

A REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA RELAÇÃO ENTRE DERMATITE ATÓPICA E ASMA: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

A LITERATURE REVIEW OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ATOPIC DERMATITIS AND ASTHMA: IMMUNOLOGICAL ASPECTS, DIAGNOSIS, AND THERAPEUTIC APPROACHES

ELOISE REGINA GARCIAS CARDOSO¹, FERNANDA PILATTI², NATIELI FLORES², JOSIELI TISCHER², LIZIARA FRAPORTI²

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades –UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

² Biomédica. Mestre em Imunologia Básica e Aplicada. Docente do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades –UCEFF/ Chapecó, SC, Brasil.

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é definida como uma irritação cutânea caracterizada por prurido, eritema local e aparecimento de pústulas subsequentes, conforme descrito por Brasil (2024). Trata-se de uma doença crônica com origem genética, frequentemente desencadeada por uma liberação torrencial de imunoglobulina do tipo IgE. A asma, por sua vez, é uma condição crônica que afeta o aparelho respiratório, causando obstrução das vias aéreas e dificultando a ventilação espontânea. Embora seja reversível com o uso de broncodilatadores, a asma alérgica também é mediada pela sensibilização ao IgE. A pesquisa foi conduzida por meio de busca em bases como PubMed e SciELO, selecionando artigos publicados entre 2014 e 2024, resultando em 70 estudos que abordam mecanismos compartilhados entre DA e asma, incluindo a ativação das células Th2 e citocinas como IL-4 e IL-13. O estudo evidencia que as patologias compartilham fatores imunológicos, destacando a marcha atópica, onde a DA pode preceder o desenvolvimento de asma. A pesquisa analisa a interação entre citocinas, células imunológicas e vias inflamatórias que contribuem para a progressão e gravidade dessas doenças. Abordando também formas graves da hipersensibilidade e seu mecanismo desencadeado pelo comportamento das imunoglobulinas disponíveis à níveis séricos na corrente sanguínea. Conforme nestes casos, os pacientes portadores destas patologias são denominados “atópicos”, devido a manifestação exacerbada da ativação do IgE diante do antígeno, podendo culminar no óbito dos pacientes não tratados ou socorridos adequadamente. Além disso, são avaliados os desafios diagnósticos e as abordagens terapêuticas disponíveis, incluindo tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Intervenções precoces e personalizadas são essenciais para melhorar a qualidade de vida e reduzir custos de tratamento, ressaltando a importância do paciente no processo terapêutico.

Palavras-chave: Imunologia. Hipersensibilidade. Anafilaxia. Imunoglobulina.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is defined as a skin irritation characterized by itching, local erythema, and subsequent pustule formation, as described by Brasil (2024). It is a chronic disease with a genetic origin, often triggered by a significant release of IgE-type immunoglobulin. Asthma, in turn, is a chronic condition affecting the respiratory system, causing airway obstruction and hindering spontaneous ventilation. Although reversible with bronchodilators, allergic asthma is also mediated by IgE sensitization. Research was conducted by searching PubMed and SciELO, selecting articles published between 2014 and 2024, resulting in 70 studies discussing shared mechanisms between AD and asthma, including Th2 cell activation and cytokines like IL-4 and IL-13. The study shows that these conditions share immunological factors, with AD often preceding asthma development in the atopic march. The research analyzes the interaction between cytokines, immune cells, and inflammatory pathways that contribute to the progression and severity of these diseases, also addressing severe forms of hypersensitivity mediated by immunoglobulins at serum levels in the bloodstream. In such cases, patients with these conditions are termed "atopics," due to the exaggerated manifestation of IgE activation in response to an antigen, potentially leading to fatal outcomes if untreated. Furthermore, diagnostic challenges and available therapeutic approaches, including pharmacological and non-pharmacological treatments, are evaluated. Early and personalized interventions are essential to improve quality of life and reduce treatment costs, emphasizing the patient's role in the therapeutic process.

Keywords: Immunology. Hypersensitivity. Anaphylaxis. Immunoglobulin.

1. INTRODUÇÃO

Segundo os dados de Kral¹ dermatite atópica define-se como uma irritação cutânea, precipitada por prurido, seguido de eritema local, aparecimento de pústulas subsequentes. É uma doença crônica, que tem procedência de origem genética, geralmente desencadeada por uma torrencial liberação de imunoglobulina do tipo IgE².

Já a asma é uma condição patológica que afeta o aparelho respiratório, com sua característica principal de obstruir as vias aéreas, dificultando a ventilação espontânea, é uma condição crônica, e em suma reversível através da administração de fármacos broncodilatadores, de mesmo modo o mecanismo ativado na asma alérgica é a sensibilização do IgE^{3,4}.

Toda esta cascata, desprende no organismo o broncoespasmo e prurido, pois existe a ligação de outras células quimio inflamatórias durante esta etapa, assim o paciente atópico, portador de dermatite ou asma, apresentam características de

ambas patologias, dizer-se-á quando acometido por ambas [as doenças], desencadeadas por fatores como alérgenos (ácaros, pelos de animais de estimação, perfumes, cremes) ou sentimentos (estresse, tristeza, alegria, empolgação) ⁵.

Observa-se um aumento significativo no número de pacientes acometidos por dermatite atópica (DA) e doenças respiratórias, como a asma ⁶. As manifestações cutâneas da DA frequentemente afetam o sistema respiratório, tornando a respiração ineficiente e dificultosa. Essa condição, que faz parte da chamada tríade alérgica, pode desencadear crises graves, especialmente em pacientes que não possuem orientação adequada para o tratamento, colocando em risco sua saúde. A natureza multicausal dessas condições pode, sem o controle apropriado, levar a complicações severas, incluindo o óbito.

Por isso, o manejo eficaz inclui tanto a terapia medicamentosa quanto mudanças no estilo de vida⁷. Diante disso, este estudo tem como objetivo proporcionar uma abordagem integrada que permita melhorar a qualidade de vida dos pacientes, oferecendo mais segurança durante as crises alérgicas. Especificamente acondicionando com o tratamento adequado, tanto o paciente quanto seus cuidadores poderão lidar de maneira mais eficaz com os períodos de instabilidade, minimizando os fatores de risco e melhorando o manejo das crises ⁸.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de natureza teórico-bibliográfica de caráter exploratório com busca de conhecimentos específicos sobre o assunto abordado, em referências de documentos e autores nacionais e estrangeiros.

A coleta de dados foi conduzida por meio de pesquisas nas bases de dados *United States National Library of Medicine (PubMed)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, google acadêmicos, bancos de dados de sites governamentais, trabalhos de conclusão de cursos de graduação, dissertações e teses disponíveis para acesso.

Como critérios de busca foram utilizados os termos "asma, dermatite, imunoglobulina, imunológica, anafilaxia, prurido, qualidade de vida, crise asmática,

marcha atópica” combinados com os conectores lógicos “and” e “or”, juntamente com seus correspondentes descritores em inglês.

A seleção de estudos incluiu publicações entre 2014 e 2024, com critérios de inclusão baseados na correspondência ao tema de pesquisa, a disponibilidade do texto completo e de acesso público, bem como a relevância do título e resumo.

Foram excluídas publicações que não se adequaram ao tema de estudo, aquelas para as quais não havia acesso ao texto completo, e também as duplicadas nas bases de dados, optando por apenas uma.

Inicialmente, a identificação dos estudos com as palavras-chave resultou em 283 artigos. Destes, 183 foram excluídos por apresentarem duplicidade nas bases de dados utilizadas e 110 por não se enquadrarem no corte temporal. Dos 140 artigos relevantes, 70 foram excluídos por não estarem ligados ao tema proposto. Por fim, 70 artigos foram selecionados de acordo com o objetivo desta pesquisa.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Dentro do campo de estudo das hipersensibilidades, existem quatro tipos (I, II, III e IV), estas são manifestações exacerbadas do sistema imunológico quando frente ao antígeno, sendo estes por sua vez elementos que não apresentem nocividade para a população em geral. As hipersensibilidades tornam-se reações graves ao paciente com a predisposição genética, assim culminando e acarretando em consequências para a sua qualidade de vida.

3.1 HIPERSENSIBILIDADES

O termo hipersensibilidade diz-se das reações exacerbadas do sistema imunológico normal, que podem gerar apenas um desconforto ou serem fatais, assim entende-se que o organismo uma vez já sensibilizado mediante ao antígeno, torna-se mais suscetível para o desencadear de reações maiores. Estão classificados em quatro tipos (I, II, III e IV), que são espelhados nos mecanismos ativados e no tempo ao qual delonga-se para ser ativado ⁹.

