alérgica, mas 44% das crianças com DA de início precoce não desenvolveram outras patologias relacionadas com a marcha atópica.¹⁰ O estudo de Martinez et al. mostrou a associação entre DA e asma alérgica transitória de início precoce e asma alérgica persistente, mas não foi demonstrada associação entre DA e asma alérgica de início tardio.²⁴ Assim, quando se tem em conta subpopulações de asma, as associações com a DA não ocorrem

para todos elas, sendo mais uma evidência de que a frequência da marcha atópica pode estar exagerada.

Outros estudos afirmam que a DA não é causal na marcha atópica,⁽¹⁹⁾ permanecendo a dúvida se a marcha tópica é uma sequência temporal entre patologias ou um fenótipo de múltiplas comorbilidades atópicas,³⁶ com a DA a ser apenas a primeira manifestação clínica da resposta IgE. A asma alérgica aparece normalmente numa idade mais tardia e, portanto, estes estudos afirmam que esta surge como consequência da maturação do sistema imunitário.¹⁹ O estudo de coorte *German Multicenter Atopy Study* estudou 1314 crianças, sendo que 499 tinham história familiar de atopia. O aumento do risco de asma aos 7 anos foi constatado apenas naquelas que tiveram DA de início precoce, isto é, antes dos 2 anos, e sibilância também de início precoce, antes dos 4 anos. Para além disso, cerca de 50% das crianças com DA de início precoce já apresentava sibilos recorrentes antes do início de DA e crianças com DA de início precoce sem sibilância não apresentaram risco aumentado de asma.³⁶ Os estudos de coorte *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* e *Manchester Asthma and Allergy Study* investigaram a existência da marcha atópica a um nível individual, ao contrário dos estudos realizados numa larga escala populacional. Nestes foram estudadas 8 subpopulações distintas: sem doença, com marcha tópica, apenas DA, apenas rinite alérgica, DA persistente e sibilância, sibilância transitória, DA persistente com início tardio de rinite alérgica. Com esta análise a nível individual, mais de 90% das crianças com sintomas atópicos não seguiram a via clássica da marcha atópica, o que pode indicar que estas patologias podem existir como doenças alérgicas independentes.¹⁰

7. Discussão e Conclusões

A asma brônquica, e particularmente o fenótipo asma alérgica, é uma patologia muito frequente em idade pediátrica e com incidência crescente. A prevenção de evolução negativa é importante na redução da sua morbilidade. Esta ocorre frequentemente em conjunto com outras doenças alérgicas e, num número considerável de casos, após o aparecimento de DA, pelo que a sua prevenção poderá passar por parar a progressão da marcha atópica. As alterações da barreira epidérmica e do microbioma são dois fatores de elevada importância na DA e na sua progressão para a asma alérgica.

A figura 1 tem como objetivo condensar as alterações que impulsionam esta progressão.

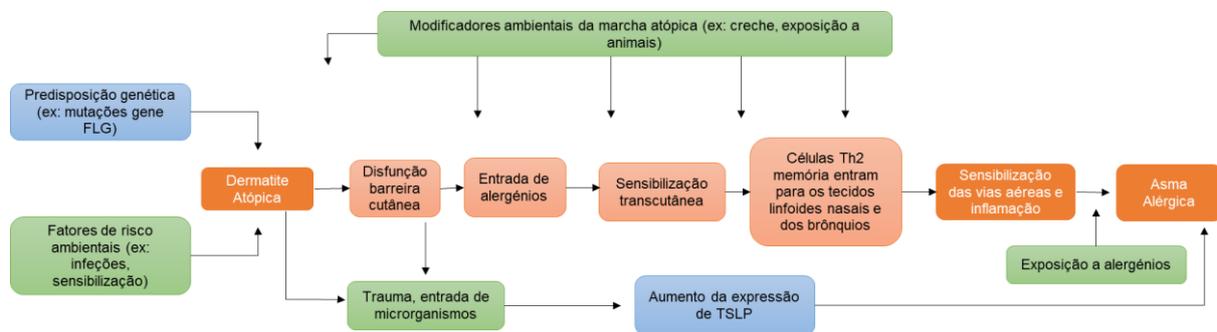


Figura 1 - Proposta de explicação da progressão da dermatite para asma alérgica nas crianças (adaptado com a autorização do autor¹⁹).

