

## Manifestações dermatológicas em pacientes atópicos respiratórios

*Dermatologic features in respiratory atopic patients*

Ana Karolina K. Oliveira<sup>1</sup>, Marisa R. Ribeiro<sup>2</sup>, Jorge Kalil<sup>3</sup>, Antonio Abílio Motta<sup>4</sup>

### Resumo

**Introdução:** A progressão natural dos sinais e sintomas clínicos das doenças atópicas é conhecida como marcha atópica. Geralmente é caracterizada pela progressão da dermatite atópica (DA) para a asma e rinite durante os primeiros anos de vida. Os critérios menores de DA (Hanifin e Rajka) podem ser indícios de seu aparecimento futuro. Entretanto, embora a DA seja mais comum na infância, sua prevalência em adultos vem aumentando.

**Objetivo:** Identificar os sinais clínicos e dermatológicos da DA em pacientes atópicos respiratórios, sua prevalência e sensibilização a aeroalérgenos.

**Métodos:** Foram incluídos pacientes atópicos respiratórios (rinite, asma e/ou conjuntivite alérgica). Os pacientes com DA, segundo critérios diagnósticos de Hanifin e Rajka foram excluídos. Os pacientes foram avaliados clinicamente, além de realizados exames laboratoriais (hemograma e dosagem de IgE total) e teste cutâneo de punção para aeroalérgenos.

**Resultados:** As principais manifestações clínico-dermatológicas encontradas foram: escurecimento infraorbital (54,2%), xerose (53,1%), linha de Dennie Morgan (52,1%) e prurido (47,8%). Eosinofilia leve foi encontrada em 38,3%, moderada em 11,7% e grave em 2,1% dos pacientes. A dosagem de IgE total foi maior ou igual a 500 em 36,1%, e maior ou igual a 1000 em 18% dos pacientes. Todos os pacientes eram sensibilizados a no mínimo um aeroalérgeno testado.

**Conclusão:** Muitos pacientes atópicos respiratórios não desenvolvem a marcha atópica "clássica", mas um terço tem pelo menos três critérios clínicos de DA, mesmo sem fechar o diagnóstico. Esses pacientes devem ser acompanhados em relação a manifestações cutâneas, pois podem predizer o desenvolvimento da DA.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(5):203-208: Atopia, dermatite atópica, asma, rinite, conjuntivite, marcha atópica.*

### Abstract

**Introduction:** The natural progression of clinical symptoms and signs of atopic diseases is known as atopic march. It is generally characterized by the progression of atopic dermatitis (AD) to asthma and allergic rhinitis during the first years of life. Minor criteria of AD (Hanifin e Rajka) may show if the disease will develop in the future. Although AD is more common in childhood, its prevalence in adults is increasing.

**Objective:** To identify the clinical and dermatological signs of AD in atopic respiratory patients, its prevalence and sensitization to aeroallergens.

**Methods:** We included respiratory atopic patients (rhinitis, asthma and/or allergic conjunctivitis). The patients with AD according to Hanifin's and Hajka's diagnostic criteria were excluded. Patients were clinically evaluated. Laboratory exams (blood cell count and total IgE level) and skin prick test to aeroallergens were also done.

**Results:** The main clinical and dermatological findings were: infraorbital darkening (54.2%), xerosis (53.1%), Dennie-Morgan fold (52.1%) and pruritus (47.8%). Eosinophilia was mild in 38.3%, moderate in 11.7% and severe in 2.1% of patients. The dosage of total IgE was greater than or equal to 500 in 36.1%, and greater than or equal to 1000 in 18% of patients. All patients were sensitized to at least one aeroallergen tested.

