

Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria

Practical guide for management of atopic dermatitis – conjunct opinion of allergologists from the Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia and Sociedade Brasileira de Pediatria

Ana Paula M. Castro¹, Dirceu Solé², Nelson A. Rosário Filho¹, Cristina M. A. Jacob², Maria Cândida F. V. Rizzo², Maria de Fátima M. Fernandes¹, Solange O. R. Vale¹

Resumo

A dermatite atópica (DA) é doença crônica e recidivante que acomete principalmente pacientes da faixa etária pediátrica. Trata-se de doença de fisiopatologia complexa que inclui o comprometimento da barreira cutânea e alterações imunológicas, desta maneira o tratamento envolve uma série de abordagens terapêuticas ressaltando-se a orientação do paciente, restauração da barreira cutânea e controle da inflamação.

Objetivo: Apresentar um guia prático para diagnóstico e tratamento dos pacientes com DA.

Método: Reunião de um grupo de especialistas em alergia e imunologia, e pediatria que avaliaram publicações relacionadas ao tema incluindo os seguintes descritores: DA associada a: prevalência, fatores de risco, fatores desencadeantes, quadro clínico, diagnóstico e tratamento. Os temas foram discutidos em reuniões seriadas para elaboração deste guia que contemplou as informações da literatura adaptadas ao cotidiano do atendimento médico de DA no Brasil.

Resultados: A DA apresenta no Brasil prevalência que varia entre 8,9 e 11,5%. Entre os fatores desencadeantes destacam-se os agentes infecciosos, alérgenos alimentares e aeroalérgenos. O diagnóstico é principalmente clínico e exames subsidiários podem ser auxiliares na determinação de fatores desencadeantes. O controle da doença é obtido através da adequada hidratação e do controle da inflamação através da utilização da corticoterapia tópica e dos inibidores da calcineurina. Participação em grupos de apoio e abordagem psicológica podem ser úteis e em casos graves pode ser indicada a imunossupressão sistêmica.

Conclusão: A DA é doença complexa, mas a padronização de condutas terapêuticas pode ser útil no manejo destes pacientes.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):268-282 dermatite atópica, tratamento, anti-histaminicos, corticosteróides tópicos, hidratação, tacrolimo, pimecrolimo, alergia alimentar

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic and recurrent disease that affects mainly pediatric population. It has a complex physiopathology that includes impairment of skin barrier and immunologic dysfunctions so the treatment involves several therapeutic approaches stressing patient education, restoring skin barrier and controlling inflammation.

Objective: To present a practical guide for diagnosis and treatment of patients with atopic dermatitis.

Methodology: Meeting of a group of specialists in allergy and immunology and pediatrics that had evaluated publications related to the subject including the following descriptors: atopic dermatitis associated with prevalence, triggering factors, risk factors, clinical findings, diagnosis and treatment. These guidelines were elaborated after several meetings based on the articles that were discussed and their findings adapted to the Brazilian reality of atopic dermatitis.

Results: Atopic dermatitis prevalence, in Brazil, varies between 8.9% and 11.5%. The triggering factors are infectious agents, food allergens and aeroallergens. The diagnosis is mainly clinical and subsidiary exams can be helpful to evaluate triggering factors. The disease control is obtained through adequate moisturizing and inflammation control with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors. Supporting groups and psychological follow up can be useful and in severe patients immunosuppression can be indicated.

Conclusion: Atopic dermatitis is a complex disease, but the standardization of therapeutical approaches can be useful in these patients care.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):268-282 atopic dermatitis, treatment, anti-histamines, topic corticosteroids, emollients, tacrolimus, pimecrolimus, food allergy

1. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
2. Departamento de Alergia e Imunologia da Sociedade Brasileira de Pediatria

1. Definições

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele, de caráter crônico e recidivante, caracterizada por prurido intenso e lesões eczematosas que se iniciam em 85% das vezes na primeira infância¹. Sua associação com outras manifestações atópicas, como a asma e a rinite alérgica é freqüente.