3.1.1 Hipersensibilidade do Tipo I

A hipersensibilidade de Tipo I é a imediata, também conhecida como anafilática, afeta o organismo com erupções na pele, olhos, nasofaringe (garganta), dificulta a respiração devido a obstrução das vias aéreas, e ao edema de glote (espaço compreendido entre as duas pregas vocais, na faringe), irritação do tecido broncopulmonar e sintomas gastrointestinais, em suma, são sintomas que aparecem rapidamente, levando em média 15 minutos desde a exposição ao antígeno até o aparecimento destas reações, entretanto em alguns casos podem levar de 10 a 12 horas¹⁰.

Logo ao ser exposto ao antígeno pela primeira vez, a imunoglobulina IgE é ativada, estas por sua vez desenvolvem uma memória específica, então arquivada na sequência, pelos linfócitos T, linfócitos B e, em algumas situações as células adaptativas Natural Killers também fazem esse armazenamento de informação¹¹.

Nas exposições posteriores, ocorre uma grande produção de IgE, com ligação aos receptores Fcε nos mastócitos, assim quando relacionam-se a degranulação ocorre, ou seja, as células responsáveis pela anafilaxia são sensibilizadas e desencadeiam o processo de hipersensibilização, assim a histamina que está nos mastócitos fazendo que ocorra todo o efeito imediato das hipersensibilidades do tipo I,(figura 2)¹².

Anafilaxia é definida por uma hipersensibilidade do tipo I apresentada pelo contato do organismo com antígenos, desencadeando uma crise, que varia de anafilaxia leve expressada por prurido e eritema por exemplo, ou grave, com o comprometimento da respiração¹³. É a forma mais grave da alergia, pois na liberação exacerbada de IgE na corrente sanguínea ativa majoritariamente os mastócitos disponíveis, que ao acometer o aparelho respiratório, pode evoluir ao óbito⁷.

A fisiopatologia da anafilaxia parte do princípio antígeno-anticorpo de acordo como todos os tipos de hipersensibilidade, ou seja, em uma exposição tardia ao um antígeno cuja sensibilidade já foi memorizada pelo organismo, assim o IgE é conectado aos receptores nas superfícies dos mastócitos. Uma reorganização dos mastócitos e basófilos, que se reagrupam, mastócitos ao tecido conjuntivo e basófilos para o fluxo sanguíneo, onde participam da resposta inflamatória¹⁴.

A classificação da anafilaxia varia conforme a sua patogenia: mediada por IgE, IgG ou sistema complemento, ou não imunológica, com a sensibilização dos mastócitos e basófilos- na anafilaxia mais que um mecanismo pode estar ativado ao mesmo tempo ¹⁵.

A nível celular, observa-se a junção de um antígeno com dois anticorpos na região da membrana do mastócito, que por sua vez tem como característica formação granular, que armazena histamina pré formada, gerando como consequência pela ativação granular rumo a membrana a histamina guardada é dispersada ¹⁶.

Existem algumas condições que agravam a anafilaxia, como por exemplo: idade avançada, exposição frequente aos antígenos, tratamento ineficiente e asma, cuja patologia aumenta os riscos de óbito em idades jovens. Nos idosos, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e patologias cardiovasculares intensificam o desfecho fatal ¹⁷.

A identificação da crise é pontualmente clínica, devido a manifestação de todos os sintomas rapidamente, entretanto deve-se respeitar o indivíduo com sua singularidade, assim o controle pode ser efetuado de forma a garantir o êxito positivo. No momento em que é identificado, a anafilaxia deve ser controlada imediatamente, com intuito fundamental de não permitir a evolução para o choque ¹⁸.

3.2 ASMA

A asma é uma doença que acomete o aparelho respiratório, de característica crônica, podendo ser alérgica ou não. O paciente exposto aos antígenos de ativação da asma, apresenta-se com broncoconstrição, imediatas a inflamação das vias aéreas. Pode ser ativada por diversos fatores, é uma patologia complexa e ativada pelo sistema imunológico, ou seja, inúmeros alérgenos podem ser os responsáveis pelas crises ¹⁹.

Sua classificação varia de acordo com a fisiopatologia apresentada pelo paciente, decorrente da quantidade de crises e da voracidade das mesmas. Está dividida em leve, moderada e grave. Leve quando as crises são duas vezes por semana, ou durante exercícios físicos. Moderada quando a frequência dos sintomas são maiores de duas vezes na semana, com duração superior a um dia no mês. A

grave dá-se quando os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são prolongados, pondo em risco a vida do portador de asma. Esta última, tem um número maior de afastamentos das pessoas de suas atividades cotidianas, como escola/trabalho ²⁰.

É um problema de saúde significativo na América Latina, apresentando uma prevalência variável dependendo da região, com destaque para populações urbanas, onde as taxas de asma e morbidade são particularmente altas. Fatores ambientais e de estilo de vida influenciam diretamente os sintomas da asma, incluindo condições de vida desfavoráveis, infecções respiratórias, estresse, obesidade e dietas ricas em alimentos processados. Esses fatores aumentam a carga da doença, especialmente nas áreas com poucos recursos ²¹.

Esta patologia tem sua subdivisão disposta em alérgica e não alérgica, com diferentes aspectos fisiopatológicos, bem como mecanismo de acionamento diferenciados. Em suma, as singularidades estão dispostas pelo processo de apresentação no sistema imune do portador, discriminando-se pela existência ou não de anticorpos IgE na corrente sanguínea durante a exposição a alérgenos vulgares. Todavia, nas distintas formas de apresentação da patologia, as vias aéreas são infiltradas por eosinófilos, mastócitos e células T Helper, liberando citocinas, como por exemplo a interleucina 4, interleucina 5 e interleucina 13, derivadas das células T auxiliaadoras do tipo 2, consequência direta de uma sinalização das células T auxiliaadoras 1 ²².

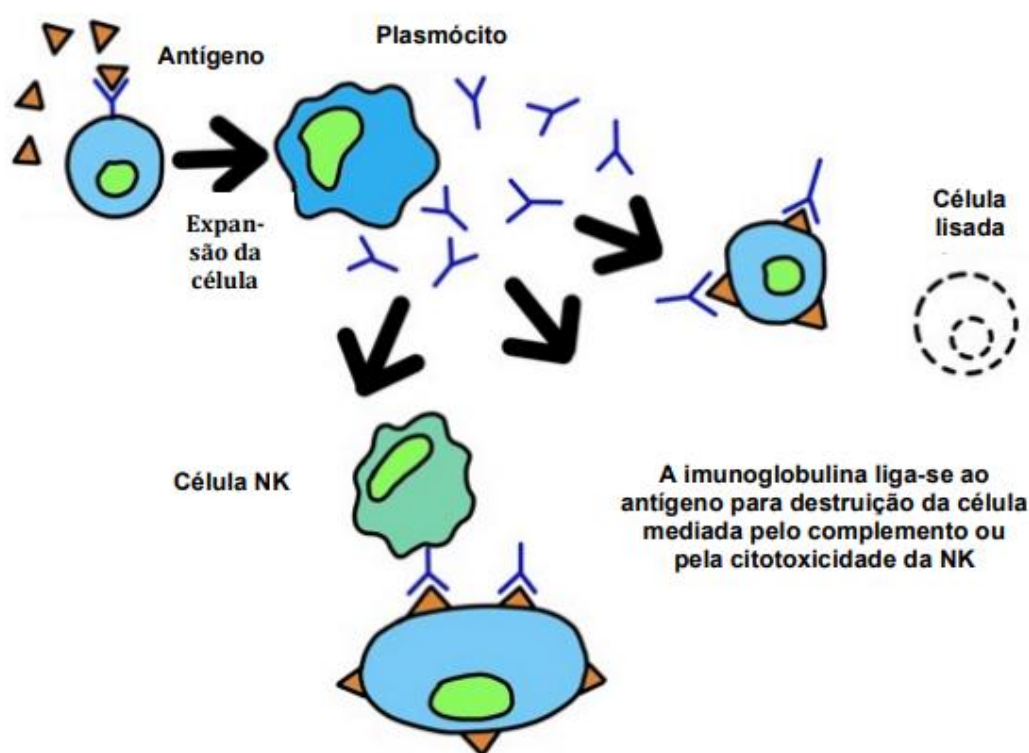
Esta condição respiratória crônica que pode variar em severidade, com diferentes mecanismos de ativação imunológica dependendo de sua classificação como alérgica ou não alérgica. A doença envolve uma resposta inflamatória das vias aéreas, mediada por eosinófilos, mastócitos e células T Helper, resultando na liberação de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13²³.