**Conclusion:** Many atopic respiratory patients don't develop the classical atopic march, but one third of them have at least three clinical features of AD. These patients must be evaluated to dermatological features, because they can predict the development of AD.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(5):203-208: Atopy, atopic dermatitis, asthma, rhinitis, conjunctivitis, atopic march.*

1. Especialista em Alergia e Imunopatologia/ASBAI. Pós-graduanda em Alergia e Imunologia/HC-FMUSP.

2. Especialista em Alergia e Imunopatologia/ASBAI.

3. Professor titular da disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

4. Doutor em Medicina na Área de Alergia e Imunopatologia pela FMUSP. Médico do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

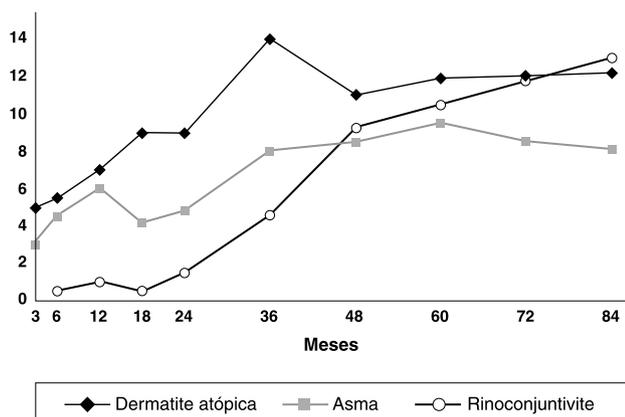
Instituição: Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Artigo submetido em 04.07.2010, aceito em 12.01.2011.

## Introdução

Indivíduos atópicos são aqueles predispostos geneticamente a se sensibilizarem mais facilmente a antígenos comuns do meio ambiente (em geral, proteínas). Eles também produzem anticorpos da classe IgE de forma rápida e em quantidades maiores e podem apresentar vários tipos de manifestações clínicas. Os pacientes com manifestações respiratórias como asma e/ou rinoconjuntivite são denominados atópicos respiratórios e aqueles com dermatite atópica são denominados de atópicos cutâneos. Durante a sua vida, o indivíduo atópico pode apresentar e desenvolver uma ou mais dessas doenças, de forma isolada ou associada entre si<sup>1</sup>.

A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico é uma doença de caráter crônico e recidivante, caracterizada clinicamente por lesões pruriginosas, descamativas, com distribuição clínica variável e peculiar conforme a idade do paciente, sendo considerada o componente cutâneo da atopia. A história natural das manifestações atópicas é caracterizada por uma sequência típica de progressão dos sinais clínicos dessas doenças, conhecida como marcha atópica. No padrão de aparecimento, a dermatite atópica tem seu pico máximo na primeira infância e na pré-adolescência, como mostra a Figura 1<sup>1</sup>.



Adaptado de Lau et al., Lancet 2000;356:1392-7.

**Figura 1** - Marcha atópica - prevalência de manifestações atópicas observadas na coorte do estudo MAS de um a sete anos de idade

O diagnóstico da DA baseia-se nos critérios diagnósticos clínicos laboratoriais estabelecidos por Hanifin e Hajka<sup>2</sup>. Para o diagnóstico da dermatite atópica, devemos ter três ou mais critérios principais ou maiores e três ou mais critérios secundários ou menores, conforme a Tabela 1<sup>2</sup>.

O padrão clínico da DA varia com a idade. Crianças menores de dois anos apresentam tipicamente máculas eritematosas e vesículas em região malar, couro cabeludo e face, muito pruriginosas. A partir dos dois anos até a puberdade, caracteriza-se a segunda fase, onde aparecem menos lesões exsudativas e mais placas liquenificadas, com lesões crônicas,