A DA acarreta transtornos em toda a estrutura familiar do paciente, compromete o desempenho escolar, as atividades de trabalho e lazer, entretanto, a falta de uma definição padronizada e de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da DA dificulta a uniformização do diagnóstico e a realização de estudos epidemiológicos. Estes aspectos enfatizam a importância de diagnóstico cuidadoso, com base em critérios estabelecidos, fazendo assim com que a classificação seja feita sempre da mesma maneira e que os pacientes possam ser classificados em grupos semelhantes.

Assim como ocorre com outras manifestações alérgicas é provável que sob a denominação de DA sejam englobadas várias doenças, com características clínicas semelhantes². O ideal será conceituá-la como uma síndrome com várias apresentações fenotípicas tendo sido proposto pela Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica o termo síndrome de dermatite e eczema atópicos (AEDS)³, entretanto sua aceitação não é unânime entre todos os grupos que trabalham com DA. Há forte correlação de DA com outras condições atópicas como a asma e a rinite alérgica. Aproximadamente 50% dos pacientes com DA desenvolvem as manifestações clínicas no primeiro ano de vida. Por outro lado, 40% das crianças com DA no início da vida desenvolvem doenças alérgicas respiratórias aos cinco anos⁴.

A expressão sintomática de DA, assim como de outras doenças atópicas, envolve a interação de múltiplos genes, do ambiente e do sistema imunológico, entretanto devido ao reconhecimento de vários agentes provocadores de exacerbações, de origem não alérgica, a hipótese da participação de alérgeno na etiopatogênese da DA não é unânime. Em consequência, o manejo dos pacientes torna-se complexo.

2. Epidemiologia

2.1. Prevalência

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) por empregar método padronizado, questionário escrito auto-aplicável, permitiu de modo inédito determinar-se a prevalência da DA em crianças e adolescentes, oriundos de mais de 153 centros de 56 países, nunca antes reunida⁵.

Os resultados observados mostraram-se muito variáveis. As maiores taxas de prevalência (acima de 15%) foram observadas em centros urbanos da África, Austrália, norte e região oeste da Europa e as menores (abaixo de 5%) na China, no leste Europeu, e na Ásia Central. Na América Latina e na Ásia Oriental os valores observados foram intermediários entre os anteriores⁶. Entre os escolares de seis a sete anos a prevalência variou entre 1,1% (Irã) e 18,4% (Suécia). Já entre os adolescentes oscilou de 0,8% (Albânia) a 17,7% (Nigéria). Em todas as localidades a prevalência de DA foi maior entre as crianças menores. A presença de formas mais graves da DA ocorreu em até 3,2% dos escolares com seis a sete anos e em até 5,1% dos adolescentes. Quanto ao sexo, houve discreto predomínio do sexo feminino (1,3:1) sobretudo nas localidades em que foram documentados os maiores índices⁷.

No Brasil, entre adolescentes, a primeira fase do ISAAC possibilitou revelar prevalência de diagnóstico médico de DA oscilando entre 10% (Curitiba) e 14% (São Paulo). Entretanto, ao empregar-se o critério que combina respostas afirmativas às questões “manchas com coceira na pele que apareceram e desapareceram nos últimos doze meses” e “manchas com localização característica” (critério combinado) a prevalência foi de 3,7%^{8,9}. A análise comparativa dos resultados obtidos na fase III permitiu observar-se que houve redução significativa de DA empregando-se os critérios: diagnóstico médico (10,3% a 8,4%) e critério combinado (5,3% a 4,5%), entretanto, houve aumento significativo das formas com maior gravidade (0,5% a 1,0%) (tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de eczema atual, eczema flexural e de eczema grave em escolares brasileiros de seis a sete anos e de 13-14 anos identificados pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) fase 3, de acordo com a região de moradia.

