



# A vida com alergia: da criança ao idoso

*Life with allergies: from childhood to old age*

L. Karla Arruda, MD, PhD<sup>1</sup>

Um dos conceitos mais conhecidos na evolução das doenças alérgicas é a marcha atópica. Entende-se por marcha atópica a progressão sequencial de condições alérgicas diferentes observada a partir dos primeiros anos de vida. Em geral, a dermatite atópica (DA) é a primeira manifestação clínica da marcha atópica, seguida de asma e/ou rinite alérgica. Aproximadamente 20 a 30% dos bebês com DA não seguem este curso desfavorável de doença, que é associado a manifestações alérgicas graves e persistentes<sup>1</sup>.

Nos últimos anos, o conceito de marcha atópica tem recebido atenção crescente. Embora múltiplos padrões de progressão tenham sido discutidos, de forma a identificar que condições alérgicas podem se manifestar em ordens diferentes, estudos epidemiológicos são consistentes em demonstrar um risco aumentado de asma em crianças com DA presente cedo na vida. Em um dos estudos mais amplos sobre a progressão de múltiplas doenças alérgicas, 60,7% das crianças alérgicas desenvolveu primeiramente dermatite atópica<sup>2</sup>. De todas as crianças com DA, 86% tiveram esta doença como sua primeira condição alérgica, indicando que é pouco comum desenvolver DA após asma e rinite alérgica. O desenvolvimento concomitante de DA, asma e rinite alérgica foi muito pouco frequente, ocorrendo em apenas 2,3% de todas as crianças. Finalmente, entre todas as crianças com múltiplas doenças alérgicas, o fenótipo DA seguida de asma e/ou rinite compreendeu aproximadamente 40% das crianças<sup>2</sup>. A importância da DA na infância foi também reforçada em estudo de coorte que mostrou que a DA cedo na vida confere um risco de 4,3 vezes para desenvolvimento de asma<sup>1</sup>.

Um grande avanço no entendimento da marcha atópica foi a descoberta de mutações com perda de função no gene da filagrina (FLG), que forneceu a primeira evidência genética ligando perda de uma proteína específica da pele, deficiência na barreira cutânea, DA e desenvolvimento subsequente de asma<sup>3</sup>. A forte associação de mutações em FLG com DA e progressão para asma não é observada para asma apenas. Recentemente, Marenholz e cols. descreveram resultados de análise por *Genome-Wide Association Study GWAS* que revelaram sete loci de susceptibilidade para doença alérgica, incluindo dois novos loci nos cromossomos 6p12.3 e 12q21.3, especificamente associados ao fenótipo da marcha atópica (dermatite atópica até 3 anos de idade e asma até os 16 anos de idade)<sup>1</sup>. Loci de susceptibilidade adicionais com significância foram FLG (1q21.3), IL4/KIF3A (5q31.1), AP5B1/OVOL1 (11q13.1), C11orf30/LRRC32 (11q13.5) e IKZF3 (17q21). Além disso, loci predominantemente associados a DA aumentaram o risco para a marcha atópica, sugerindo uma base genética para o papel da DA no desenvolvimento de asma após DA<sup>1</sup>. De forma interessante, dois estudos por grupos independentes investigaram se a proteção da barreira cutânea com hidratantes e emolientes desde o período neonatal preveniria o desenvolvimento de dermatite atópica. Os resultados mostraram que o uso de hidratantes e emolientes em estágio precoce da vida resultou em diminuição da prevalência de DA em 32% a 50%<sup>4,5</sup>. Estes resultados sugerem que reforçar a função da barreira cutânea no período neonatal é uma estratégia promissora de prevenção de DA e de sensibilização epicutânea a alérgenos ambientais. Entretanto, um efeito em longo prazo na asma nestas crianças ainda não foi demonstrado.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

**Correspondência para:**  
Luisa Karla Arruda  
karla@fmrp.usp.br

Pouco se sabe sobre a DA no adulto, entretanto é evidente que a maioria dos pacientes adultos com DA tem doença persistente que iniciou na infância. Estudos recentes sugerem que a DA pode persistir mais comumente do que previamente reconhecido<sup>6</sup>. Uma revisão sistemática com metanálise de 45 estudos realizados em 15 países, incluindo mais de 110.000 pacientes e mais de 430.000 pacientes-ano revelou resultados interessantes. A mediana da persistência da DA foi de 3 anos, e as taxas de persistência mostraram decréscimo progressivo, de forma que 80% dos pacientes com DA não tinham mais a doença após 8 anos do diagnóstico, e menos de 5% persistiram com DA após 20 anos de seguimento. Entretanto, crianças com DA já persistente, com início mais tardio (> 2 anos de idade, e particularmente > 6 anos), com DA mais grave e do gênero feminino tiveram maior probabilidade de ter doença que persistiu para a adolescência e vida adulta<sup>6</sup>.

