

Evidências da relação entre a dermatite atópica e o desenvolvimento da marcha atópica: revisão integrativa**Evidence of the relationship between atopic dermatitis and the development of the atopic march: integrative review**

DOI:10.34119/bjhrv2n4-125

Recebimento dos originais: 20/06/2019

Aceitação para publicação: 29/07/2019

Eduardo Matheus de Oliveira Távora

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande. Campus Cajazeiras – PB
Endereço: Rua Sérgio Moreira de Figueiredo, S/n - Populares, Cajazeiras - PB, Brasil
E-mail: eduardo.univ@gmail.com

Monyke Silveira Cunha

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande. Campus Cajazeiras – PB
Endereço: Rua Sérgio Moreira de Figueiredo, S/n - Populares, Cajazeiras - PB, Brasil
E-mail: monyke_cunha@hotmail.com

Mariana Bessa Leite

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande. Campus Cajazeiras – PB
Endereço: Rua Sérgio Moreira de Figueiredo, S/n - Populares, Cajazeiras - PB, Brasil
E-mail: maribessaleite@gmail.com

Bárbara Ebilizarda Coutinho Borges

Graduanda do curso de Enfermagem pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Campus Santa Cruz – RN
Endereço: R. Teodorico Bezerra, 2-122, Santa Cruz - RN, Brasil
Email: barbara_ebilizarda@hotmail.com

Rafaela Carolini de Oliveira Távora

Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará
Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Endereço: R. Teodorico Bezerra, 2-122, Santa Cruz – RN, Brasil
Email: profenrafaela@gmail.com

Valéria Dantas de Azevedo

Graduanda do curso de Enfermagem pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Campus Santa Cruz – RN
Endereço: R. Teodorico Bezerra, 2-122, Santa Cruz - RN, Brasil
Email: val-dantas@live.com

RESUMO

As doenças alérgicas são patologias frequentes encontradas em atendimentos na atenção básica em pediatria. A dermatite atópica, doença inflamatória crônica, de etiologia multifatorial e com forte impacto na qualidade de vida da população portadora e seus familiares é uma das mais registradas nos atendimentos. Essa doença apresenta elevada prevalência isolada e em associação com a progressão de outras patologias alérgicas (condição chamada de marcha atópica), especialmente asma e rinite alérgica. A partir dessa associação, a literatura científica propõe que dermatite atópica seria o evento inicial para o desenvolvimento da marcha atópica, principalmente se a doença de pele surgir nos primeiros anos de vida, com desenvolvimento posterior de asma e rinite alérgica. Este estudo tem como objetivo verificar as evidências na literatura da relação entre dermatite e outras atopias (rinite alérgica e asma) da marcha atópica. Optou-se pelo método de revisão integrativa, utilizando os descritores: fatores de risco, dermatite atópica, rinite alérgica, asma, prevenção e marcha atópica (risk factors, atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, prevention and atopic march); a consultada foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medical Published – service of the U. S. National Library of Medicine (PUBMED). Após analisados os artigos, e considerando o período de publicação nos últimos seis anos, foram contemplados e criticamente analisados cinco estudos. Os estudos apresentaram amostras populacionais significativas e métodos que permitiram classificar os artigos como estudos de bons níveis de evidência. Os resultados dos estudos confirmaram a relação de risco entre a dermatite atópica, a asma e a rinite alérgica através da prevalência dessas últimas doenças em quadro de dermatite nos primeiros anos de vida da criança, principalmente quando encontrada em sua forma clínica mais grave e através de medidas de associação de risco confiáveis. Conhecendo a prevalência e as consequências que as doenças alérgicas trazem para a qualidade de vida, principalmente na faixa etária pediátrica e evidenciada a relação de risco nos estudos selecionados, pode-se ratificar a importância de utilizar estratégias na atenção primária, principalmente referente ao tratamento e condução da dermatite atópica em crianças nos primeiros anos de vida, a fim de prevenir o desenvolvimento da asma e da rinite alérgica e as suas consequências.

Palavras-chave: Fatores de risco. Dermatite atópica. Rinite alérgica. Asma. Prevenção. Marcha atópica.

ABSTRACT

Allergic diseases are common diseases found in medical care in primary care in pediatrics. Atopic dermatitis, chronic inflammatory disease of multifactorial etiology and with a strong impact on the quality of life of the carrier population and their families is one of the most recorded in the care. This disease has a high prevalence alone and in association with the progression of other allergic conditions (condition called atopic march), especially asthma and allergic rhinitis. From this association, the scientific literature suggests that atopic dermatitis would be the initial event in the development of atopic march, especially if the skin disease appears early in life, with subsequent development of asthma and allergic rhinitis. This study aims to check the evidence of the relationship between dermatitis and other allergic conditions (rhino and asthma) of atopic march. We review by integrative method using the key words: risk factors, atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, prevention atopic march; databases consulted were Virtual Library databases in Health (BVS), which adds the Latin American and Caribbean

Health Sciences (LILACS) and the Medical Published - service of the US National Library of Medicine (PubMed). After analyzing the articles, and considering the period of publication in the last six years we were included and critically analyzed five studies. The studies showed significant population samples and methods that allowed to classify the items as studies of good levels of evidence. The results of the study confirmed the risk relationship between atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis by the prevalence of the latter disease in dermatitis board early in the child's life, especially when found in its most severe clinical form and through reliable risk measures of association. Knowing the prevalence and consequences of allergic diseases bring to the quality of life, especially in children and evidenced age the risk ratio in selected studies can confirm the importance of using strategies in primary care, mainly related to the treatment and conduct of atopic dermatitis in children early in life in order to prevent the development of asthma and allergic rhinitis and its consequences.

Key words: Risk factors. Atopic dermatitis. Allergic rhinitis. Asthma. Prevention. Atopic march.