Região	6 – 7 anos N total = 23 422			13-14 anos N total = 58 144		
	Eczema atual	Eczema flexural	Eczema grave	Eczema atual	Eczema flexural	Eczema grave
Norte	12,0	8,0	4,7	11,1	6,0	4,6
Nordeste	11,2	8,2	6,4	9,9	6,2	6,0
Centro-Oeste	-	-	-	10,2	5,6	5,8
Sudeste	11,6	8,3	4,4	8,4	4,6	3,6
Sul	10,7	8,7	3,4	7,3	4,5	4,0
Total	11,5	8,2	5,0	8,9	5,0	4,4

Eczema atual = rash cutâneo pruriginoso que aparece e desaparece por pelo menos 6 meses no último ano; Eczema flexural = esse rash em locais característicos (dobras, nádegas etc.); Eczema grave = acordou à noite por prurido no último ano.

Os fatores genéticos, apesar de muito importantes, não explicam as diferenças existentes na prevalência da doença em localidades distintas, nem o aumento de sua prevalência observado nas últimas décadas em várias partes do mundo. Fatores como mudanças no estilo de vida, no padrão alimentar e aumento da exposição aos alérgenos intradomiciliares têm sido relacionados como potenciais determinantes desse aumento. Estudos evolutivos têm demonstrado que a persistência da DA está relacionada à idade de início dos sintomas, quanto mais precoce o seu início, mais duradoura será a doença¹⁰. História positiva de eczema materno e/ou paterno, ter sibilos no último ano,

ter rinite alérgica e a baixa escolaridade materna foram fatores de risco associados à presença de DA em nosso meio¹¹.

2.2. Fatores de risco

O aumento da prevalência das doenças alérgicas, incluindo a DA, tornou fundamental o estabelecimento de fatores de risco para futuras intervenções. Na DA, destacam-se os fatores hereditários, imunológicos e ambientais.

- **Fatores hereditários:** A presença de pais e irmãos com atopia constituiu-se em importante fator de risco ao desenvolvimento de DA. Caso ambos os pais apre-

sentem DA a chance de seu filho desenvolver a doença é cerca de 70%¹¹. Não parece haver distribuição preferencial quanto ao sexo, embora alguns estudos demonstrem discreto predomínio entre pacientes do sexo feminino¹².

- **Fatores imunológicos:** Vários estudos têm tentado identificar marcadores imunológicos para o desenvolvimento de doenças alérgicas, entre elas a DA. Avaliou-se a presença de IgE em sangue de cordão, a menor produção de interferon gama em lactentes e crianças maiores de um ano de idade e a produção de interleucinas (IL), entretanto, a baixa sensibilidade e especificidade destes achados não permitem sua utilização na prática clínica. É importante ressaltar que a associação de DA com outras doenças alérgicas é bastante comum¹³⁻¹⁵.
- **Fatores Ambientais:** Os fatores ambientais têm sido muito estudados. Inquéritos epidemiológicos apontam para maior prevalência de DA em famílias pequenas, de nível socioeconômico mais elevado, especialmente em filhos de mães com maior grau de escolaridade e que vivem em ambientes urbanos. As justificativas para tais achados se relacionam à hipótese da higiene que atribui maior frequência de alergia ao estilo de vida nas cidades ocidentais onde há menor contato com determinados vírus e bactérias, que estimulam setores específicos do sistema imunológico contribuindo para menor intensidade da resposta alérgica, entretanto, não há estudos que confirmem esta hipótese no Brasil^{11,12}.