Fatores genéticos, associados a fatores ambientais, levam a disrupção da barreira epidérmica. As mutações com perda de função da FLG são as mutações mais estudadas e estão presentes num número significativo de crianças com DA. Apesar de não ser expresso no epitélio respiratório, a diminuição da expressão de FLG está presente nos doentes com asma que têm DA. Para além disso, há maior expressão de TSLP nos doentes com DA e asma alérgica. O aumento da sua expressão conduz a maior sensibilização a alergénios e estimulação da resposta imune Th2 com maior produção de IgE sistémica, para além de reduzir a expressão de FLG. Outro componente importante da barreira epidérmica são as TJs, particularmente a claudina-1, que se encontram diminuídas tanto na DA como na asma. A diminuição da expressão de CLDN1 a nível cutâneo, conduz a maior penetração de alergénios e a uma resposta inflamatória do tipo Th2, com aumento da produção de IL-4 e IL-13 que, por sua vez, conduzem à diminuição da expressão das TJs a nível pulmonar. Assim, o conjunto destas alterações provocam disfunção da barreira epidérmica, o que conduz a maior penetração de alergénios e microrganismos e, conseqüentemente, a maior sensibilização

alérgica. Ocorre então produção de células Th2, com libertação de citocinas, nomeadamente IL-4, IL-5 e IL-13. Como consequência, células Th2 entram para os tecidos linfoides nasais e dos brônquios e ocorre sensibilização das vias aéreas, conduzindo a uma resposta alérgica também pulmonar em resposta ao contacto com o alérgeno específico, com inflamação pulmonar e desenvolvimento de asma.

O microbioma também tem um papel importante na marcha atópica e é influenciado por diversos fatores. Foi demonstrado que alterações do microbioma intestinal, cutâneo e pulmonar têm implicações na resposta alérgica com desenvolvimento de DA e asma alérgica. O microbioma intestinal é capaz de modular a resposta imune inata e adaptativa e, portanto, influencia o desenvolvimento de patologias alérgicas. A espécie *Faecalibacterium prausnitzii* encontra-se diminuída no microbioma intestinal das crianças com DA e asma alérgica, o que leva a menor produção de AGCC com consequente desregulação do sistema imunitário e aumento da sensibilização alérgica. Para além disso, na DA há predominância de *S. aureus* relativamente a outras espécies comensais do microbioma cutâneo. Esta bactéria produz serinas protéases que aumentam a degradação da barreira cutânea e, portanto, contribui para o desenvolvimento de asma alérgica a partir da DA. Por outro lado, o microbioma respiratório também se encontra alterado na asma alérgica, pelo que surgiu a hipótese de que a DA e a asma alérgica partilham *loci* de genes e *triggers* ambientais e que esta é a base do desenvolvimento da marcha atópica.

A partir deste conhecimento podem ser desenvolvidas diversas estratégias para reduzir o impacto da DA e o desenvolvimento de asma em crianças com esta patologia. A deteção de mutações no gene da FLG em crianças com DA, particularmente das mutações *nonsense* R501X e 2282del4, é útil na identificação de crianças suscetíveis ao desenvolvimento de asma alérgica e, portanto, aquelas em que poderão ter maior benefício em estratégias de prevenção. O gene CLDN1 poderá também ser um novo gene de suscetibilidade para a DA e na deteção de crianças que poderão evoluir para asma alérgica. Adicionalmente, marcadores não invasivos podem identificar a diminuição de FLG na barreira cutânea, como, por exemplo, o pH cutâneo, a perda transcutânea de água²⁹ e a hiperlinearidade palmar.

Uma vez que o microbioma se encontra alterado na DA e na asma alérgica, outra forma de prevenir a progressão destas patologias nomeadamente no contexto da marcha atópica será corrigindo a disbiose, através, por exemplo, do uso de probióticos, prébióticos e simbióticos.⁴⁸ Será importante diminuir a colonização por *S. aureus* na pele das crianças com DA, que pode passar por tratamentos com probióticos, repovoar as lesões de DA com bactérias comensais benéficas e utilizar anticorpos monoclonais contra as suas toxinas.⁵⁶

O tratamento adequado da DA tem por finalidade controlar a inflamação cutânea e restaurar a integridade da barreira, reduzindo a sensibilização transcutânea e contribuindo deste modo para a prevenção da marcha atópica.

Dado a progressão sequencial da marcha atópica, os estudos longitudinais prospetivos são os que melhor a avaliam e evitam os vieses de memória. Adicionalmente, é necessário mais rigor na identificação das patologias alérgicas e ter em conta a heterogeneidade das mesmas. No entanto, apesar das dúvidas quanto à existência da marcha atópica, nomeadamente da sua prevalência e causalidade, a associação entre a DA e a asma alérgica não é posta em causa e é, de facto, importante para uma abordagem completa destas crianças.

8. Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Todo Bom e Professora Doutora Anabela Mota Pinto por toda a disponibilidade e orientação que permitiram a realização deste trabalho.

Às minhas amigas por todo o apoio e companheirismo ao longo destes 6 anos.

À minha família, em especial à minha mãe e irmãs, por toda a paciência e conselhos que sempre me deram.

Ao Filipe, pelo apoio incondicional e por me ter ensinado que os caminhos mais difíceis são também os mais bonitos.