**Tabela 1** - Critérios de Hanifin e Rajka para o diagnóstico de dermatite atópica<sup>2</sup>

Critérios primários	Critérios secundários
Prurido cutâneo	Tendência a infecções cutâneas
Dermatite eczematosa crônica	Palidez ou eritema facial
Antecedente pessoal de atopia	Pregas anteriores no pescoço
Antecedente familiar de atopia	Alopécia areata
Localização típica das lesões	Ceratocone
	Eczema de mamilo
	Xerose
	Ictiose vulgar
	Aumento de IgE total
	Escurecimento infraorbitário
	Linhas de Dennie Morgan
	Queratose pilar
	Ptíriase alba
	Prurido ocular
	Queilite
	Hiperlinearidade palmar
	Sinal de Hertoghe

acometendo mãos, joelhos, fossas poplíteas e antecubitais. Na fase adulta, que se inicia a partir da puberdade, predominam as lesões nas superfícies flexoras, face e pescoço, parte superior dos braços, dorso, dorso das mãos, pés e dedos, com ressecamento, placas e pápulas liquenificadas<sup>3</sup>.

O eczema atópico é uma doença característica da infância, acometendo, com frequência, cerca de 10% a 20% das crianças nos países desenvolvidos, mas sua prevalência vem aumentando progressivamente<sup>4,5</sup>. Quarenta e cinco por cento das crianças iniciam a DA nos primeiros seis meses de vida e 60% durante o primeiro ano. Cerca de 85% dos pacientes apresentam as manifestações iniciais da doença nos primeiros cinco anos de vida<sup>2</sup>. Nos adultos com DA, 16,8% têm início após adolescência e apenas 2% dos casos novos ocorrem acima dos 45 anos de idade<sup>6,7</sup>. A maioria dos pacientes com DA leve na infância evolui para remissão dos sintomas, mas se o quadro for moderado ou grave, cerca de 77% a 91% dos indivíduos mantêm os sintomas ao longo da vida adulta<sup>6</sup>.

Um estudo japonês prospectivo avaliou 65 adultos com DA com média de idade de 25 anos e demonstrou correlação dos níveis de IgE total com a área de envolvimento cutâneo. Assim, pacientes que tinham níveis maiores de IgE e contagem de eosinófilos apresentavam maiores áreas do corpo acometidas por lesões após 10 anos da primeira visita. Os níveis de IgE elevados foram o fator que mais se correlacionou com a extensão das lesões<sup>8</sup>.

O termo "marcha atópica" é usado para descrever a progressão de doenças atópicas nos cinco primeiros anos de vida, do eczema nas crianças à asma e, finalmente, da asma à rinite nas crianças maiores<sup>9,10</sup>.

Em geral, os sinais clínicos de DA precedem o desenvolvimento da asma e rinoconjuntivite alérgicas, sugerindo que a DA seja o ponto inicial para tais doenças subsequentes. Entre as crianças que desenvolvem DA nos dois primeiros anos de vida, 50% terão asma e/ou rinoconjuntivite nos anos seguintes<sup>3</sup>. O eczema atópico é um fator predisponente ao aparecimento de asma, estando entre os critérios de risco de asma em lactentes sibilantes<sup>11,12</sup>. Além disso, crianças com DA e asma, apresentam pior prognóstico para asma segundo estudo ISAAC<sup>13</sup>.

Pacientes atópicos que têm como primeira manifestação sintomas respiratórios, podem desenvolver DA no decorrer de sua vida, mesmo após a adolescência ou vida adulta<sup>13</sup>.

O objetivo desse estudo foi identificar os sinais clínicos e dermatológicos relacionados à DA em pacientes atópicos respiratórios, sua prevalência, sensibilização a aeroalérgenos ambientais e relação com a marcha atópica.

**Métodos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPESQ).

Foram selecionados 94 pacientes atópicos respiratórios (rinite, asma e/ou conjuntivite alérgica) do Ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP, com diagnóstico segundo os critérios do GINA<sup>14</sup> e ARIA<sup>15</sup>, com idade entre dois e 58 anos. Foi feito estudo prospectivo entre janeiro de 2008 e janeiro 2009. Os pacientes foram avaliados quanto aos antecedentes familiares de atopia e submetidos a exame dermatológico, teste de puntura e exames laboratoriais. Os atópicos respiratórios que preenchiam os critérios de DA segundo Hanifin e Rajka foram excluídos.