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica, segundo o estudo Global Burden of Disease realizado em 2010, da Organização Mundial da Saúde, foi classificada como a primeira doença cutânea mais comum relacionada às estatísticas de anos de vida ajustados por incapacidade e anos vividos com uma doença. Os impactos econômicos ainda estão sendo investigados, mas evidencia-se que essa dermatite gera um elevado custo em saúde, aproximando-se dos custos gerados pela asma (WEIDINGER; NOVAK, 2016).

A DA é uma doença crônica inflamatória da pele, com períodos de exacerbações e remissões, que se caracteriza por prurido intenso e lesões eczematosas, cuja localização varia de acordo com a idade do paciente. Sua etiologia é multifatorial e possui importante impacto social e econômico, comprometendo a qualidade de vida de pacientes e familiares, uma vez que interfere no sono, nas atividades diárias e requer gastos com medicamentos para controle dos sintomas (CAMPOS JÚNIOR; BURNS; LOPEZ, 2014).

O mecanismo fisiopatológico não é claro. A doença parece resultar de uma interação complexa entre herança genética de expressão variável e influenciada por fatores ambientais, disfunção imunológica, disfunção da barreira epidérmica e anormalidades farmacológicas, além das características emocionais (FREIRE, 2008).

Por muitos anos, foi proposto que a dermatite atópica, seria a primeira manifestação de atopia e o passo inicial para a denominada marcha atópica, conduzindo a asma e a rinite alérgica (WEIDINGER; NOVAK, 2016).

A marcha atópica é a progressão postulada de doenças atópicas ou alérgicas em crianças com dermatite (eczema) atópica inicialmente que subsequentemente

desenvolvem asma e rinite alérgica (ou rinossinusite). Essa progressão foi percebida em observações clínicas durante o século 20, mas a primeira meta-análise sobre este assunto foi realizada no ano de 2000 (GORDON, 2011). As atopias da marcha surgem de forma sequencial, mas não se somam, pois à medida que uma doença surge, a outra vai regredindo. A dermatite atópica, de um modo geral, precede o desenvolvimento da rinite alérgica e asma, o que sugere que as manifestações cutâneas possam ser via de entrada para o desenvolvimento subsequente de doenças atópicas (BOECHAT; FRANÇA, 2008).

A escolha do presente estudo justifica-se pela relevância do tema abordado no âmbito social e acadêmico. Acrescenta-se a observação na prática clínica dos autores da elevada frequência de atendimentos ambulatoriais, principalmente na atenção primária em saúde, relacionados a queixas de doenças atópicas, especialmente a dermatite atópica, além da procura em serviços de emergência por tratamento para exacerbações da doença asmática e persistência da rinite alérgica.

Destaca-se o impacto na qualidade de vida do paciente pediátrico que apresenta atopia, e a sua influência no crescimento e desenvolvimento da criança e no seu desempenho escolar, além do impacto na qualidade de vida dos familiares que cuidam da criança. Adicionam-se a essa realidade, os custos em saúde envolvidos para o controle e tratamento dessas doenças. Ainda evidencia-se que Weidinger e Novak (2016) não avaliaram presença de co-morbidades ou dos efeitos psicossociais dessa doença, entendendo-se que o real impacto da dermatite atópica-DA foi subestimado.

Assim, foi realizada uma revisão sistemática integrativa, de artigos indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PUBMED (Medical Published – Service of the U.S National Library of Medicine) nos últimos seis anos, a fim de responder ao questionamento: quais as evidências da relação entre a dermatite atópica e as outras atopias (rinite alérgica e asma) da marcha atópica?

Essa pesquisa tem como objetivo verificar as evidências da relação entre a dermatite atópica e as outras atopias (rinite alérgica e asma) da marcha atópica. Pretende-se, dessa forma, ratificar a importância da intervenção no tratamento e manejo da dermatite atópica, principalmente em nível primário de saúde, para a prevenção da asma e da rinite alérgica e redução dessas doenças em sua forma grave, a fim de promover melhorias na saúde da população pediátrica e de seus familiares e colaborar para reduzir custos em saúde relacionados a essas doenças.

2 METODOLOGIA

A revisão integrativa é o tipo de estudo que possibilita alcançar os objetivos a que este trabalho se propõe, pois, é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, ao permitir a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Combina também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (SOUSA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Esta revisão integrativa é constituída das seguintes etapas: elaboração da questão norteadora; busca ou amostragem na literatura; extração das informações; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa (MENDES; SIQUEIRA; GALVÃO, 2008).

Etapa 1: Elaboração da pergunta norteadora

Nessa etapa, acordamos em discutir um assunto que é corriqueiro nos ambulatórios de puericultura, a dermatite atópica; e por parecer estar relacionado ao desenvolvimento da marcha atópica (rinite alérgica e/ou asma), também corriqueira na pediatria; e considerando o impacto destas doenças na qualidade de vida desses pacientes, de seus familiares e o custo em saúde pública gerado por elas; elaboramos a seguinte pergunta: quais as evidências da relação entre a dermatite atópica e as outras atopias (rinite alérgica e asma) da marcha atópica?

Etapa 2: Busca ou amostragem na literatura

Para buscar os dados para a pesquisa utilizamos as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que agrega a Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Published – service of the U. S. National Library of Medicine (PUBMED).

Considerando que a pergunta que norteia este trabalho parte da premissa da relação entre a dermatite atópica e o desenvolvimento da marcha atópica, foram utilizados os seguintes descritores em cada pesquisa: fatores de risco, dermatite atópica, rinite alérgica e asma (risk factors, atopic dermatitis, allergic rhinitis e asthma).