9. Referências Bibliográficas

1. Cheung DS, Grayson MH. Role of viruses in the development of atopic disease in pediatric patients. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(6):613-20.
2. Murray C, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 *Lancet.* 2020;396(10258):1129-306.
3. Kelleher MM, Cro S, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Skjerven HO, Reh binder EM, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):Cd013534.
4. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 Update). www.ginasthma.org; 2021.
5. Fainardi V, Esposito S, Chetta A, Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med.* 2022;113(1):94-105.
6. Komlósi ZI, van de Veen W, Kovács N, Szűcs G, Sokolowska M, O'Mahony L, et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. *Mol Aspects Med.* 2022;85:100995.
7. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FE. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med.* 2019;149:16-22.
8. Dastgheib SA, Aarafi H, Bahrami R, Safa A, Khosravi-Bonjar A, Hashemzahi A, et al. Association of IL-10-1082G>A, -819C>T and -592C>A Polymorphisms with susceptibility to asthma in children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022;54(1):4-15.
9. Johnson CC, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl Res.* 2017;179:60-70.
10. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):1-10.
11. Das P, Mounika P, Yellurkar ML, Prasanna VS, Sarkar S, Velayutham R, et al. Keratinocytes: An Enigmatic Factor in Atopic Dermatitis. *Cells.* 2022;11(10).
12. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
13. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. Child with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(1):6-11.
14. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs.* 2022;24(4):293-305.
15. Gomes TF, Calado R, Gonçalo M. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Portuguese Journal of Dermatology and Venereology.* 2021;79(3).

16. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73(3):696-704.
17. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):431-7.
18. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int*. 2013;62(2):151-61.
19. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17-27.
20. Bairos CGV. *Histologia: textos e imagens*. 4^a ed: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2013.
21. MB M, JH M, PM Z. Histology, Stratum Corneum. In: StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513299/2021>.
22. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):233-46.
23. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
24. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907.
25. Arasi S, Porcaro F, Cutrera R, Fiocchi A. Severe asthma and allergy: A pediatric perspective. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7(FEB).
26. Anderson HM, Jackson DJ. Microbes, allergic sensitization, and the natural history of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):116-22.
27. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769-79.
28. Murrison LB, Ren X, Preusse K, He H, Kroner J, Chen X, et al. TSLP disease-associated genetic variants combined with airway TSLP expression influence asthma risk. 2021.
29. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(2):020501.
30. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):845-52.
31. Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-Derived TSLP Triggers Progression from Epidermal- Barrier Defects to Asthma. *PLOS Biology*. 2009;7(5).
32. Zhang Z, Hener P, Frossard N, Kato S, Metzger D, Li M, et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *PNAS*. 2009;106(5):1536-41.

33. Luo J, Li Y, Gong R. The mechanism of atopic march may be the 'social' event of cells and molecules (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2010;26:779-85.
34. Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Takahashi M, Minami H. Dual Factors May Be Necessary for Development of Atopic March in Early Infancy. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(1):2-10.
35. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36-43.
36. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoin-Heck M, Lambert N, Deschildre A, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(8):919-34.
37. Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal Barrier Permeability in Allergic Diseases. *Nutrients*. 2022;14(9).
38. Otani T, Furuse M. Tight Junction Structure and Function Revisited. *Trends Cell Biol*. 2020;30(10):805-17.
39. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):773-86.e1-7.
40. Xia Y, Cao H, Zheng J, Chen L. Claudin-1 Mediated Tight Junction Dysfunction as a Contributor to Atopic March. *Front Immunol*. 2022;13:927465.
41. Sugita K, Kabashima K. Tight junctions in the development of asthma, chronic rhinosinusitis, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, and inflammatory bowel diseases. *J Leukoc Biol*. 2020;107(5):749-62.
42. Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, El-Sawaf Y, Toema O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*. 2022;28(18):1875-901.
43. Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME, Comberiati P. Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:700.
44. Nibbering B, Ubags NDJ. Microbial interactions in the atopic march. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(1):12-23.
45. Arora SK, Dewan P, Gupta P. Microbiome: Paediatricians' perspective. *Indian J Med Res*. 2015;142(5):515-24.
46. Gaffin JM, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2014;22(1):21-30.
47. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55.
48. Bawany F, Beck LA, Järvinen KM. Halting the March: Primary Prevention of Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):860-75.

49. Moura JCV, Moura ICG, Gaspar GR, Mendes GMS, Faria BAV, Jentsch NS, et al. The use of probiotics as a supplementary therapy in the treatment of patients with asthma: a pilot study and implications. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e950.
50. Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2017;140(3).
51. Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol*. 2015;15:13.
52. Bertelsen RJ, Brantsæter AL, Magnus MC, Haugen M, Myhre R, Jacobsson B, et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):165-71.e1-8.
53. Dissanayake E, Tani Y, Nagai K, Sahara M, Mitsuishi C, Togawa Y, et al. Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2 × 2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(3):202-11.
54. Boženský J, Hill M, Zelenka R, Skýba T. Prebiotics Do Not Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Infants: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142897.
55. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-72.
56. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022;71(1):31-9.