Os pacientes foram divididos em quatro grupos abaixo relacionados conforme o diagnóstico clínico:

- Grupo A: Apenas rinite;
- Grupo B: Apenas asma;
- Grupo C: Asma associada a rinite ou rinoconjuntivite;
- Grupo D: Apenas rinoconjuntivite.

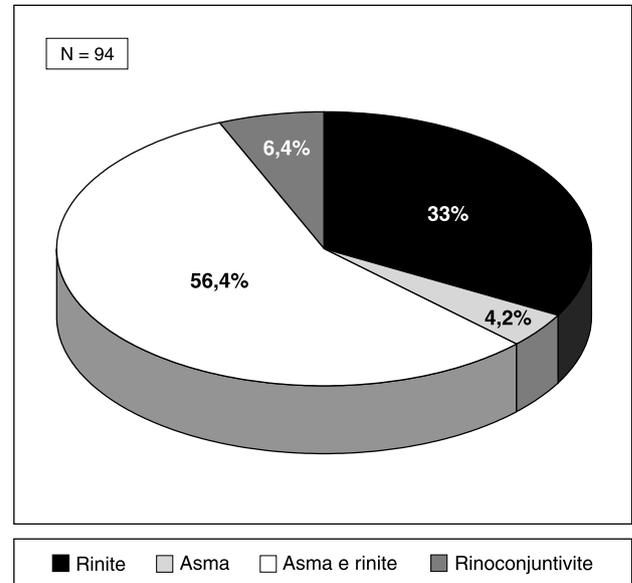
Os extratos alergênicos utilizados no teste de puntura foram fornecidos pela FDA-Allergenic: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia Tropicalis*, *Periplaneta americana*, *Blatella germanica*, pólenes III, epitélio de cão, epitélio de gato e fungos. O controle positivo foi histamina na concentração de 10 mg/ml e o controle negativo foi soro fisiológico. A leitura foi realizada após 20 minutos da aplicação do teste, sendo considerados positivos os testes com pápula maior que 3 mm em relação ao controle negativo.

No hemograma foi avaliada a presença de eosinófilos, sendo considerada eosinofilia leve a contagem de 500 a 1.000 células/mm<sup>3</sup>; moderada de 1.000 a 1.500/mm<sup>3</sup> e grave se acima de 1.500/mm<sup>3</sup>.

A dosagem de IgE sérica total foi feita através da técnica de nefelometria, sendo considerados valores normais até 100 UI/ml.

**Resultados**

Foram avaliados 94 pacientes: 44 do sexo masculino e 50 do feminino. A idade variou de dois a 58 anos, com média de 24 anos. Antecedentes familiares de atopia estavam presentes em 76,6% dos pacientes. Com relação ao diagnóstico, 31 (33%) apresentavam apenas rinite alérgica (Grupo A), 4 (4,2%) apenas asma (Grupo B), 53 (56,4%) asma e rinite ou rinoconjuntivite (Grupo C) e 6 (6,4%) rinoconjuntivite alérgica isolada (Grupo D) (Figura 2).



**Figura 2** - Distribuição dos pacientes atópicos respiratórios

Eosinofilia leve foi encontrada em 36 pacientes (38,3%), moderada em 11 pacientes (11,7%) e grave em dois pacientes (2,1%). A dosagem de IgE total foi maior ou igual a 500 em 34 pacientes (36,1%), e maior ou igual a 1.000 em 17 pacientes (18%).

Todos os pacientes eram sensibilizados aos aerolérgenos, 13 dos pacientes (13,8%) monossensibilizados, 54 (57,5%) sensibilizados a dois alérgenos e 27 (28,7%) sensibilizados a três ou mais alérgenos (Tabela 2).

A sensibilização ao *Dermatophagoides pteronyssinus* predominou em todos os grupos: Grupo A 38,7% (12/31), Grupo B 100% (4/4), Grupo C 52,8% (28/53) e Grupo D 100% (6/6), seguida pela *Blomia tropicalis* (Tabela 2).