Em busca realizada na base de dados BVS, no dia 28 de junho de 2016, com os descritores e combinação com o *booleano* AND: *risk factors AND atopic dermatitis AND allergic rhinitis AND asthma*, foram encontrados 353 artigos. Como critérios de seleção foram utilizados os seguintes filtros: ano de publicação (2012-2016), público (lactentes e pré-escolares), disponibilidade (gratuitos), sendo obtidos 96, 30 e 27 artigos

respectivamente. Dessa amostra, excluíram-se aqueles que: estavam relacionados a outras doenças, à dermatite atópica exclusivamente, a causas genéticas, a reprodução assistida, a faixas etárias diferentes (puberdade), a gestação, a fatores parentais e a fatores protetores. Foram obtidos neste processo 15 artigos.

Em busca realizada na base de dados BVS, no dia 5 de julho de 2016, com os descritores *prevention e atopic march*, combinados pelo *booleano AND*, foram encontrados 40 artigos. Como critérios de seleção foram utilizados os seguintes filtros: idioma (inglês e português), ano de publicação (2012-2016), público (lactentes e pré-escolares), sendo obtidos 35, 12 e 2 artigos respectivamente. Dessa amostra, um artigo já havia sido selecionado na pesquisa anterior, portanto restou um artigo.

Em busca realizada na base de dados PUBMED, no dia 8 de julho de 2016 da seguinte forma: *risk factors AND atopic dermatitis AND allergic rhinitis AND asthma*, foram encontrados 395 artigos. Como critérios de seleção foram utilizados os seguintes filtros: ano de publicação (últimos 5 anos), disponibilidade (gratuitos), espécie (humana), público (lactentes e pré-escolares), sendo obtidos 139, 53, 38, 17 artigos respectivamente. Dessa amostra, excluiu-se aqueles que estavam relacionados a: outras doenças, fatores ambientais (climática e geograficamente distintos dos da América do Sul), fatores parentais, fatores genéticos. Foram obtidos neste processo 7 artigos, dentre os quais 3 artigos coincidiram com os da amostra da primeira pesquisa. Desse modo, restaram 4 artigos.

Após leitura criteriosa e integral de todos os artigos selecionados, considerando os que atendiam ao objetivo do trabalho, foram selecionados 5 artigos, destes, 5 do BVS (MEDLINE) e nenhum do PUBMED.

Etapa 3: Coleta de dados

Para garantir a coleta uniforme dos dados relevantes de cada material escolhido, convém utilizar um instrumento. Neste trabalho foi utilizado o validado por Ursi em 2005, que requer dados como: identificação do artigo original, local onde foi realizado o estudo, características metodológicas, amostra, intervenções realizadas, vieses entre outros.

Foi elaborada uma matriz de síntese a fim de orientar a análise minuciosa dos dados obtidos e conferir relevância a este trabalho, considerando o tipo do estudo, nível de evidência e grau de recomendação dos artigos escolhidos.

Etapa 4: Análise crítica dos estudos incluídos

Os artigos selecionados foram analisados quanto às suas características e ao seu rigor. Bem como foram classificados na hierarquia de evidências conquanto o perfil se delineasse com o deste trabalho.

Etapa 5: Discussão dos resultados

Os resultados foram confrontados entre si e comparados ao referencial teórico para que se obtivesse a resposta mais sólida à pergunta norteadora proposta, identificando possíveis lacunas do conhecimento, explicitando vieses (URSI, 2005).

Etapa 6: Apresentação da revisão integrativa

Nesta etapa, os dados obtidos no estudo foram organizados em uma forma visível de apresentação, contemplando as comparações e diferenças obtidas na etapa anterior. Deste modo, os procedimentos utilizados neste trabalho e os resultados obtidos estão submetidos à apreciação e avaliação dos leitores.

Há varias classificações disponíveis para qualificar a evidência do estudo escolhido. Uma delas classifica tipos e níveis de evidências em: I – Evidência forte de, pelo menos, uma revisão sistemática (metanálise) de múltiplos estudos randomizados controlados bem delineados; II – Evidência forte de, pelo menos, um estudo randomizado controlado bem delineado, de tamanho adequado e com contexto clínico apropriado; III – Evidência de estudo sem randomização, com grupo único, com análise pré e pós-coorte, séries temporais ou caso-controle pareados; IV – Evidência de estudos bem delineados não-experimentais, realizados em mais de um centro de pesquisa; V – Opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em evidência clínica, estudos descritivos e relatórios de comitês de expertos ou consensos (DRUMMOND; SILVA, 1998).

Em relação a fatores de risco, o estudo de coorte é considerado nível II de evidências, sucedendo a revisão sistemática de coortes (EL DIB, 2007). Este trabalho procura verificar a evidência da presença da dermatite atópica ser um fator de risco para o desenvolvimento de marcha atópica, a fim de reforçar a intervenção adequada e precoce nesta primeira. Desse modo, preconizam-se estudos de evidências nível II, melhor adequados ao perfil deste trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos foram publicados nos periódicos Journal of Allergy and Clinical Immunology, International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, BMC

(Biomedical center) Dermatology Journal, Pediatric Allergy and Immunology e BioMed Central (BMC) Pediatrics que abrangem como áreas a dermatologia, a alergologia, a pediatria e a farmacologia, três artigos publicados em 2012, um artigo com publicação em 2013 e um artigo em 2014, todos na língua inglesa.

Os métodos utilizados nos artigos selecionados corresponderam a estudos analíticos observacionais transversais e um estudo de coorte com perdas.

Em síntese, os objetivos de cada estudo tiveram como foco a relação entre doenças atópicas, com ênfase na associação entre a dermatite atópica, a asma e a rinite alérgica, a prevalência dessas doenças de vias áreas na presença da dermatite atópica, destacando a prevalência dessas co-morbidades na apresentação do eczema no início da infância e em seu quadro clínico mais exuberante, a fim de permitir a discussão sobre a possibilidade de controle e prevenção da asma e da rinite alérgica por meio do tratamento precoce e adequado da dermatite atópica, medida que pode ser orientada e acompanhada na atenção primária, com conseqüente melhoria na qualidade de vida de pacientes e familiares.