Esses processos inflamatórios, juntamente com a broncoconstrição, contribuem para os sintomas da asma, que podem ser leves, moderados ou graves, dependendo da frequência e intensidade das crises. O manejo eficaz da asma requer a compreensão das suas várias apresentações fisiopatológicas e a adaptação das estratégias terapêuticas para mitigar os riscos à saúde dos pacientes ²³.

3.2.1 Hipersensibilidade do Tipo II

A hipersensibilidade do tipo II (figura 1), ou citotóxica está atrelada a anticorpos, ou seja, é iniciada quando um anticorpo ou uma imunoglobulina passa a ser gerada e liberada na corrente sanguínea. A resposta é contra um antígeno inofensivo ao organismo, entretanto seu efeito torna-se inapropriado. Acontece quando os linfócitos B produtores de imunoglobulinas contra as células naturais não são degradadas ²⁴.

Figura 1 - Hipersensibilidade do tipo II



Fonte: Anaesthesia Tutorial of The Week (2016)¹²

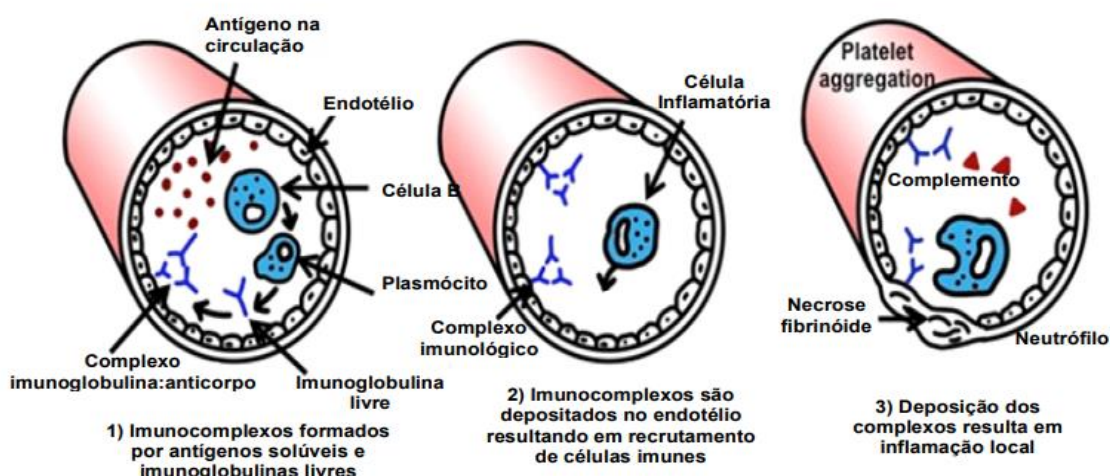
O portador desta condição, tem uma propensão maior em desenvolver doenças autoimunes, voltada para algum órgão individualmente, ou a um sistema como no caso de anemia hemolítica autoimune. Esta hipersensibilidade faz com que seja produzido anticorpos contra o próprio organismo, acometendo a estrutura fisiológica do corpo humano, como por exemplo o LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico), cuja produção de anticorpos antinucleares com ênfase na formação de antiADN, tem por manifestação clínica a inflamação vascular generalizada do tecido conjuntivo,

configurando uma auto agressão deste, onde o sistema imunológico passa a atacar erroneamente o próprio tecido conjuntivo do organismo ^{24,25}.

3.2.2 Hipersensibilidade do Tipo III

A hipersensibilidade do tipo III (figura 2) ou imune complexa, é aquela cujo depósito de complexos imunológicos traz como ativação auxiliar um processo inflamatório, mediante este fato, também é comumente chamada de hipersensibilidade desencadeada por processos imunes. Ao ser observado, o paciente com esta condição, apresenta em sua corrente sanguínea quantidade maior de proteínas do sistema complemento C2 e C4, desestabilizando os níveis normais do sistema antígeno-anticorpo ²⁶.

Figura 2 - Hipersensibilidade do tipo III no organismo



Fonte: Anaesthesia Tutorial of The Week (2016)¹²

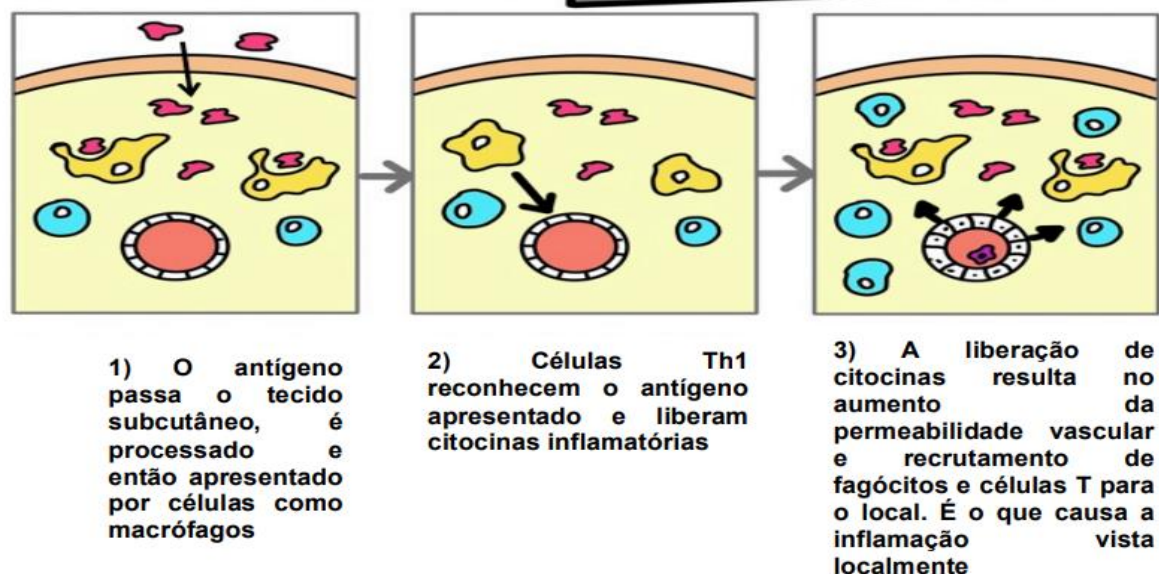
No local da inflamação, os imunocomplexos causam a ativação de granulócitos, macrófagos e a cascata do complemento. A magnitude dessa resposta inflamatória é determinada pela quantidade de imunocomplexos presentes e sua distribuição pelo corpo. Os granulócitos são acionados, macrófagos e cascata do complemento diretamente ao perímetro da inflamação. a voracidade do retorno é intimamente conectada a quantidade de imunocomplexos e a especificidade com a qual estão presentes e dispersos na corrente sanguínea ¹⁵.

Na existência deste desequilíbrio, gera uma precipitação, ou seja, uma ativação indevida do sistema complemento acontece, células imunológicas são convocadas, e um dano tecidual é gerado, devido a liberação de mediadores inflamatórios e radicais livres. Esta condição pode acometer pessoas com propensão genética, ou por enfermidades prévias. Assim, de acordo com a patologia, os glomérulos são afetados devido ao acúmulo de complexos imunes no plasma sanguíneo, deste modo acomete os filtradores do corpo, debilitando-os devido a diminuição do clearance ²⁷.

3.2.3 Hipersensibilidade do Tipo IV

A hipersensibilidade do tipo IV (figura 3), também chamada de tardia ou celular apresenta-se da seguinte forma: ocorre a partir da interação do antígeno com a superfície cutânea, onde em um primeiro momento é entendido como dermatite de contato. Na pele, os antígenos são reconhecidos pelo sistema de imunidade inata- os macrófagos, tornando-se apresentadoras destes antígenos e convocam as células T CD4+, culminando em inflamação da região e elevação da circulação sanguínea no local, pela demanda da presença de outras células locais, geralmente com reações em pico de 24 a 48 horas ²⁸.

Figura 3 - Hipersensibilidade do tipo IV



Fonte: Anaesthesia Tutorial of The Week (2016)¹²

3.3 DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica é uma doença de pele crônica, e recidivante, classificada como hipersensibilidade do tipo IV. Acomete a pele do indivíduo, que provoca prurido local, levando o indivíduo portador da condição a efetuar escoriações locais, devido a resposta imunológica gerada ²⁹.