No nosso estudo, mais de um terço dos pacientes atópicos respiratórios (39,4%) apresentaram pelo menos três manifestações clínico-dermatológicas de DA. As manifestações clínico-dermatológicas encontradas foram: escurecimento infraorbital em 51 pacientes (54,2%), xerose em 50 (53,1%), linhas de Dennie Morgan em 49 (52,1%), prurido em 45 (47,8%), ceratose pilar em 33 (35,1%), ptiíase alba em 31 (32,9%), hiperlinearidade palmar em 8 (8,5%), prurido

**Tabela 2** - Sensibilização por inalantes respiratórios segundo os grupos de paciente

Grupos	Número de pacientes								
	Der p	Der f	Blo t	Per a	Bla g	Pólen III	Fungos	Cão	Gato
A N= 31	12	1	11	1	1	2	6	4	6
B N= 4	4	-	1	-	-	-	2	2	1
C N= 53	28	5	28	5	9	3	7	14	11
D N=6	6	1	6	1	1	1	2	3	3

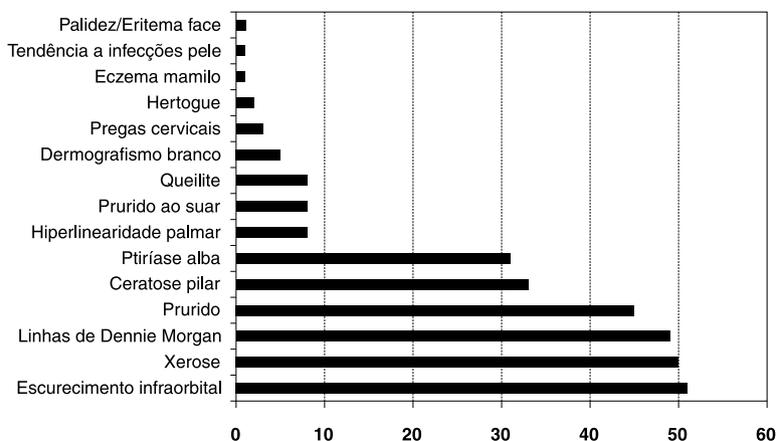
A: rinite, B: asma, C: asma + rinite ou rinoconjuntivite, D: rinoconjuntivite, Der p: *Dermatofagoides pteronyssinus*, Der f: *Dermatofagoides farinae*, Blo t: *Blomia tropicalis*, Per a: *Periplaneta americana*, Bla t: *Blatella germânica*, Bla g: *Blatella germânica*.

ao suar em 8 (8,5%), queilite em 8 (8,5%), dermatografismo branco em 5 (5,3%), pregas cervicais em 3 (3,1%), sinal de Hertogue em 2 (2,1%), eczema de mamilo em 1 (1,1%), infecções de pele em 1 (1,1%) e palidez/eritema face em 1 paciente (1,1%) (Figura 3).

A maioria dos pacientes com ptíriase alba (70%) e ceratose pilar (62%) tinha diagnóstico de asma, associada ou não a rinoconjuntivite. Dentre os pacientes com rinite, 92% apresentavam escurecimento infraorbital e 97% sinal de Dennie Morgan. Não houve diferença proporcional entre os grupos quanto às demais manifestações.

## Discussão

A incidência de DA vem aumentando progressivamente, assim como vem ocorrendo com os demais processos alérgicos. Inúmeros fatores podem estar implicados nesse aumento, como: fatores genéticos, exposição precoce a alérgenos ambientais, substâncias irritantes, maior ingestão de aditivos alimentares e menor tempo de aleitamento materno, aliados a um maior número de diagnósticos médicos. Além disso, evidencia-se um aumento gradual de DA na idade adulta nos países industrializados associado a uma sociedade em envelhecimento<sup>16,17</sup>.