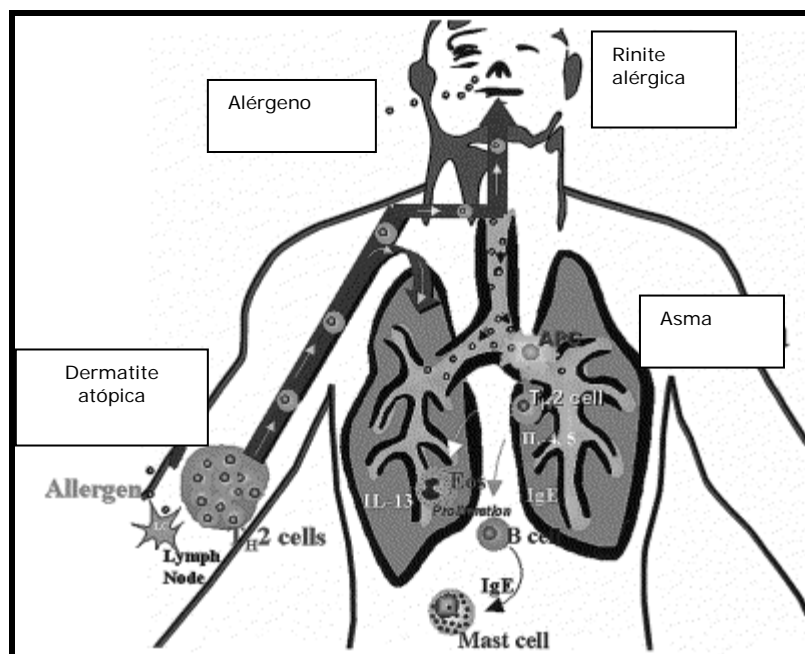
2.3. Marcha atópica

O conceito de marcha atópica refere-se à história natural das doenças alérgicas. Há muito se observa que estas doenças podem se manifestar de forma variável em diferentes períodos em um mesmo paciente. Isto ocorre por-

que as doenças atópicas compartilham aspectos genéticos e fisiopatológicos destacando-se a sensibilização a alérgenos e o predomínio Th2¹⁵, entretanto, recentemente têm-se mostrado que os diferentes quadros de alergia apresentam uma progressão característica. Estudos epidemiológicos demonstraram que estas doenças apresentam diferentes períodos de maior prevalência e quando uma destas se torna mais rara outra começa a se manifestar, como se pode observar na figura 1. No caso da DA, estudos longitudinais mostraram picos de prevalência nos primeiros anos de vida de até 20% e com o passar dos anos há quedas significativas, chegando aos 5% quando os pacientes completam duas décadas.

Em geral a DA precede os quadros de asma e rinite e a prevalência de alergias respiratórias é muito maior entre os pacientes que apresentam ou apresentaram DA chegando a 45%¹⁶. Um outro aspecto a ser ressaltado é a maior frequência conforme a gravidade do quadro, atingindo 70% entre pacientes com DA grave¹⁷.

Todas estas evidências contribuem para que a DA se torne um importante fator de risco para a asma. Estudo de coorte que avaliou 1314 crianças, desde o nascimento até completarem sete anos de idade, observou que 69% das crianças nascidas em famílias com dois membros atópicos ou que tinham IgE total elevada em sangue de cordão apresentaram DA. Destas, 50% desenvolveram alergia respiratória aos cinco anos de idade¹⁵. O prognóstico da asma parece ser pior entre os pacientes com DA. Estudo evolutivo de dez anos em pacientes com asma demonstrou que entre os com DA houve 11% de asma grave ou morte por exacerbação aguda quando comparados a 5% de asma grave sem morte entre os pacientes sem alergia cutânea. O estabelecimento desta relação tão direta entre asma e DA suscita a possibilidade do desenvolvimento de estratégias de prevenção.



Adaptado de Spergell & Paller¹⁵

3. Genética

Dois estudos sobre o genoma de crianças com DA têm sido conduzidos: um em famílias na Alemanha e Escandinávia e outro em crianças inglesas. O primeiro encontrou *linkage* com uma região do cromossoma 3q21 e o segundo encontrou relação entre DA ou DA associada à asma com

três regiões: 1q21, 17q25 e 20p. Além disto, estes estudos mostraram também associação da IgE sérica total com as seguintes regiões: 3q21, 5q31 e 16qtel. Um outro estudo sobre genoma da DA tem sido desenvolvido em adultos suecos, encontrando associação com cromossoma 3p24-22. Utilizando o escore de gravidade da DA, os pesquisadores

encontraram associação com as regiões: 3q14,13q14, 15q14-15 e 17q21. O cromossoma 13q14 também tem sido associado à criança com DA, atopia e asma¹⁸. Outro aspecto interessante é que as regiões 1q21, 17q25 e 20p associadas à DA também apresentam genes de susceptibilidade para a psoríase. Estes achados sugerem que regiões contendo genes polimórficos, que afetam a inflamação cutânea e a imunidade, podem ser compartilhados por DA e psoríase, sendo responsáveis por aspectos comuns a ambas doenças.