Ela tem por característica apresentar-se em lesões cutâneas, que são acompanhados de sinais inflamatórios, agregados a ressecamento, erupções cutâneas, de caráter pruriginoso, podendo apresentar a formação de camadas espessas na pele, denominadas “crostas”. Estão associadas à apresentação da pessoa atópica a antígenos, ou como consequência do caráter crônico da doença, perdurando por estágios prolongados ³⁰.

A compreensão da dermatite atópica, é disposta em duas teorias, uma aborda que a DA é uma resposta exagerada e desregulada do sistema imunológico, levando ao prejuízo tegumentar; a segunda teoria dispõe-se sobre o processo inverso, onde a barreira cutânea uma vez que fragilizada, ativa o sistema imunológico, entretanto discute-se atualmente as teorias como complementares, visto que muitos autores abordam que separadas, desconsideram o papel que a doença pode ter tanto no início quanto no desenvolvimento da patologia ³¹.

Nos pacientes portadores dessa condição, observa-se uma tendência maior ao prurido, do que nos demais pacientes. Em muitos destes [pacientes], o prurido é constante e intenso, afetando a qualidade de vida ^{33, 34}.

Esta é uma condição complexa e multifacetada, caracterizada por uma resposta imunológica exacerbada e uma barreira cutânea comprometida, resultando em inflamação crônica e prurido intenso. O impacto da dermatite atópica na qualidade de vida dos pacientes é significativo, especialmente devido ao prurido persistente, destacando a necessidade de intervenções terapêuticas eficazes que abordem tanto os aspectos imunológicos quanto a integridade da barreira cutânea ³⁵.

4. DISCUSSÕES

A intelexção acerca dos mecanismos imunológicos compartilhados entre a dermatite atópica e asma proporciona *insights* que contribuem fortemente no entendimento das atipias, que constantemente comprometem os pacientes de maneira gradual, fenômeno este conhecido como “marcha atópica”. Portanto, ao serem abordadas e compreendidas, a dermatite atópica e a asma convergem para a determinação de um vínculo imunológico.

4.1 MECANISMOS IMUNOLÓGICOS COMPARTILHADOS ENTRE DERMATITE ATÓPICA E ASMA

Yaneva (2021) ³⁶ afirma que durante o processo da progressão natural das doenças atópicas, como a asma e a dermatite, encontra-se o compartilhamento dos mecanismos de ativação imunológicos de ambas as patologias, onde o comprometimento da barreira cutânea ocasionados por respostas alérgicas, aumentando a secreção de IgE na corrente sanguínea, ocasionando um gatilho para o desenvolvimento do percurso atópico, culminando em crises de asma.

Segundo Weidinger (2016) ³⁵ a asma é uma doença crônica, comum que afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, acarretando em uma pesada bagagem socioeconômica entre 5% a 10% dos portadores de asma grave (Lambrecht, 2018). Assim como a asma, a dermatite atópica é uma patologia inflamatória comum, sendo a quarta doença incapacitante com desfecho não fatal, no mundo, afeta cerca de 15 a 20% de indivíduos na primeira infância, e 1 a 10% da parcela de população em idade adulta.

De acordo com Shergill (2024) ³⁷ a dermatite atópica (DA) é uma doença crônica, inflamatória e pruriginosa que afeta até 20% das crianças e 10% dos adultos globalmente. A doença começa cedo na vida e suas manifestações variam entre faixas etárias e etnias. A DA resulta de uma interação complexa entre disfunções na barreira epidérmica, fatores genéticos e influências ambientais. Mutações no gene da filagrina e fatores epigenéticos, como um microbioma cutâneo disbiótico, também contribuem. Recentes avanços destacam a importância de terapias personalizadas, focadas em endótipos específicos e na rede de interleucina IL-31, associada ao prurido.

Conforme Özge (2022)³⁸ a marcha atópica é o termo cunhado recentemente, que descreve ascensão das atopias em um indivíduo. Existe a discussão do aparecimento da dermatite atópica em um estágio mais rudimentar de instabilidade no sistema imune, seguido da alergia alimentar, e por fim, tendo o fim na asma alérgica. Assim, Tsakok (2016)³⁹ aponta que algumas destas manifestações atípicas podem perdurar por um longo período de tempo em um indivíduo, ou, até mesmo ter os seus sintomas regularizados, porém, enquanto a dermatite atópica demonstrar uma intensidade maior, o risco para o desenvolvimento de febre do feno (rinite alérgica, alergia alimentar e asma alérgica), é alto.

Ainda Czarnowicki (2017)⁴⁰ reporta que o segmento dos mecanismos desencadeados durante esta marcha atópica, são caracterizados pela imperfeição na defesa natural do organismo, genes suscetíveis à hipersensibilização, condições externas (ambientais) e fatores imunológicos. Portanto, crianças sensibilizadas por antígenos durante a idade pré-escolar possuem maior propensão a desenvolver a DA e a asma⁴¹.

Segundo pesquisas de Paller (2021)⁴², existe uma recorrência de um compartilhamento de mecanismos de ação em decorrência da ativação destes complexos e acionamento dos mesmos imunocomplexos, em suma caracterizadas pela produção descompensada de citocinas do tipo IL-4, IL-5 e IL-13, responsáveis pelo favorecimento da amplificação da resposta inflamatória alérgica. Na dermatite atópica, a disfunção da barreira cutânea favorece a penetração de alérgenos ambientais, os quais desencadeiam a ativação de células dendríticas e promovem a subsequente resposta inflamatória de padrão Th2. De modo similar, na asma, a exposição aos alérgenos inalados desencadeia uma resposta imunológica equivalente nas vias aéreas, culminando em uma exacerbação da hiperresponsividade brônquica.

De acordo com Han (2017)⁴³, na maioria dos casos, observa-se o despertar das manifestações por meio da dermatite atópica, tendo uma progressão gradativa para outras atopias, como alergias alimentares, rinite alérgica e culminando na asma, processo conhecido como “marcha atópica”.

Miyaji (2020)⁴⁴ afirma que crianças portadoras de dermatite atópica tem mais chances de seguir trilhando a marcha atópica, devido às rupturas na barreira cutânea, assim como as chances de aumento da progressão e difícil remissão em idade pós-

natal da DA, a alergia alimentar torna-se um fator de risco importante para a saúde e bem estar da criança.

Portanto, segundo Katoh (2020) ⁴⁵ a resposta imunológica que move o mecanismo de defesa imune, ocasionando na marcha atópica, permeia entre três concepções: disfunção da barreira da pele, desvirtuamento da função primitiva das células T helper, e prurido. Assim, com a abertura cutânea, a possibilidade da infiltração de antígenos na corrente sanguínea é elevada.

Madeleine (2023) ⁴⁶ e Madhi (2023) ⁴⁷ corroboram que durante uma pré-exposição a um antígeno, o paciente com predisposição a hipersensibilidade é exposto a um antígeno, há uma síntese de IgE através das células B efectoras e plasmáticas, conectadas a mastócitos e basófilos, levando a formação de células sensibilizadas. Assim, em uma segunda exposição, o antígeno leva a uma ligação cruzada, colocando os mastócitos contra a apresentação do alérgeno. Sendo importante salientar que, na superfície tanto de mastócitos e basófilos encontra-se um receptor de alta afinidade (FceRI), mesmo em estado de descanso, o que os torna favoravelmente sensíveis durante o processo alérgico.

Segundo Paller (2019) ⁴⁸ as respostas específicas mediadas por hipersensibilidade do tipo 2, englobando a ativação de células T auxiliares tipo 2 (Th2), que podem ou não envolver a produção de imunoglobulina E (IgE) específica, além de outras características inatas, como a secreção de muco e a ocorrência de edema. O conceito de “marcha atópica” implica uma progressão sequencial, com a dermatite atópica obrigatoriamente precedendo, dada suas particularidades, tais como o comprometimento da barreira cutânea, a inflamação dérmica e/ou as alterações no microbioma.

Kolkhir (2022)⁴⁹ aponta que os mecanismos de ativação dispõem-se de maneira sobreposta, onde pacientes atópicos submetidos a exames como “lavagem brônquica”, possuem citocinas e outros mediadores inflamatórios. A produção massiva de IgE pode ter suas origens na genética, ou seja, enraizada nas vertentes genealógicas do paciente, a desarmonia na proporção de Th1/Th2 é notoriamente evidenciada nas atipias. Mediante a secreção de IL-2 e IL-13, e as células Th1 promovem uma produção de IgE pelas células B, mediante estímulo (antígeno). Culminando em uma resposta de caráter hiper-reativo em pacientes portadores de

asma, e a inflamação do tecido cutâneo, mediado por mastócitos durante o ápice do distúrbio alérgico.