**Figura 3** - Manifestações dermatológicas dos pacientes atópicos respiratórios

Estima-se que a DA de início na idade adulta seja, por muitas vezes, subdiagnosticada. Um estudo tailandês prospectivo com duração de 11 meses avaliou 59 pacientes acompanhados em um serviço de dermatologia. A maioria dos pacientes teve as primeiras manifestações na terceira década de vida. Lesões em áreas típicas foram encontradas em todos os pacientes. História pessoal de atopia foi encontrada em 84,7% dos casos, sendo que testes cutâneos para inalantes foram positivos em 86,2%. Dosagem de IgE sérica total elevada foi encontrada em 60% dos pacientes<sup>18</sup>.

Pacientes com DA apresentam alterações histológicas mesmo nas áreas de pele não lesadas, com infiltrado inflamatório com predomínio de eosinófilos e células T. A pele destes pacientes tem deficiência de ácidos graxos essenciais, levando ao ressecamento da pele (xerose), facilitando as dermatites irritativas em resposta a agentes químicos<sup>19</sup>.

Indivíduos atópicos respiratórios com manifestações dermatológicas e que não fecham critérios de DA, poderiam apresentar essas mesmas características na pele, contribuindo para o surgimento potencial da DA no futuro<sup>19</sup>.

Defeitos da barreira epitelial causados por mutações nos genes das filagrinas foram identificados como um importante fator predisponente para a DA. Os mecanismos precisos pelos quais estas mutações contribuiriam para o surgimento de asma e rinite são desconhecidos<sup>20</sup>. Da mesma forma, não sabemos se essas mutações poderiam ser desencadeadas pela evolução da atopia respiratória inicial, contribuindo para o surgimento da DA tardiamente.

Um amplo estudo multicêntrico alemão que seguiu 1.314 crianças durante 7 anos para avaliar a progressão da marcha atópica propõe uma revisão da teoria da marcha atópica, sugerindo que a asma e a DA desenvolvem-se espontaneamente, pois a DA não precede a asma em um grande número de crianças. Isso se baseia no fato de 46% das crianças do estudo com DA grave e 32% com DA leve apresentarem sibilância antes de desenvolverem a doença. O que se propõe é que a DA possa não progredir para asma e sim existir uma síndrome da qual façam parte ambas as doenças<sup>21,22</sup>.

Recentemente, Barbiero et al estudaram 745 crianças que foram acompanhadas por nove anos, 360 do gênero masculino, com idade média de sete anos. Todos os pacientes tinham asma (44% com rinite), nenhum apresentava DA no início de estudo. Do total, 218 (31,5%) eram sensibilizadas a múltiplos antígenos e o restante 527 (68,5%) eram monossensibilizadas. Durante o estudo permaneceram 692 crianças, 338 meninos e 354 meninas, com idade média de sete anos, 503 eram monossensibilizadas. A primeira e mais importante conclusão deste estudo: das 692 crianças, 141 (20%) desenvolveram DA depois de nove anos. A porcentagem de crianças que desenvolveu DA foi: 5,6% até 3 anos; 8,5% até 6 anos e 5,9% até nove anos de acompanhamento. De acordo com o SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), dessas 141 crianças, 49 (35%) desenvolveram DA leve, 72 (51%) DA moderada e 20 (14%) DA grave. Das crianças que desenvolveram DA, 40% tinham rinite associada. O trabalho especula que 20% das crianças apenas com asma desenvolveram DA futuramente. Finalmente, interroga-se se asma poderia ser considerada

paradoxalmente um fator de risco para desenvolvimento de DA no futuro<sup>23</sup>.

Da mesma forma que a DA pode preceder outras doenças atópicas como asma, rinite e conjuntivite, pacientes com atopia respiratória que apresentem manifestações dermatológicas, mas que não preenchem os critérios diagnósticos podem, no futuro, desenvolver dermatite atópica: "marcha atópica reversa"<sup>23</sup>.