4. Etiopatogenia

A etiopatogenia da DA não está totalmente esclarecida e tem sido demonstrada inter-relação complexa envolvendo fatores genéticos, imunitários, ambientais, psicossomáticos, farmacológicos e alteração da própria estrutura da pele.

Recentemente, a DA foi classificada segundo o ponto de vista fisiopatológico em extrínseca e intrínseca. A extrínseca ou alérgica atinge 70% a 80% dos pacientes com DA e se relaciona à sensibilização contra alérgenos ambientais e níveis elevados de IgE. A intrínseca ou não alérgica, que ocorre em 20% a 30% dos casos, é acompanhada de baixos níveis de IgE e ausência de detecção de sensibilização alérgica¹⁹. Os dois distúrbios principais da DA são a disfunção da barreira cutânea e da resposta imunológica havendo uma inter-relação entre os dois, o que ocasiona um círculo vicioso.

4.1 Barreira cutânea

4.1.1. Alteração da barreira cutânea

A barreira cutânea é formada pelo estrato córneo (EC), constituído de um compartimento duplo, heterogêneo, onde os principais elementos são os corneócitos e os lipídeos extracelulares. Os lipídeos extracelulares do estrato córneo são compostos fundamentalmente de quantidades equimolares de ceramidas (45%-50%), colesterol (25%) e ácidos graxos livres (10%-15%). As ceramidas, caracterizadas por mais de sete subfrações são essenciais para a função de barreira²⁰.

Uma das principais funções da barreira cutânea é o controle da permeabilidade. Quando há perda desta função, a pele passa a sofrer as conseqüências de agressões físicas, químicas ou biológicas.

A xerose ou pele seca na DA está relacionada a alterações da diferenciação epidérmica, do metabolismo lipídico da epiderme e ao aumento da perda de água trans-epidérmica²¹. Os corneócitos tendem a se agregar, são menores, com renovação celular reduzida, e contêm menor quantidade de aminoácidos hidrossolúveis derivados da filagrina, que exerce papel importante na perda de água trans-epidérmica.

A composição alterada dos lipídeos do extrato córneo é o defeito básico da DA levando a aumento da permeabilidade a alérgenos e irritantes²². As ceramidas são as principais moléculas de retenção de água no espaço extracelular do envelope cornificado. Essas ceramidas, em especial as subfrações 1 e 3, estão significativamente reduzidas na DA, tanto na pele com ou sem lesão. Esta redução pode ser explicada por alterações das enzimas que agem no metabolismo das ceramidas, especialmente a glucosilceramida-esfingomielina deacilase, a beta-glucocerebrosidase, e a esfingomielinase²³. Um outro fator são os glicerofosfolídeos, produtos bacterianos que funcionam como ceramidas, e hidrolisam as ceramidas²⁴.

Na interface entre a pele e o meio ambiente existe número elevado de antígenos. O prurido intenso e a escarificação em combinação com a hiper-reatividade cutânea e a redução do limiar ao prurido, são a base do círculo vicioso na DA. Como conseqüência do ato de coçar ocorre estimulação mecânica contínua e liberação de citocinas pelos queratinócitos²⁵.

4.1.2. Ácidos Graxos

A deficiência de ácidos graxos de cadeia longa tem sido descrita em pacientes com DA. Estudos da década de 90 apontavam para um defeito na enzima delta-6 dessaturase responsável pela conversão do ácido linoleico em ácido dihomogamalinolênico. Este último é substrato à síntese de prostaglandina E1 que tem ação antiinflamatória. Este desequilíbrio pode contribuir para o aumento relativo da síntese de prostaglandina E2, que tem ação inflamatória.