Os resultados e a relevância de cada estudo também foram sintetizados em quadro elaborado pelos autores e discutidos posteriormente.

Quadro 11 – Especificações dos estudos analisados: título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência. Biblioteca Virtual em Saúde BVS, 2011 – 2016.

Título	Objetivo	Tipo de Pesquisa	Nível de Evidência
Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization.	Determinar o impacto da gravidade do eczema no desenvolvimento da asma e da rinite alérgica e no desenvolvimento de outras co-morbidades não-atópicas.	Estudo analítico observacional transversal.	2B
Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or	Verificar a evidência do efeito de causa entre a dermatite	Estudo analítico observacional transversal.	2B

both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data.	atópica e asma ou rinite alérgica ou ambas condições na infância.		
Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study.	Investigar prospectivamente a associação entre pacientes com história de eczema aos 2 anos de idade e o aparecimento de asma aos 6 anos de idade em uma população geral. Determinar a prevalência de doenças alérgicas aos 6 anos de idade naqueles pacientes que com eczema com 2 anos.	Estudo de coorte prospectivo com perdas.	2B
Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort.	Estimar a associação entre a presença de eczema (dermatite atópica) no início da infância e o aparecimento de asma e rinite posteriormente.	Estudo de coorte prospectivo com perdas.	2B
Impact of comorbidities on the treatment of	Analisar os dados de tratamento que pertencem a pacientes com dermatite atópica	Estudo analítico observacional transversal.	2B

atopic dermatitis in clinical practice.	no que diz respeito à presença de outras comorbidades atópicas nos cuidados primários e para investigar se a presença de co-diagnósticos atópicos têm impacto no tratamento de dermatite atópica.		
---	---	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores.

4 EVIDÊNCIAS ACERCA DA RELAÇÃO ENTRE DERMATITE ATÓPICA E O DESENVOLVIMENTO DE ASMA E/OU RINITE ALÉRGICA

O Quadro 12 ilustra os principais resultados obtidos a partir da análise dos artigos selecionados.

Quadro 12 – Evidências acerca da relação entre DA e o desenvolvimento da asma e/ou RA. Biblioteca Virtual em Saúde BVS, 2011 – 2016.

ARTIGO	AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	RESULTADOS
Artigo 1 – Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization.	Jonathan I. Silverberg; Eric L. Simpson.	2013	No geral, crianças com eczema relataram uma maior prevalência de comorbidades atópicas. E a gravidade do eczema esteve diretamente correlacionada com a prevalência e gravidade dessas comorbidades. Crianças com eczema, ainda, apresentam pior condição de saúde geral e utilizam mais os serviços de saúde.

Artigo 2 – Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data.	John L. Hopper; Quang M. Bui; Bircan Erbas; Melanie C. Matheson; Lyle C. Gurrin; John A. Burgess; Adrian J. Lowe; Mark A. Jenkins; Michael J. Abramson; E. Haydn Walters; Graham G. Giles; Shyamali C. Dharmage.	2012	O estudo verificou que os irmãos eram concordantes para apresentar dermatite atópica (correlação tetracórica, 0,40). A dermatite atópica do irmão mais novo era um fator de risco para ter RA e asma aos 7 anos com razão de chances (OR) de 1,98 (95% CI, 1,37-2,86), que reduziu após o ajuste para própria eczema a um OR de 1,65 (95 % CI, 1,17-2,34). Para ter apenas RA, a associação com DA foi um OR de 1,68 (95% CI, 1,22-2,31) antes e um OR de 1,59 (95% CI, 1,19-2,14) após o ajuste para própria DA. Não houve associação entre asma e DA do irmão mais novo (OR, 1,00; IC 95%, 0,77-1,30).
Artigo 3 – Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study.	Marit Saunes; Torbjørn Øien; Christian K Dotterud; Pål R Romundstad; Ola Storrø; Turid L Holmen; Roar Johnsen.	2012	A estimativa para a associação entre o eczema em 2 anos e asma aos 6 anos foi de OR = 1,80 (IC 95% 1,10-2,96). Quatro de dez crianças com eczema aos 6 anos teve o aparecimento de eczema após a idade de 2 anos, mas a coexistência de diferentes doenças relacionadas com alergia aos 6 anos foi maior entre aqueles com o aparecimento de eczema antes dos 2 anos de idade.
Artigo 4 – Eczema in early	Laura B von Kobyletzki;	2012	O eczema na infância está fortemente associado com o desenvolvimento de

childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort.	Carl- Gustaf Bornehag, Mikael Hasselgren; Malin Larsson; Cecilia Boman; Lindström ² and Åke Svensson.		asma e rinite, onde crianças que apresentam início precoce do eczema, maior gravidade ou persistência do eczema apresentam mais chances de desenvolver asma e rinite. O comprometimento da função epitelial resulta em aumento da sensibilização e produção de IgE, aumentando o risco para doenças atópicas de vias aéreas.
Artigo 5 – Impact of comorbidities on the treatment of atopic dermatitis in clinical practice.	Alexandra Werner- Busse; Karel Kostev; Guido Heine; Margitta Worm.	2014	Pacientes com DA apresentam um elevado risco relativo de desenvolver outras doenças alérgicas; O risco relativo de pacientes com dermatite atópica sobre outras doenças alérgicas atópicas é dependente da idade. Pacientes com outras doenças atópicas receberam mais prescrições com corticosteroides tópicos. A frequência de prescrição de corticosteroide sistêmico em pacientes com DA que tenham outras comorbidades atópicas aumentou.

Fonte: Elaborado pelos autores.