Com base no estudo de Wan (2024) ⁵⁰ sobre dermatite atópica (DA) e sua relação com a asma, foi observado que a DA aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de asma, exacerbações e hospitalizações relacionadas à asma, especialmente em crianças. O estudo de coorte, que analisou mais de 1,8 milhão de crianças e 2,6 milhões de adultos, revelou que a gravidade da DA está associada a um risco proporcionalmente maior de asma. Pacientes com DA grave mostraram uma probabilidade significativamente mais alta de exacerbações e hospitalizações, destacando a importância do controle da DA para prevenir complicações respiratórias (Tabela 1).

Tabela 1: Mecanismos imunológicos compartilhados

Mecanismo	Descrição	Relevância na marcha atópica
Disfunção da barreira cutânea	Mutação do gene Filagrina (proteína que mantém íntegra a barreira da pele).	Leva a predisposição da dermatite atópica, primeira etapa da dermatite atópica.
Resposta imunológica Th2	Produção excessiva de Th2, aumento na produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, agravando a inflamação alérgica.	Inicializa respostas alérgicas, e prolongando a inflamação das vias aéreas e na derme.
Produção de IgE	A exposição aos alérgenos estimula a produção de IgE, específico de reações alérgicas.	Conexão de sensibilização cutânea e desenvolvimento da asma.
Liberação de mediadores Inflamatórios	Na corrente sanguínea concentra-se o aumento de células como mastócitos e eosinófilos, que liberam histamina, assim, promovendo prurido e inflamação.	Manifestações na pele e nas vias aéreas podem ser observadas.
Microbiota alterada	A existência de um desequilíbrio no microbioma da pele e intestino, elevando o risco da propensão a inflamação e infecções.	Fatores que ultrapassam sintomas da dermatite e influenciam o aparecimento de quadros asmáticos.
Sensibilização alérgica precoce	Exposição prematura de crianças com dermatite atópica a alérgenos favorece para o aparecimento da asma.	A dermatite atópica precede o prolongamento da marcha atópica.
Fatores Externos e Genéticos	Predisposição genética e poluentes, exposição a alérgenos e clima árido.	Fatores genéticos e combinação de clima favorecem o desenvolver da marcha atópica.
Metilação do DNA	Alterações epigenéticas que regulam a expressão gênica, que estabelece relação com a inflamação e a resposta imune.	Pode manter-se altamente influenciável pela predisposição genética, e seu papel na ascensão da marcha atópica.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

4.2 DIAGNÓSTICO ASSOCIADO À DERMATITE ATÓPICA-ASMA

Em um espectro fisiopatológico, Hui-Q (2023) ⁵¹, aponta que a asma e a dermatite estão envolvidas em uma importante fundamentação de sua inter-relação. A simbiose estabelecida entre as duas patologias mostra-se evidenciada pela

progressão da marcha atópica, devido aos catalisadores iniciais projetados nas células Th2 sensibilizado primariamente.

Segundo Wang (2023) ⁵² conectando a uma unidade efetora ligeiramente sensibilizada abordadas pela produção e liberação de imunoglobulina e citocinas, conforme observado em pesquisas recentes sobre a articulação das respostas inflamatórias com interação dos mastócitos presentes promulgando uma liberação de IgE e sua interação com os mastócitos disponíveis, inspira o desencarceramento de leucotrienos e histaminas, com a dilatação de arteríolas e aumento da permeabilidade de vascular, causando sintomas comuns a ambas patologias, suscitando na resposta tegumentar, na resposta da DA.

Observado o cenário abordado, Campos (2017) ⁵³, sustenta que diante da evolução da marcha atópica, fortemente se discute no caráter de fenótipos compartilhados, e questões hereditárias, bem como a migração de sintomas, podendo ter início com rinite alérgica, alergia alimentar, totalizando na expressão dérmica (dermatite), e agravo do sistema respiratório (asma).

Segundo Jiménez-Saiz (2017) ⁵⁴ atualmente a epigenética tem o status da pesquisa mais recente no tocante a identificação e diagnóstico precoce das atipias, bem como avaliar a resposta após o início do tratamento, pois estas manifestações podem ocorrer antes da ingestão do primeiro alimento, em um momento pós-natal.

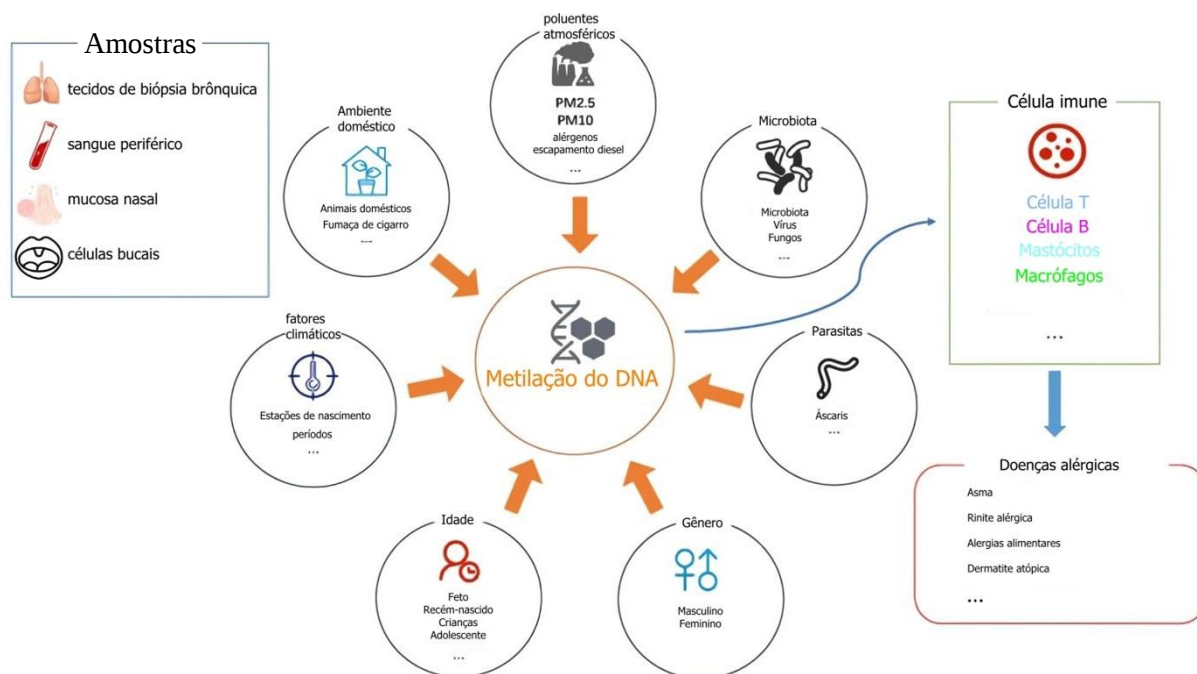
Os estudos de Legaki (2023) ⁵⁵ abordados pela epigenética apontam acerca da acetilação da histona, assim como alteração a nível de miRna, assim como a alteração de DNAm pode ser identificada. Quando ocorre a adição de um grupo metil a uma molécula de DNA, promove a estabilidade da cadeia genômica e regula a expressão genética.

Schübeler (2015) ⁵⁶ aborda sobre a metilação do DNA envolve um acréscimo de um grupo metil aos nucleotídeos de citosina em dinucleotídeos de citosina-fosfato-guanina (CpG), assim obtendo as chamadas “ilhas de CpG”, onde existe uma aglomeração dessa expressão, no interior de elementos reguladores de genes, como por exemplo os promotores ou identificadores, assim atuando diretamente na transcrição do gene.

Han (2024) ⁵⁷ comenta acerca que os distúrbios estão conectados a uma comunicação entre fatores genéticos (herança parental), e assim como estabelecido

por Dierik (2020) ⁵⁸, tem relação sobre e o meio o qual se está inserido (fatores externos). Assim, variáveis externas corroboram para a alteração na metilação do DNA (Figura 4).

Figura 4 - Processo da Metilação do DNA



Fonte: Adaptado de Han (2024)⁵⁷

Portanto, para Potaczek (2017) ⁵⁹ a atividade de resposta imunológica referente a atopias estão associadas a uma herança genética. Bem como ao ser abordado por Tamari (2014) ⁶⁰, tendo em vista, as aplicações que buscaram desmitificar o conjunto de dados obliterados, desta forma, torna-se aceitável dentro da comunidade acadêmica a especificação de uma assinatura poligênica dentro do DNA.