A diminuição destes ácidos pode comprometer, juntamente com a diminuição das ceramidas, a integridade da barreira cutânea e facilitar a perda trans-epitelial de água e perpetuar o processo inflamatório^{26,27}.

4.1.3. Queratinócitos

O ato de coçar desempenha papel fundamental no desenvolvimento das lesões cutâneas uma vez que lesa os queratinócitos. Os queratinócitos dos pacientes com DA não atuam apenas como barreira física uma vez que manifestam anormalidade intrínseca na produção de citocinas e quimiocinas, como a liberação de quantidades aumentadas de GM-CSF (fator de crescimento de colônias de granulócitos), TNF α (fator de necrose alfa) e IL-1 β . Em resposta a produção de TNF α e IFN γ (interferon gama) ocorre também a liberação da proteína quimioatrativa de monócito 1, RANTES e IL-8. Estas contribuem para o recrutamento de células inflamatórias e perpetuação da resposta inflamatória na pele²⁸.

A linfopoetina tímica estromal (IL-7) é produzida em grandes quantidades pelos queratinócitos dos pacientes com DA e contribui para a iniciação da cascata alérgica pela indução da migração das células de Langerhans (CL) para os linfonodos. Esta citocina estimula também a produção de IL-5, IL-13 e TNF α pelos linfócitos T não diferenciados (LTHO) e de quimiocinas pelas células dendríticas (CDs), o que resulta na quimiotaxia de células do tipo TH₂²⁹.

Recentemente, foi descrito o papel das células T em mediar a morte celular programada (apoptose) dos queratinócitos através do ligante Fas^{30,31}. A interação das células T e a apoptose dos queratinócitos vão levar à formação da espongirose (edema intercelular) que é uma característica histológica típica da lesão eczematosa^{32,33}. Além disso, os queratinócitos que entram em processo de apoptose vão liberar outros fatores quimiotáticos que recrutam mais células T amplificando o processo inflamatório.

4.2. Alterações imunológicas

A DA é doença inflamatória cutânea bifásica caracterizada por uma fase inicial onde há predomínio de citocinas TH2 e uma fase posterior crônica com predominância TH1. Os alérgenos que penetram na epiderme em decorrência da diminuição da função da barreira cutânea são capturados pelas moléculas de IgE via receptores de alta e baixa afinidade das CL, que são as principais células apresentadoras de antígenos da epiderme. Foi demonstrado que pacientes com DA apresentam maior quantidade de receptores para IgE na superfície das CL e também nas células mononucleares do sangue periférico. O antígeno é internalizado e processado para então se ligar ao complexo de histocompatibilidade de classe II presente na superfície da CL e posteriormente ser apresentado aos linfócitos. As CL podem apresentar o antígeno para os linfócitos TH2, antígenos específicos que infiltram as lesões cutâneas ou migrar para os linfonodos satélites e apresentá-los a linfócitos não comprometidos (TH0). Após o contato com o antígeno, o linfócito TH0 será ativado e desencadeará uma expansão clonal com diferenciação dos mesmos. Este linfócito passa a expressar em sua superfície o antígeno linfocitário cutâneo (ALC), sendo então capaz de migrar seletivamente para a pele onde em um segundo contato com o antígeno, passará a sintetizar citocinas de padrão TH2 (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-16). A IL-4 estimulará os linfócitos B a produzirem IgE, enquanto a IL-5 induzirá a síntese e maturação dos

eosinófilos. As citocinas de perfil TH2 promovem eosinofilia pela regulação local da produção de IL-5 e de fatores quimiotáticos e pela supressão da produção de IFN γ ^{34,35}.