No estudo de Silverberg e Simpson (2013) (artigo1) foram utilizados dados do Inquérito Nacional de Saúde Infantil dos Estados Unidos, com um levantamento de 91.642 famílias para analisar a presença de diversos problemas de saúde da criança no intervalo de 2007 a 2008. Foram escolhidas crianças não institucionalizadas em nível nacional, pertencentes a famílias com um ou mais filhos com idade inferior a 18 anos, e com a existência de um membro da família com nível de instrução mínimo necessário para responder aos dados requeridos. Foram feitos questionamentos acerca da prevalência de dermatite, presença de dermatite severa e de comorbidades atópicas. Foi obtida uma amostra de 79. 667 crianças entre 7 e 8 anos de idade que apresentaram problema de saúde

nos últimos 12 meses. A prevalência de dermatite na amostra foi de 12,97% (IC 95% = 12,42-13,53), com 67% (IC 95%: 64,8-69,2) de crianças apresentando DA leve, 26% (IC 95%: 23,9-28,1) DA moderada e 7,0% (IC 95%: 5,8-8,3) DA grave.

No geral, crianças com dermatite atópica apresentaram maior prevalência de comorbidades atópicas. Em Silverberg e Simpson (2013), a presença de asma nos últimos 12 meses na presença de DA neste período foi de 19,8% (17,8-21,7%) enquanto na sua ausência foi de 7,9% (7,4-8,4%) com $P < 0,0001$. Foi descrita, ainda, relação com a gravidade da asma: asma grave em 8,9% (5,9 - 11,9%) na presença de DA versus 4,3% (2,8-5,8%) na ausência da doença ($P < 0,0001$).

Em relação à presença de DA associada a uma maior prevalência de rinite alérgica nos últimos 12 meses, na presença e na ausência de DA, respectivamente, obteve-se como resultados 34,4% (32,1-36,7%) e 14,3% (13,7-14,9%) ($P < 0,0001$). Em relação à gravidade da rinite: rinite alérgica grave: 6,6% (5,0-8,2%) e 3,1% (2,4-3,7%) ($P < 0,0001$) na presença e na ausência de eczema nos últimos 12 meses respectivamente.

Esses dados estão em concordância com Zheng et al. (2011), que descreve a dermatite atópica como importante fator de risco para o desenvolvimento da asma e rinite alérgica, com os pacientes com dermatite com sensibilização anticorpos IgE específicos para alérgenos ambientais comuns presentes pela idade de 2 a 4 anos, apresentando um maior risco de progredir na marcha atópica à rinite.

Foi descrita por Silverberg e Simpson (2013), ainda, a relação entre a gravidade da doença de pele e a prevalência e a presença de formas mais graves da asma e da rinite alérgica. Dermatite atópica grave foi associada a uma maior prevalência de asma, com presença de episódio de asma nos últimos 12 meses em 32,2% em crianças, enquanto nas crianças com DA leve/moderada a prevalência foi de 19% ($P = 0,0003$) e associada também a um aumento da gravidade da asma, asma grave em 36,1% e 5,5% ($P < 0,0001$) na presença de eczema grave e eczema leve/moderado respectivamente. Presença da doença de pele em sua forma grave também foi associada a um aumento da prevalência de rinite alérgica grave (29,1% versus 4,6%; $P < 0,0001$).

Ainda no estudo de Silverberg e Simpson (2013), a existência da relação entre dermatite atópica e asma e rinite alérgica foi bem descrita com índices de confiança relevantes. Corroborando a ideia de que há relação entre essas doenças alérgicas e que existe relação entre a presença da dermatite atópica e maior prevalência e gravidade da asma e da rinite, principalmente na forma grave do eczema. Porém, o estudo utilizou informações apenas em um período de 12 meses e não houve informação sobre início da

dermatite alérgica nas crianças da amostra estudada, sequência de aparecimento de doenças alérgicas, não conseguindo explicar melhor como se daria o desenvolvimento da marcha atópica a partir da dermatite atópica.

Silverberg e Simpson (2013) observaram ainda que crianças com DA utilizam mais os serviços de saúde do que as outras com a mesma idade (20,7% versus 11,2%, $P < 0,0001$). Em particular, eles viram um especialista dentro dos últimos 12 meses com mais frequência do que aqueles sem a doença (37,4% versus 21,3%, $P < 0,0001$), e usaram um maior número de serviços relacionados com a saúde, incluindo serviços clínicos, mental, odontológicos e psicoterapia.

No estudo de Kobyletzki et al. (2012) (artigo 4), foi aplicado um questionário com base no protocolo ISAAC inicialmente no ano 2000 aos pais de 4020 crianças inicialmente com 1 a 2 anos de idade e novamente em 2005, desta vez com uma amostra de 3124 daquelas crianças, cujos pais responderam questionário base. Os critérios de inclusão do estudo de base eram crianças vivendo em Värmland (Suécia), com idade entre 1 e 5 anos, com consentimento dos pais para responder o questionário. Nas crianças de 1-2 anos de idade, a prevalência de DA foi de 17,6% ($N = 551$; 95% CI, 16,3-19,0%). Os resultados sobre a relação entre a DA precoce e o desenvolvimento de rinite alérgica e/ou asma foram semelhantes aos do estudo de Silverberg e Simpson (2013). Crianças com eczema no início do estudo em 2000, apresentando 1 a 2 anos de idade, apresentaram duas vezes mais chances de desenvolver asma (OR, 2,85; 95% CI, 1,72- 4,71) e três vezes maior probabilidade de desenvolver rinite alérgica (OR, 3,14; 2,27-4,36) em comparação com as crianças que não apresentaram eczema no início do estudo.