4.3 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS INTEGRADAS DISPONÍVEIS PARA O MANEJO DA COMORBIDADE DERMATITE ATÓPICA E ASMA

Patologias atópicas tem características crônicas e heterogêneas, como relacionado por Yaneva (2021) ⁶¹ tendo a capacidade de evoluir de um para o outro, bem como o compartilhamento de vias de ativação em comum, sendo a dermatite atópica o primeiro estágio da marcha atópica.

Observa-se um grande impacto dentro da vida do paciente atópico, pois ele pode conviver com as duas atipias simultaneamente, devido ao compartilhamento e herança de fenótipos parentais, e a exposição frente a alérgenos (antígenos) presentes no ambiente ¹³.

A compreensão de um tratamento eficaz deve-se atentar para o meio o qual o paciente está inserido, e os aos aeroalérgenos que os permeiam, levando em contraponto a suscetibilidade à hipersensibilidade patológica, assim a sensibilização pelos alérgenos podem ocorrer em qualquer faixa etária ⁶².

Segundo o pesquisador Guttman (2019) ⁶³ o tratamento da dermatite atópica e da asma visa controlar a inflamação subjacente e reduzir os sintomas, portanto, frear as interleucinas IL-4 e IL-13, responsáveis pela ativação da hipersensibilização do sistema imune. Assim, a primeira droga farmacológica com essa finalidade que demonstrou melhor desempenho foi o dupilumabe, um anticorpo monoclonal humano (mAb) que atua no receptor α da interleucina-4 (IL-4R α), bem como auxiliou na redução da expressão gênica inflamatória: (IL13 , IL31 , CCL17 , CCL18 e CCL26), hiperplasia epidérmica (queratina 16 [K16] e MKi67), série de células T, células dendríticas (ICOS , CD11c e CTLA4) e atividade de T_H 17/T_H 22 (IL17A , IL-22 e S100As)

Durante as pesquisas de Wenzel (2016) ⁶⁴ com o medicamento dupilumabe, foram observados melhora na resposta da função pulmonar, reduzindo episódios de exacerbação, mesmo com a variação da contagem de eosinófilos variando no público submetido aos testes, ofertando uma margem de segurança benéfico à vida dos portadores de atopias, bem como a sua combinação com os corticosteróides inalatórios de uso padrão, ofertando eficiência para o manejo tanto da dermatite atópica, quanto para a asma.

Amano (2019)⁶⁵ aponta que para aumentar a eficácia do controle da barreira da pele, inibidores de janus quinases (JAK-STAT) como por exemplo: baricitinibe, upadacitinibe, PF-04965842 (abrocitinibe), tofacitinibe, são fortemente reivindicados, devido ao índice de resposta na restauração cutânea, em dermatite atópica grave.

Portanto, a terapia anti-inflamatória deve ser introduzida quanto antes o surgimento de sintomas, ainda que tais sintomas (dentro da marcha atópica precedidos pela dermatite), assim possibilitando a melhor escolha do tratamento que

o lactente e seus tutores possam ser adequados, assim estimulando uma qualidade de vida ⁶⁶.

Para triar e manejar os pacientes e aos riscos para os quais eles estão sujeitos, existe um protocolo oficializado, denominado *Global Initiative for Asthma* (Iniciativa Global para Asma - GINA, em português brasileiro). Este protocolo visa esclarecer e nortear as questões acerca da asma, para realizar a correta abordagem e também orientação de como evitar e controlar as crises da doença. Portanto, ao aderir o uso do protocolo GINA dentro dos quadros asmáticos, contribui para uma redução de hospitalização dos pacientes, bem como uso das medicações corretas, em casos que ocorra a procura de serviços de emergência médica (pronto-socorro)⁶⁷.

A GINA, preconiza como tratamento de primeira escolha para a asma o uso de corticosteróides inalatórios, tornando-os obrigatórios para normalizar os sintomas exacerbados. Assim, o uso de um corticóide inalatório é combinado com um broncodilatador, independente se uso contínuo, ou apenas se necessário. Assim, este método é cruzado a uma redução importante de reações que culminam em hospitalização. Este tratamento conjunto foi nomeado de terapia de alívio anti-inflamatório ou AIR ⁶⁸.

Portanto, a escolha mais adequada de um tratamento integrado, depende de elencar alguns componentes que possam ser transformados, elencando medicações favoráveis, de maneira cautelosa com o paciente, abordando-o de maneira singular. Atualmente a asma é observada através das suas particularidades, tornando possível caracterizar as vias imunológicas que são ativadas, e as quais proporcionaram também a classificação de subtipos fenotípicos e endotípicos, de viés ⁶⁹.

Segundo Kang (2024)⁵¹ um tratamento para ser efetivo, deve contar com a adesão do paciente, tanto no caso da dermatite atópica, quanto na abordagem da asma. A tomada de decisão compartilhada (SDM em língua inglesa), dispõe da interação médico paciente, onde a distância é aplacada, pois estabelece um meio de entender o funcionamento e o cotidiano da pessoa portadora da atopia.

Ao compreender o funcionamento do seu organismo como um todo, Prado (2022)⁷⁰ relata que pode-se alcançar bons resultados integrados. Ao iniciar o tratamento, o paciente deve compartilhar suas inseguranças e dúvidas, assim podendo resultar ao paciente uma melhora significativa, devido ao fato de ser

protagonista do seu próprio tratamento, entendendo e dialogando sobre o sua condição clínica, obtendo uma terapia personalizada para o restabelecimento e manutenção de sua qualidade de vida.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo explorou as inter-relações imunológicas e fisiopatológicas entre a dermatite atópica e a asma, destacando os mecanismos comuns e os desafios diagnósticos e terapêuticos envolvidos, este processo tem sido estudado e compreendido de acordo com o *feedback* do sistema imunológico de maneira exacerbada. As pesquisas abordadas apontam a relação da predisposição genética para a hipersensibilidade, manifestando-se inicialmente nos primeiros meses de vida (na fase lactante), como dermatite atópica, podendo evoluir para alergia alimentar e asma, dentro do processo conhecido como marcha-atópica, indicando que a disfunção da barreira cutânea - esta que por sua vez estando fragilizada, pode ocasionar a migração facilitada de antígenos para a corrente sanguínea, sinalizando o sistema imune.

Diante disto, tanto na dermatite atópica quando na asma, o mecanismo de ativação do sistema imunológico tem como característica predominante Th2, levando ao aumento das interleucinas o IL-4, IL-5 e IL-13, assim, tornando-as pivôs centrais no estímulo de células B efectoras, culminando na produção massiva de Imunoglobulina E (IgE), sensibilizando mastócitos e basófilos disponíveis na corrente sanguínea, levando-os a secretar quantidades importantes de histamina, levando ao aparecimento de sintomas exacerbados em ambas as condições.

Concomitantemente, a identificação precoce dessas condições e a implementação de tratamentos integrados e personalizados são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, especialmente considerando a marcha atópica, assim observando individualmente o paciente, e seu manejo, culminando na melhor escolha do tratamento, com uma intervenção prematura permitindo que o paciente obtenha uma melhor qualidade de vida, tanto social, quando em vista ao custo do tratamento.

Dada a complexidade dessas doenças e a variabilidade individual na resposta ao tratamento, é essencial que a abordagem terapêutica seja adaptada às necessidades específicas de cada paciente, levando em consideração fatores genéticos, ambientais e comportamentais. O protagonismo do paciente no seu próprio tratamento, promovendo um diálogo aberto com os profissionais de saúde, pode resultar em melhores desfechos clínicos e uma maior adesão ao tratamento. Por fim, este projeto também aponta para a necessidade de mais pesquisas que aprofundem a relação entre essas comorbidades e avaliem a eficácia de novas abordagens terapêuticas.