A IgE ligada aos mastócitos provoca a sua desgranulação com liberação dos seus mediadores, como a histamina, causando prurido e eritema que são observados na fase aguda da DA. Além disso, as CL ativadas passam a liberar quimocinas, tais como proteína quimiotática para monócitos 1 (MCP1) e IL-16 e os macrófagos liberam também quimocinas que serão responsáveis pelo recrutamento de outras células pró-inflamatórias³⁶. Entre estas células temos as células dendríticas epidérmicas inflamatórias (CDEI) que também expressam na sua superfície altos níveis de Fc ϵ RI. Após sua ativação passam a sintetizar e a liberar mediadores que contribuem para o aumento da apresentação antigênica. Além disso, as CDEI ativadas sintetizam e liberam IL-12, que promovem a mudança no padrão de citocinas pelos linfócitos T, passando de TH2 para TH1 caracterizando a fase crônica da DA³⁶. Nesta fase há produção de IL-5, GM-CSF, IL-12 e IFN γ secundárias à infiltração cutânea por eosinófilos e macrófagos. O aumento da expressão da IL-5 durante a transição da fase aguda para a crônica parece desempenhar papel importante na manutenção da função dos eosinófilos, assim como o aumento da expressão do GM-CSF, que também tem atuação na sobrevivência dos monócitos, eosinófilos e CL.

A eosinofilia tecidual é encontrada tanto da fase aguda como da crônica. Na DA os níveis elevados de eosinófilos circulantes se relacionam à atividade da doença e diminuem em resposta ao tratamento. Nos tecidos, os eosinófilos podem desgranular, liberando proteínas que promovem lesão tecidual. Os eosinófilos podem também atuar como células imunorregulatórias pela produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13.

O acúmulo de eosinófilos no tecido é decorrente também da inibição da apoptose eosinofílica pela ação da IL-5 e das enterotoxinas estafilocócicas, cujos níveis estão aumentados na pele destes pacientes³⁷.

Os macrófagos ativados passam a sintetizar e a liberar grandes quantidades de IL-12. O desenvolvimento de um perfil de resposta TH1 ou TH2 é controlado pela produção relativa de IL-12 e IFN γ (TH1) versus IL-4 e IL-10 (TH2). Como a IL-12 passa a predominar no sítio de inflamação, ocorrerá o favorecimento de uma resposta celular (TH1)³⁷.

5. Fatores desencadeantes

5.1. Agentes infecciosos

A pele do paciente com DA é mais suscetível a infecções ou a colonizações por microorganismos. Um fator facilitador dessas infecções é a deficiência de peptídeos antimicrobianos, que são sintetizados na epiderme e são um componente do sistema imunológico inato necessário ao funcionamento rápido e efetivo na defesa do hospedeiro contra bactérias, fungos e vírus.

5.1.1. *Staphylococcus aureus*

O *Staphylococcus aureus* coloniza mais de 90% das lesões dos pacientes com DA podendo exacerbá-las ou mantê-las e também tem sido isolado na pele não lesada, especialmente nas áreas intertriginosas e vestibulo nasal. Sinais clínicos de aumento da exsudação, fissuras periauriculares ou pequenas pústulas superficiais, são indicadores sensíveis de DA infectada³⁸.

A coçadura facilita a colonização bacteriana por acarrear solução de continuidade da barreira cutânea e expor a laminina e a fibronectina. Estas vão fixar as adesinas, que são receptores localizados na parede bacteriana, promovendo maior aderência.

Os *Staphylococcus aureus* secretam toxinas, como as enterotoxinas A e B e a toxina 1 da síndrome do choque tóxico, na superfície da pele, que atuam como superantí-

genos na DA³⁹. Os superantígenos têm a capacidade de penetrar na pele, ligando-se a receptores do MHC e provocando a ativação policlonal de linfócitos T, com conseqüente liberação de citocinas. Atuam também diretamente nos queratinócitos levando à indução da expressão de moléculas de adesão e liberação do TNF α .