Zheng et al. (2011) ressaltam a importância da identificação das crianças em risco de desenvolver doenças atópicas crônicas para proporcionar uma janela de oportunidade crítica nos primeiros anos de vida da criança para a intervenção terapêutica e para Kobyletzki et al. (2012) (artigo 4) o eczema foi um dos fatores de risco mais fortes para o desenvolvimento da asma e da rinite. As probabilidades de desenvolver asma e rinite foram cinco vezes maiores em crianças com persistência de DA em comparação com a sua ausência (OR, 5,16; 2,62-10,18 e OR, 4,00; 2,53-6,22, respectivamente). O início precoce de dermatite foi um forte fator de risco para a incidência de asma (OR, 3,44; 95% IC, 1,94-6,09) e a incidência de rinite (OR, 4,05; 95% CI, 2,82-5,81) em comparação com as crianças sem eczema. No estudo não houve significativa relação entre o início tardio do eczema e a incidência de asma (OR, 2,07; 0,78-5,49) e de rinite (OR, 0,96; 0,45-2,03). A maior probabilidade de desenvolver as doenças alérgicas foi registrada, ainda, com a

presença do quadro de DA moderada /grave (OR, 3,56; 1,62- 7,83 e OR, 3,87; 2,37-6,33, respectivamente) do que eczema leve em comparação com as crianças sem eczema (OR, 2,85; 1,57-5,19 e OR, 2,37; 1,60-3,51, respectivamente).

Kobyletzki et al. (2012), discute uma possível explicação, com base em evidências de vários estudos, para a relação entre dermatite, asma e rinite, relatando que a hipótese de disfunção da integridade da pele, por exemplo devido a mutações no gene da filagrina, permitiria maior ação de alérgenos, aumentando o risco de doenças alérgicas de vias aéreas, conforme embasamento teórico exposto na revisão bibliográfica. A explicação proposta no artigo 4 concorda com Gordon (2011), quando este afirma que, nos casos em que a dermatite é a doença alérgica inicial, a via para o desenvolvimento da inflamação sistêmica é iniciada por uma disfunção da barreira epitelial resultante de mutações na filagrina, essa disfunção aumenta a permeabilidade a exposição da pele a irritantes, poluentes, alérgenos de contato, e micróbios, inicia a inflamação local, que avança a inflamação sistêmica, e, em seguida, a rinite e / ou asma. Weidinger e Novak (2016), também afirmam que as mutações no gene da filagrina são o mecanismo desencadeador da dermatite atópica e que a exposição decorrente da fragilidade da barreira cutânea aumenta as exposições aos alérgenos que levam a uma resposta imunológica com aumento de IgE, que propicia o surgimento das demais atopias.

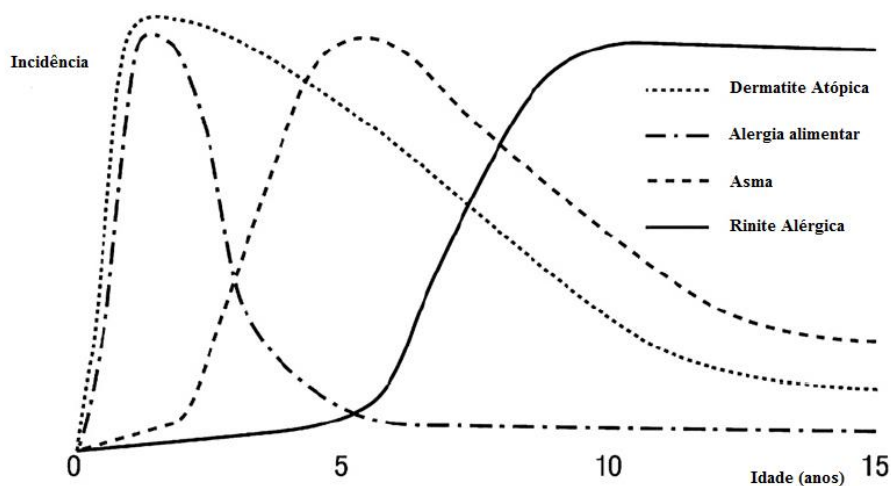
Saunes e colaboradores publicaram em 2012 um estudo de coorte prospectivo (artigo 3) em que buscaram a relação entre a dermatite atópica precoce e o surgimento da asma infantil. Os métodos consistiram na aplicação de questionários, em ambiente de atenção primária, baseados no estudo ISAAC (já referido anteriormente) aos pais de crianças em dois momentos, em 2005 (quando as crianças tinham 2 anos de idade) e em 2009 (quando tinham 6 anos de idade). A amostra inicial foi de 4780 participantes (pais de crianças com 2 anos de idade), mas na reaplicação do questionário adaptado para a investigação de atopias pertinentes à idade 5 anos depois, constatou-se uma perda de 56% da amostra, devido à perda de seguimento. Os dados perdidos foram analisados pelo programa de cálculos estatísticos STATA. De uma maneira geral, não houve grandes discrepâncias entre os resultados obtidos nos pacientes que tiveram seguimento em relação aos dados faltosos.

De resultados oportunos a este trabalho, Saunes *et al* 2012 (artigo 3) mostraram que a prevalência de dermatite atópica em crianças com 2 anos foi de 17,8%, com IC95% 16-19,5. A prevalência de asma e rinite alérgica em crianças de 6 anos que apresentaram DA aos dois anos foi de 4,9%. Em relação ao risco de desenvolver asma aos 6 anos quando

já apresentou DA aos dois anos foi OR: 1,95, com IC95% 1,07 e 3,54. Foi evidenciado, ainda, que o risco de desenvolver asma aos 6 anos quando apresentou DA precoce antes dos 3 meses de vida foi de OR: 4,51 com IC95% 1,73 -11,72. Estes resultados vão ao encontro das outras evidências já mostradas da relação causal existente entre a DA precoce e a marcha atópica.