Além dos fatores genéticos, fatores ambientais são importantes na patogênese das doenças alérgicas. Estudo recente comparou o microbioma da pele em crianças e adultos, tanto saudáveis como aqueles com DA, e revelou diferenças marcantes entre crianças e adultos nos dois grupos<sup>7</sup>. Os autores mostraram que o microbioma da pele saudável é mais diversificado em crianças pequenas que em adultos, e diferente entre os dois grupos. Em nível de gênero, *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Gemella*, *Rothia*, e *Haemophilus* foram mais abundantes em crianças, enquanto que *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fingoldia*, e *Anaerococcus* foram mais abundantes em adultos, particularmente *P. acnes* e *S. epidermidis*. *Staphylococcus aureus* foi detectado em apenas 20,6% em indivíduos saudáveis, com abundância relativa muito baixa. Em pacientes com DA, a diversidade do microbioma foi significativamente diminuída, particularmente na pele com lesão, tanto em crianças como em adultos, sendo o *Staphylococcus* significativamente mais abundante. Por outro lado, bactérias comensais da pele *Streptococcus* e *Propionibacterium* foram menos abundantes na pele com lesão de crianças e adolescentes/adultos, respectivamente, sugerindo uma relação antagônica entre *S. aureus* e comensais da pele. De forma interessante, os autores sugerem que comensais da pele específicos de cada idade possuem potencial variado na defesa contra patógenos e manutenção da saúde da pele em diferentes estágios de desenvolvimento, podendo explicar diferenças relacionada à idade na dermatite atópica<sup>7</sup>.

Um aspecto muito relevante em doenças alérgicas é o manejo dessas doenças de acordo com a idade do paciente. Em revisão recente, Costello e cols. destacam as diferentes atitudes associadas a uso de medicações e comportamentos variados de adesão ao tratamento em diferentes fases da vida, desde a criança até o idoso com condições respiratórias crônicas como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>8</sup>. Para crianças com asma, fatores importantes na aderência ao tratamento incluem ambiente social, crenças familiares, influência da escola e dos colegas. A adolescência pode ser um período de desafio, pela diminuição da supervisão pelos pais no manejo da asma, quando o jovem busca

se tornar mais autônomo. Em pacientes mais idosos, são os fatores internos mais do que os externos e o declínio associado à idade que constituem os maiores desafios para a adesão às medicações. Idosos têm os desafios da polifarmácia, suporte social diminuído, maior isolamento, e perda de funções cognitivas. Na infância e na idade avançada, a aderência sub ótima ao tratamento da asma e DPOC tem consequências importantes e sérias. Baixa aderência à terapia de controle tem um impacto significativo no bem estar da criança, levando ao absenteísmo escolar, prejuízo ao desenvolvimento social, além dos efeitos adversos do número aumentado de exacerbações. Nos pacientes mais velhos e idosos, o impacto da não aderência às medicações para condições respiratórias comuns como asma e DPOC inclui taxas aumentadas de morbidade, aumento das despesas com cuidados de saúde, hospitalizações, e possivelmente mortalidade, além de diminuição da qualidade de vida. Estudos indicam que aproximadamente dois terços dos pacientes idosos com asma ou DPOC tem pobre aderência ao tratamento com corticosteroides inalatórios. Portanto, estratégias para promover aderência ao tratamento da asma e da DPOC devem ser talhadas de acordo com os determinantes comportamentais respectivos ao estágio de desenvolvimento do paciente<sup>8</sup>.

O tema do XLIII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia, “A vida com alergia: da criança ao idoso”, reflete alguns aspectos fundamentais da nossa especialidade que incluem: a elevada prevalência de doenças alérgicas em todos os períodos da vida; o caráter frequente de persistência ou progressão de sintomas através das várias fases da vida; as peculiaridades do diagnóstico e manejo de doenças alérgicas e imunológicas nas diferentes faixas etárias. O Programa Científico do nosso Congresso tem como foco abordar as doenças alérgicas e imunológicas dentro deste contexto, fortalecendo o aprimoramento do especialista em Alergia e Imunologia, e de médicos de outras especialidades e profissionais de áreas relacionadas no manejo do paciente nas diferentes fases da sua vida, à luz dos conhecimentos e avanços mais recentes na nossa Especialidade.

## REFERÊNCIAS

1. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschemdorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015;6:8804.
2. Punekar YS & Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1889-95.
3. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365:1315-27.
4. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:824-30.
5. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:818-23.
6. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.
7. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DYM, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.053>.
8. Costello RW, Foster JM, Grigg J, Eakin MN, Canonica W, Yunus F, et al. The seven stages of man: the role of developmental stage on medication adherence in respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:813-20.