Na prática clínica, a asma, a rinocunconjuntivite e a DA parecem estar interligadas. Entretanto, a exata relação entre cada uma dessas doenças é questionada e talvez não seja tão simples quanto uma 'progressão' de uma doença para outra. Além disso, o risco de seu desenvolvimento é provavelmente multifatorial, envolvendo fatores genéticos e influências ambientais<sup>9</sup>.

## Conclusões

Recentes estudos confirmam que a DA e a rinite frequentemente precedem ao aparecimento da asma nos atópicos. A rinite é associada a um maior risco de se desenvolver asma no futuro. A exposição precoce a antígenos domésticos, tabagismo passivo e o convívio em grandes famílias, parecem ser fatores protetores para o desenvolvimento de doenças alérgicas, embora estes fatores possam ser modulados por influências genéticas. Muitas observações entre DA, rinite e asma, suportam o conceito de uma condição sistêmica, com manifestações variáveis, influenciadas por exposições precoces na infância. Estudos futuros devem ser conduzidos para se estabelecer a evolução das variadas manifestações de atopias, quando e como se evitar o processo de sensibilização, medidas ambientais, vacinas ou outras intervenções. Os fatores de risco no desenvolvimento de asma ou DA ainda têm que ser explorados<sup>24</sup>.

Os pacientes atópicos respiratórios devem ser acompanhados em relação a manifestações cutâneas, pois estes sinais são muito prevalentes nesse grupo de pacientes e podem ser sinais preditivos para DA futura.

Nem todos pacientes atópicos seguem a marcha atópica "clássica". Um terço dos pacientes atópicos respiratórios tem pelo menos três sinais menores de DA. A DA pode manifestar-se nos pacientes atópicos respiratórios depois da vida adulta, mesmo após a terceira década.

## Referências

1. Leung BY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151-60.
2. Hanifn JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermat Venereal* 1980;92:44-7.
3. Akdis C, M Akdis, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006;61:969-87.
4. Deveny A, Wassall H, Ninan T, Omran M, Khan SD, Russell G. Respiratory Symptoms and atopy in children in Alberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *BMJ* 2004;329:489-90.

5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases one and three repeated multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
6. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998;139:834-9.
7. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:579-82.
8. Katoh N, Hirano S, Kishimoto S. Prognostic factor of adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2008;35:477-83.
9. Ker J, Hartert T V. The atopic march: what's the evidence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:282-9.
10. Boechat JL, França AT. Marcha Atópica. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2008;31:139-145.
11. Castro-Rodrigues JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Critical Care Med* 2000; 162:1403-6.
12. Gilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier RB, Bohemer SJ, Krawiek M. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
13. Spergel JM, Parler AS. Atopic dermatitis and atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;102:S118-27.
14. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
15. Kalayci O, Yorgancioğlu A, Kalyoncu F, Khaltaev AN, Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008): the Turkish perspective. *Turk J Pediatr* 2008;50:307-12.
16. Wilians HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol* 1992;17:385-91.
17. Tanei R. Inflamm Allergy. *Drug Targets* 2009;8:398-404.
18. Kulthanan K, Samutrapong P, Jiamton S, Tuchinda P. Adult-onset atopic dermatitis: a cross-sectional study of natural history and clinical manifestation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007;25:207-14.
19. Leung DY, Bhan AK, Schneeberger EE, Geha RS. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using mononuclear antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:47-56.
20. Spergel J M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
21. Lau S, Nickel R, Niggeman B. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paed Resp Rev* 2002;3:265-272.
22. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:17-21.
23. Barberio G, Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Canonica GW, Passalacqua. Does a "reverse" atopic march exist? *Allergy* 2008;63:1630-2.
24. Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:51-5.

## Correspondência:

Marisa Rosimeire Ribeiro  
 Rua Afonso Celso, 1015 - apto. 114, Vila Mariana  
 CEP 04119-060 – São Paulo, SP  
 Tel.: (11) 5081.2579  
 E-mail: givedi2003@yahoo.com.br