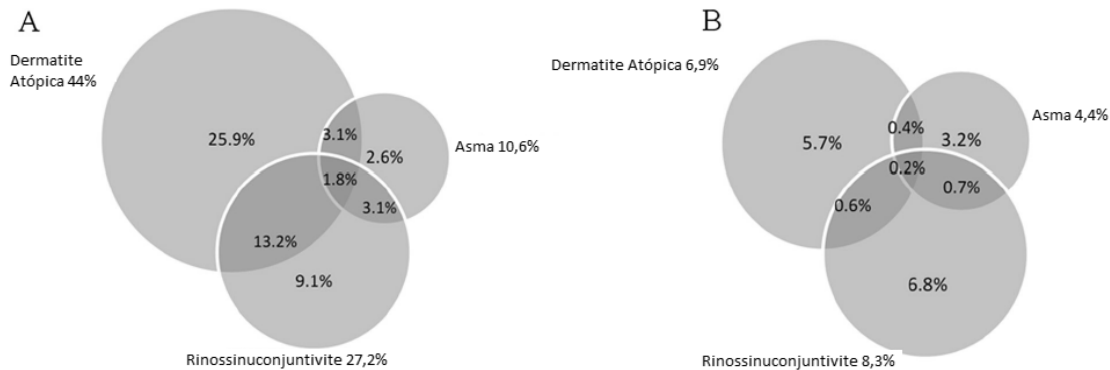
Ainda neste estudo foi constatado que mais de metade (56%) das crianças com uma história de DA aos 2 anos não relataram DA corrente na idade de 6 anos. Aproximadamente 42% das pessoas com dermatite na idade de 6 anos teve seu primeiro aparecimento de dermatite após 2 anos de idade. Do mesmo modo, o estudo verificou que a coexistência de doenças alérgicas aos 6 anos de idade é mais prevalente em pacientes que tiveram dermatite precoce quando comparada àquela existente em pacientes que não apresentaram DA aos 2 anos de idade (Figura 7). Estes achados corroboram a hipótese de Gordon (2011), que descreve a marcha alérgica como a progressão de doenças atópicas, a partir de dermatite atópica para asma, e, em seguida, a rinossinuconjuntivite alérgica. Segundo este autor, a progressão da marcha atópica se dá com regressão dos sintomas das doenças que desencadeiam a marcha, conforme ilustra o Gráfico 1.

Gráfico 1 – Marcha alérgica (atópica): Progressão da dermatite atópica à asma e à rinossinusite ao longo da idade.



Retirado de: Gordon, 2011, p.766.

Figura 7 – Coexistência de doenças alérgicas referidas relacionadas aos 6 anos de idade em pacientes com (A) e sem (B) dermatite atópica aos 2 anos de idade.



Adaptada de: Saunes *et al.*, 2012, p. 6.

O estudo de Hopper e colaboradores, de 2012 (artigo 2), procurou saber se a dermatite atópica infantil pode causar rinite alérgica, asma ou os dois na infância. Para isso eles analisaram os dados colhidos através do questionário do Tasmanian Asthma Study, aplicado em 1968 a pais de crianças que nasceram em 1961. O questionário tratava da presença de asma ou rinite alérgica ou dermatite atópica em crianças de 7 anos de idade que tinham pelo menos um irmão mais novo ou em idade próxima, resultando numa amostra de 3778 pares de irmãos. Esses dados foram aplicados em um modelo recente de análise que permite obter uma relação causal entre o fator preditor e o desfecho pretendido, bem como fatores familiares específicos ou comuns para o resultado e o preditor. Calcularam o IC utilizando inicialização através do R-project, utilizaram relação policórica e OR como medidas de associação e para as outras análises utilizaram o software STATA. O preditor foi dermatite atópica infantil precoce e os desfechos foram asma e rinite juntas, rinite apenas e asma apenas. Esses fatores foram regredidos (comparados) em três modelos, o primeiro sendo o indivíduo sozinho, o segundo sendo apenas o irmão e o terceiro sendo o indivíduo e o irmão.

As associações entre o fator preditor dermatite atópica precoce e os desfechos mostraram um OR de 4,40 com IC 95% 3.29-5.88 para os pacientes apresentarem rinite alérgica e asma, OR 2,39 com IC 95% 1,96-2,92 para apresentarem somente asma e OR 1,77 com IC 1,31- 2,4 para apresentarem somente rinite alérgica. Os resultados obtidos a partir das comparações dos modelos supracitados inferem em resultados de outros fatores preditores como fatores familiares, não sendo interessantes para este trabalho.

O impacto de comorbidades no tratamento da dermatite atópica, assunto que foi tema do estudo realizado por Brusse *et al.*, publicado em 2014 (artigo 5), avaliou o tratamento recebido por pacientes portadores de dermatite atópica que eram portadores de outras doenças alérgicas (asma, rinite alérgica, urticária e alergia alimentar) e a interferência destes tratamentos no tratamento da dermatite atópica. Para delimitar essas populações, eles analisaram o risco relativo da existência de outras atopias em pacientes portadores de dermatite atópica, dados que interessam a este trabalho.

A análise de dados do estudo referenciado acima foi feita a partir de dados obtidos (prescrições, CID-10 e dados clínicos e demográficos) do banco de dados de Doenças Analyzer (IMS Health, Alemanha), um sistema de computador utilizado por 1.631 médicos (clínicos gerais, dermatologistas e pediatras) da Alemanha. A amostra de pacientes que tinham um diagnóstico documentado de dermatite atópica foi de 14.039. As análises foram realizadas utilizando o sistema SAS 9.2.