Referências

1. Karl T., Clebak., Leesha, Helm., Prabhdeep, Uppal., Christopher, R., Davis., Matthew, Helm. (2024). 1. Dermatite atópica. *Clínicas Médicas da América do Norte*. 2024; 108(4):641-653. doi: 10.1016/j.mcna.2023.08.012.
2. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. 2017;1(2). disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Consenso_-_Dermatite_Atopica_-_vol_1_n_2_a04__1_.pdf
3. Malarvili MB, Teo AH, Gopinath B, Alexie M, Om PS. *Asthma*. Elsevier eBooks. 2023 Jan 1;25–50.
4. Todo-Bom A, Pinto AM. ([s.d.]). *Fisiopatologia da asma grave*. Com.br. 2024; 14: 2: 43-48. Disponível em: <https://www.sausedireta.com.br/docsupload/1332104356Fisiopatologia%20da%20Asma%20Grave.pdf>.
5. Chipps BE, Chipps BE, Panettieri RA, Carr W, Gandhi H, Zhou W, Cook B, Llanos JP, Ambrose CS. O número de gatilhos de asma relatados por pacientes prevê doença descontrolada entre pacientes tratados por especialistas com asma grave. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 2023; 130(6):784-790.e5. Doi: 10.1016/j.anai.2023.03.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906262/>.
6. Mora T, Sánchez-Collado I, Mullol J, Muñoz-Cano R, Ribó P, Valero A. Dermatite atópica na população pediátrica da Catalunha: Um estudo retrospectivo de larga escala baseado na população. *Pediatric Allergy and Immunology*

- 2024;35(5):e14164. doi: 10.1111/pai.14164. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38778667/>>.
7. Bozzo RB. Anafilaxia y anafilático. Revista Chilena de Anestesia [Internet]. 2021; 50(1): 27-55. DOI: 10.25237/revchilanestv50n01-04. Disponível em:
<<https://revistachilenadeanestesia.cl/PII/revchilanestv50n01-04.pdf>>.
 8. Paolo, Amerio., Silvia, Ferrucci., Marco, Galluzzo., Maddalena, Napolitano., Alessandra, Narcisi., Anna, Levi., Sara, Di, Fino., Cataldo, Patruno., Cataldo, Patruno., Mariateresa, Rossi . 4. Uma abordagem multidisciplinar é benéfica na dermatite atópica. Dermatologia e terapia. 2024;14(6):1443-1455. doi: 10.1007/s13555-024-01185-1. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38811470/>>.
 9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 9. ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda.; 2018. 1581 p. Disponível em:
https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/8302176/mod_resource/content/2/Abbas%20-%20Imunologia-%209%C2%AA%20Edi%C3%A7%C3%A3o.pdf>.
 10. Henry, Sutanto. 2. Mecanobiologia da hipersensibilidade tipo 1: Elucidando os impactos das forças mecânicas nas reações alérgicas. (2024). doi: 10.1016/j.mbm.2024.100041. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949907024000044?via%3Dihub>>.
 11. Freitas A, Pires A, Rosa L. Anafilaxia: revisão sobre diagnóstico e tratamento. Einstein (São Paulo). 2017;15(4):500-6. Disponível em:
<https://journal.einstein.br/wp-content/uploads/articles_xml/1679-4508-eins-S1679-45082017RW4089/1679-4508-eins-S1679-45082017RW4089-pt.pdf?x56956>.
 12. Kennedy K, Dixit T. Imunologia para Anestesistas Parte 2: Reações de Hipersensibilidade. 2016; 2:1-6. Disponível em:
<<https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2016/06/328-Immunologia-para-anestesistas-Part-2-Hypersensitivity-Reactions.pdf>>.
 13. Silva EG, Ribeiro JL, Campos MRC. Perfil de sensibilização a alérgenos prevalentes em clínica especializada de Catalao, Goiás. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):299-304. DOI: 10.5935/2526-5393.20170042. Disponível em:
<http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=795>.
 14. Szewczyk K, Szewczyk B, Hołownia W, Pytel P, Krzesłowska WJ, Wiśniewski S. Atividade Física como Gatilho para Anafilaxia: Compreendendo a Anafilaxia Induzida por Exercício Dependente de Alimentos. Revista de Educação, Saúde e Esporte. 2024; 74. Doi:10.12775/jehs.2024.74.52562. Disponível em:
<<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/52562>>.

15. Silva EGM, Castro FFM. Epidemiology of anaphylaxis. Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI). 2014;2(1). DOI: 10.5935/2526-5393.20170042. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=795>.
16. Pałgan K. Mast Cells and Basophils in IgE-Independent Anaphylaxis. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(16):12802. <https://doi.org/10.3390/ijms241612802>. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms241612802>>.
17. Jorge C. Anafilaxia da fisiopatologia à abordagem emergente Algarve U do , editor. Universidade de Algarve. 2019; 13: 17-25. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/18115/1/Lifesaving%2013%20agosto%202019_2-16-25.pdf>.
18. Sousa, LFT et al. Critérios clínicos para diagnóstico e tratamento adequado da anafilaxia perioperatória. Brasil: Research, Society And Development, 2021; 10(13): e375101321423. DOI: 10.33448/rsd-v10i13.21423. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21423>>.
19. Patel SJ, Teach SJ. Asthma. Pediatrics in Review. 2019 Nov;40(11):549–67. Disponível em: <<https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/40/11/549/35239/Asthma?redirectedFrom=fulltext>>.
20. Haktanir AM, Phipatanakul W. Severe Asthma in children: Evaluation and Management. Allergology International. 2019; 68(2):150-157. doi: 10.1016/j.alit.2018.11.007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648539/>>.
21. Cooper PJ, Figueiredo CA, Rodriguez A, Santos LM, Ribeiro-Silva RC, Carneiro VL, Costa G, Magalhães T, Santos de Jesus T, Rios R, Silva HBF, Costa R, Chico ME, Vaca M, Alcantara-Neves N, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML. Compreendendo e controlando a asma na América Latina: Uma revisão de pesquisas recentes informadas pelo programa SCAALA. Alergia Clínica e Translacional. 2023; 13(3):e12232. Doi: 10.1002/clt2.12232. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36973960/>>.
22. Pelaia, C et al. Interleucinas 4 e 13 na asma: principais citocinas fisiopatológicas e alvos moleculares drogáveis. Review article. 2022; 13:1-9. Doi: 10.3389/fphar.2022.85194. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.851940/full>.
23. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. Nature Reviews Disease Primers.. 2016 Sep 10;1(1). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201525>
24. Todd I. Immunology: lecture notes. 2015

25. Costa ALP, Silva-Júnior ACS, Pinheiro AL. Fatores Associados a Etiologia e Patogênese das Doenças Autoimunes. Arquivos Catarinenses de Medicina [Internet]. 2019 Jun 25;48(2):92–106. Disponível em: <<https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/347/354>>.
26. Chapel, H et al. Fundamentos de Imunologia Clínica. 6. ed. Reino Unido: Willey, 2014.
27. Santos LB. Importância da Ativação do Sistema Complemento para a resposta imunológica. Revista Multidisciplinar em Saúde. 2022. DOI: 10.51161/conalab/8150. Disponível em: <<https://elicit.com/notebook/95a21a8b-d731-4b06-b7c3-b549e1d42deb#17fe7034ef282c0fde9dc77957d55b0c>>.
28. Virella G. Visão geral da hipersensibilidade. Eua: Imunologia Médica, 2019. Disponível em: <<https://elicit.com/notebook/95a21a8b-d731-4b06-b7c3-b549e1d42deb#17fe70bb1078c1af9cdea7bd155fd990>>.
29. Borges AS, Brasileiro A, Mendes-Bastos P. Melatonina e Dermatite Atópica: Novos Conhecimentos sobre a Fisiopatologia e o seu Papel nas Perturbações do Sono. Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2024 Aug 21];76(4):409–14. Disponível em: [https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/download/965/601/Czarnowicki, T.; Krueger, JG](https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/download/965/601/Czarnowicki,T.;Krueger,JG);
30. K, Malleswari., D., Rama, BramhaReddy., Rajeswari, Kalaiselvam. Atopic dermatitis. Indian Scientific Journal Of Research In Engineering And Management. 2022; 8(2). Doi: 10.55041/ijsrem28482. Disponível em: <https://ijsrem.com/volume08issue02february2024/>>.
31. Martins, MA et al. Clínica Médica: alergia e imunologia clínica, doenças de pele, doenças infecciosas e parasitárias. Barueri- Sp: Manole, 2016. 842 p.
32. Rios AR, Miranda BA de, Pereira GR, Costa HB, Costa ILB, Cesconetto J, Rebouças LC, Dias LG da F, Scussulim MCAD, Gandra MF. Dermatite atópica: um olhar sobre os tratamentos atuais. REAS. 2021;13(6):e7595. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7595>>
33. Braga SG, Braga VEG, Saturnino ASG. Dermatite atópica: uma revisão dos seus impactos na qualidade de vida de pacientes pediátricos. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 783–793, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n1-060. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/56213>>.
34. Cordeiro, ALL, Santana AD, Oliveira AD, Vieira, MGS. (2019). QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ASMÁTICOS ATENDIDOS NO PROGRAMA DE