Os resultados evidenciaram um risco de pacientes com dermatite atópica desenvolverem asma de OR 4,08; 3,36; 3,36 com IC95% 3,44-4,83; 2,70-4,18 e 2,99-3,77 considerando os pacientes tratados por médicos da atenção primária, por especialista dermatologista e por especialista pediatra, respectivamente. Quanto a desenvolver rinite alérgica, os riscos (OR) foram de 3,24; 3,07 e 4,20 com IC 95% 2,69-3,89; 2,71-3,47 e 3,66-4,83 respectivamente. Ou seja, um odds ratio ajustado significativamente maior que 1 para as condições avaliadas e para todas as avaliações obteve-se $p < 0,001$. Verificou-se também que os pacientes com dermatite atópica e outras doenças alérgicas recebem maior quantidade de corticoides sistêmicos, talvez pelo agravamento do fenótipo da DA ou exacerbações das próprias doenças como asma e dermatite. E que a modalidade das prescrições (corticoterapia tópica ou sistêmica) varia de acordo com o perfil do profissional e, conseqüentemente, dos pacientes, de modo que o médico da atenção primária acaba prescrevendo mais corticoides sistêmicos por atender pacientes com outras entidades alérgicas (que não as dermatológicas) e outras faixas etárias (além da pediátrica), mas que ainda há necessidade de estudos para orientar essas prescrições.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças alérgicas são bastante prevalentes na população em geral, principalmente na faixa etária pediátrica. A demanda de serviços de saúde relacionados ao cuidado de pacientes com dermatite atópica, asma e rinite alérgica é cada vez maior, principalmente na atenção primária.

Essas doenças geram um forte impacto na qualidade de vida dos pacientes e familiares de crianças que apresentam essas doenças. É evidenciada, ainda, com a frequência em que essas doenças alérgicas são observadas, a alta prevalência da dermatite atópica nos primeiros anos de vida e concomitantes quadros de asma e/ou rinite alérgica, principalmente na idade escolar. Em consequência, faz-se pertinente o questionamento acerca da existência de uma relação causal entre essas doenças e da possibilidade de intervir no curso dessa sequência de atopias, ou marcha atópica.

A partir da análise dos estudos selecionados foi possível ratificar a existência da relação de risco entre a dermatite atópica, a asma e a rinite alérgica. Os artigos continham amostras populacionais com alto grau de confiança e resultados apresentando medidas de associação (odds ratio) e índices de confiança significativos (OR >1, afirmando o risco entre fatores preditores e desfechos; e IC 95% com intervalos geralmente curtos), evidenciando a relação causal entre a DA e as outras doenças alérgicas estudadas. A análise permitiu também verificar a prevalência da asma e da rinite alérgica em pacientes com dermatite atópica, principalmente quando a doença de pele se inicia nos primeiros anos de vida, corroborando a hipótese da existência da marcha atópica.

As evidências encontradas mostram também que pacientes com dermatite em sua forma moderada/grave apresentavam maior probabilidade de desenvolverem asma e rinite, principalmente em seus quadros mais graves.

Os artigos analisados foram estudos observacionais analíticos transversais, com bons níveis de evidência (2B), métodos que são ferramentas importantes para a organização e proposta de implantação de medidas em saúde pública que tragam um impacto na qualidade de vida da população alvo. Além disso, os estudos de coorte prospectivos selecionados nesta revisão integrativa, mesmo apresentando perdas populacionais significativas durante o seguimento dos estudos, apresentaram N relevantes (>1000) para os resultados e discussão expostos.

Vale ressaltar que os questionários utilizados nos estudos selecionados foram baseados em protocolos sólidos e em estudos tradicionais e que as perguntas levantadas nestes estudos foram devidamente validadas pelos seus resultados.

Em suma, evidenciando, portanto, a presença e importância da relação entre a dermatite atópica, asma e rinite alérgica, especialmente sendo a doença de pele a primeira patologia atópica no desenvolvimento da marcha atópica, se não a causadora, no mínimo é um fator de risco importante.

Conhecendo do impacto que essas afecções exercem na qualidade de vida de seus portadores e familiares; ratificando a frequência da procura por assistência em saúde, principalmente no nível primário de atenção, valida-se a importância do diagnóstico precoce e manejo adequado da dermatite atópica, a fim de melhorar a qualidade de vida destes pacientes e, principalmente, promover prevenção da asma e da rinite alérgica.

Revisando, ainda, o tratamento da dermatite atópica, identificam-se as medidas que podem ser tomadas para o manejo da dermatite, particularmente na atenção primária, como: orientações corretas e de linguagem acessível quanto ao controle da doença a partir da menor exposição a alérgenos, quanto à manutenção da integridade da barreira epidérmica e quanto ao uso correto de medicações. O diagnóstico e tratamento adequados da dermatite atópica em pacientes nos primeiros anos de vida, poderá prevenir o desenvolvimento de asma e rinite alérgica, principalmente em suas formas mais graves, melhorará a qualidade de vida das crianças e seus familiares e reduzirá o gasto em saúde que seriam realizados como consequência de complicações dessas doenças alérgicas.

REFERÊNCIAS

BOECHAT, J. L.; FRANÇA, A. T. Marcha atópica. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p.139-145, jun. 2008.

CAMPOS JÚNIOR, D; BURNS, D. A. R.; LOPEZ, F. A. **Tratado de Pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 3. ed. Barueri: Manole, 2014.

FREIRE, L. M. S. **Diagnóstico Diferencial em Pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

GORDON, B. R. The Allergic March: Can We Prevent Allergies and Asthma?, **Otolaryngol Clin N Am**, v. 44, n. 3, p. 765-777, jun. 2011.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e contexto de enfermagem**, v. 17, n. 4, 2008.

Brazilian Journal of health Review

SOUZA, M. T. ; SILVA, M. D. ; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

WEIDINGER, S. ; NOVAK, N. Atopic dermatitis. **The Lancet**, Germany, v. 387, p. 1109-1122, mar. 2016