CONTROLE DE ASMA E RINITE (PROAR). Revista Brasileira De Saúde Funcional, 7(3), 10. <https://doi.org/10.25194/rebrasf.v7i3.1075>

35. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2016; ;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377142/>>.
36. Yaneva, M., Darlenski, R. A ligação entre dermatite atópica e asma - desequilíbrio imunológico e além. *Asma res e pract*. 2021; 7(16): 1-8. Doi: 10.1186/s40733-021-00082-0. Disponível em: <<https://asthmapr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-021-00082-0>>.
37. Shergill M, Bajwa B, Yilmaz O, Tailor K, Naila Bouadi, Ilya Mukovozov. Biologic and Small Molecule Therapy in Atopic Dermatitis. *Biomedicines*. 2024;12(8), 1841. Doi: 10.3390/biomedicines12081841. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2227-9059/12/8/1841>>.
38. Özge, Atay., Suna, Asilsoy., Gizem, Atakul., Serdar, Al., Özge, Kangalli, Boyacioğlu., Nevin, Uzuner., Özkan, Karaman. (2022). 2. Presença de Marcha Atópica em Pacientes com Diagnóstico de Dermatite Atópica. *Türkiye çocuk hastalıkları dergisi*, doi: 10.12956/tchd.993670 Disponível em: <<https://typeset.io/pdf/the-presence-of-atopic-march-in-patients-diagnosed-with-3n3dt86s.pdf>>
39. Tsakok, T.; Marrs, T.; Mohsin, M.; Baron, S.; du Toit, G.; Till, S.; Flohr, C. A dermatite atópica causa alergia alimentar? Uma revisão sistemática. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016 , 137 , 1071–1078. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(15\)03165-6/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(15)03165-6/fulltext) >
40. Czarnowicki, T.; Krueger, JG; Guttman-Yassky, E. Novos conceitos de prevenção e tratamento da dermatite atópica por meio de manipulações de barreira e imunológicas com implicações para a marcha atópica. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017 , 139 , 1723–1734. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674917306656>>
41. Celakovská J, Bukač J. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016 Jan;7(1):8-13. Doi: 10.2500/ar.2016.7.0144. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103554/>>.
42. Paller AS. et al. A marcha atópica e a multimorbidade atópica: muitas trajetórias, muitos caminhos. Estados Unidos: 2018 Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia, 2018. 143 p. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)31638-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)31638-5/fulltext)>.
43. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev*. 2017;278(1):116-

130. doi: 10.1111/imr.12546. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658558/>>.
44. Miyaji Y, Yang L., Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Tratamento agressivo precoce para encurtar a duração do eczema em bebês resultou em menos alergias alimentares aos 2 anos de idade. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8: 1721–1724.e1726.
45. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebiyara T, Katayama I, Saeki H, Shimojo N, Tanaka A, Nakahara T, Nagao M. Diretrizes japonesas para dermatite atópica 2020. *Allergol. Internacional.* 2020; 69: 356–369.
46. Madeleine K, Elizabeth J. Tratamento de DA com intervenções não farmacológicas. *Casos clínicos em dermatologia.* 2023; 45-49. Doi: 10.1007/978-3-031-52147-8_6
47. Mahdi BM. Base imunológica de alergias e hiperresponsividade. 2023; 1-20. doi: 10.1016/b978-0-443-15502-4.00001-x. Disponível:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044315502400001X>>.
48. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;143(1):46–55. Disponível em:
<[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)31638-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)31638-5/fulltext)>
49. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M. et al. Compreendendo os mastócitos humanos: lição de terapias para doenças alérgicas e não alérgicas. *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 294–308. Doi: 10.1038/s41577-021-00622-y. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41577-021-00622-y>>.
50. Asma Incidente, Exacerbações de Asma e Hospitalizações Relacionadas à Asma em Pacientes com Dermatite Atópica Wan, J. *O Jornal de Alergia e Imunologia Clínica: Na Prática.* 2024; 12(2): 421-430.
51. Hui-Qi K, Yueming P., Yuanyuan H, Xiufen Y, Jin S., Qiaohong, Yang., Weixiang, Luo. A experiência de tomada de decisão compartilhada para pessoas com asma: Uma revisão sistemática e metassíntese de estudos qualitativos. *Expectativas de saúde,* (2024).;27 doi: 10.1111/hex.14039
52. Wang J, Zhou Y, Zhang H. et al. Patogênese de doenças alérgicas e implicações para intervenções terapêuticas. *Sig Transduct Target Ther.* 2023; 8(138). Doi: 10.1038/s41392-023-01344-4. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01344-4>>.
53. Campos RA. Dermatite atópica: novos desafios. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(2):123-127. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe_artigo.asp?id=769>.

54. Jiménez-Saiz R, Chu DK, Mandur TS, Walker TD, Gordon ME, Chaudhary R, Koenig J, Saliba S, Galipeau HJ, Utley A, King IL, Lee K, Ettinger R, Wasserman S, Kolbeck R, Jordana M. Lifelong memory responses perpetuate humoral TH2 immunity and anaphylaxis in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1604-1615.e5. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.018.
55. Legaki, E, Taka S, Papadopoulos N G. A complexidade na análise de metilação do DNA em doenças alérgicas. *Opinião atual em Alergia e Imunologia Clínica* 23(2): 172-178. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000895. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=DOI%3A+10.1097%2FACI.0000000000000895&btnG=>>.
56. Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*. 2015 Jan 15;517(7534):321-6. doi: 10.1038/nature14192. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature14192>>.
57. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev*. 2017;278(1):116-130. doi: 10.1111/imr.12546. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658558/>>.
58. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, van Boven JFM. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(5):437-453. doi: 10.1080/14737167.2020.1819793. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2020.1819793>>.
59. Potaczek DP, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics*. 2017 Apr;9(4):539-571. doi: 10.2217/epi-2016-0162. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28322581. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322581/>>
60. Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J. Dermatol*. 41 (3), 213 – 220 (2014).
61. Yaneva M., Darlenski R. A ligação entre dermatite atópica e asma - desequilíbrio imunológico e além. *asma res e pract* 7 , 16 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40733-021-00082-0>
62. Pinho, L. ., Adaci de Quadros Coelho, M., Quadros Marques, P., Pais Barbosa, C. ., & Antunes Fonseca, L. . (2020). Perfil alérgico de funcionários de bibliotecas de instituições de ensino superior de Montes Claros, MG. *Revista Renome*, 4(1), 42–56. Disponível em <<https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/renome/article/view/2538>>
63. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg JI, Menter A, Krueger JG,

- Zhang R, Chaudhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, Hamilton JD. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):155-172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30194992
64. Wenzel S. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet*. 2016; 388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30307-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30307-5/abstract)>.
65. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. O inibidor da Janus quinase JTE-052 melhora a função da barreira da pele por meio da supressão do transdutor de sinal e do ativador da sinalização da transcrição 3. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):667–77. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.051>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674915006995>>.
66. Huang A, Cho C, Leung DYM, Brar K. Atopic Dermatitis: Early Treatment in Children. *Current Treatment Options in Allergy*. 2017 Aug 1;4(3):355–69. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491730235X>>.
67. Benevides PG, et al. Impacto do protocolo global initiative for asthma (gina) no manejo de crises de asma. *Revista ft*. 2024;28. Doi: 10.69849/revistaft/ch10202408080507. Disponível em: <<https://revistaft.com.br/impacto-do-protocolo-global-initiative-for-asthma-gina-no-manejo-de-crisis-de-asma/>>.
68. Carlos, A., Torres-Duque., Isabella, Perna-Reyes., Abraham, Alí, Munive. Como implementar o tratamento anti-inflamatório de alívio proposto pela Iniciativa Global para a Asma em países de baixa e média renda. (2024).219-232. doi: 10.37349/ea.2024.00042. Disponível em: <<https://www.explorationpub.com/Journals/ea/Article/100942>>.
69. Mohammed, Sami, Bijle., Niraj, S., Vyawahare., Pavankumar, Wankhade. Abordagens terapêuticas recentes no tratamento da asma. (2023). doi: 10.53555/jptcp.v30i3.5459 Disponível em: <<https://typeset.io/papers/recent-therapeutic-approches-in-management-of-asthma-8rapt6ff5k>>
70. Prado E, Pastorino AC, Harari DK, Mello MC, Chong-Neto H, Carvalho VO, et al. Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*. 2022;6(4):432-467. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/ru/biblio-1452572>>.