Os *Staphylococcus aureus* também atuam como alérgenos, ou seja, desencadeiam uma resposta IgE específica. Muitos pacientes com DA apresentam IgE específica contra as toxinas estafilocócicas presentes na pele. A síntese de IgE contra estas toxinas bacterianas está relacionada à gravidade da DA⁴⁰.

Os *Staphylococcus aureus* aumentam os receptores β não funcionantes e podem inibir a ação dos corticosteróides. Por esta razão, a colonização bacteriana e a liberação de suas enterotoxinas podem interferir na resposta de alguns pacientes com DA aos corticosteróides e contribuir para o difícil manejo da doença⁴¹.

5.1.2. Fungos

Os fungos também merecem destaque entre os fatores desencadeantes de DA, principalmente os do gênero *Malassezia*. Embora seu papel ainda não esteja bem esclarecido, há relatos de casos em que essa relação foi evidente, sobretudo com formas de DA de difícil tratamento, principalmente em lesões na face e região cervical, zonas de maior concentração habitual do fungo⁴². Estes estudos são, na maioria das vezes, feitos com pacientes a partir da adolescência, período em que inicia a secreção de ácidos graxos pela pele, o que propicia o desenvolvimento deste microorganismo⁴³.

Os fungos do gênero *Malassezia* pertencem à flora normal da pele, mas podem causar dermatoses como a pitíriase versicolor, a foliculite por *Malassezia* e a dermatite seborréica. Por serem fungos lipofílicos, são mais freqüentemente encontrados nas áreas ricas em glândulas sebáceas, entretanto podem também estar presentes em outras áreas como membros superiores, membros inferiores e região genital. Emolientes e loções que alterem o conteúdo lipídico da pele podem alterar a quantidade e o tipo de *Malassezia* presente na pele^{44,45}.

A IgE específica à *Malassezia* é encontrada em até 93% dos pacientes atópicos com mais de doze anos de idade e em até 39% dos mais novos, enquanto que os níveis nos pacientes com pitíriase versicolor, dermatite seborréica e pacientes sadios são quase indetectáveis. Também os pacientes atópicos que não apresentam DA têm, na maioria, níveis normais de IgE específica para *Malassezia*⁴⁶.

Testes de contato para *Malassezia* foram positivos entre 44% e 79% dos pacientes com DA maiores de doze anos de idade, enquanto que pacientes sãos e atópicos sem manifestação cutânea tiveram os testes positivos entre 0% e 5% dos casos⁴⁶.

5.1.3. Alérgenos alimentares

A associação entre DA e Alergia Alimentar (AA) tem sido observada há décadas, mas até hoje seu real papel ainda permanece motivo de discussão. Alguns pontos merecem destaque, pois já existem relatos que mostram em DA moderada e grave em crianças de baixa idade, esta associação realmente se faz presente. O alimento pode estar envolvido em até 30% dos casos de DA moderada e grave na infância, sendo que este dado não pode ser generalizado a outras faixas etárias, onde o alimento não tem sido apontado como um desencadeante importante da DA⁴⁷.

Na maioria das crianças com AA os principais alérgenos alimentares envolvidos são o ovo, leite, trigo, soja ou amendoim⁴⁸. Em nosso meio, o amendoim não tem sido reconhecido com a mesma importância que nos Estados Unidos. Vários pesquisadores têm encontrado associação importante entre DA e alergia à clara de ovo, sendo este ali-

mento frequentemente relacionado à manifestações cutâneas no grupo acima descrito. Nestes casos de suspeita de DA desencadeada por alimentos, é de fundamental importância a comprovação diagnóstica pelo teste de provocação duplo cego controlado por placebo. Os métodos laboratoriais de diagnóstico pela IgE específica (testes cutâneo de leitura imediata [puntura] ou a pesquisa *in vitro*) mostram apenas sensibilização e não necessariamente diagnóstico clínico de AA. A relevância destes testes deve ser avaliada em relação à história clínica. O teste de contato atópico (*patch* teste atópico) tem sido proposto nos últimos anos como um teste adicional para a detecção de alergia alimentar nos pacientes com DA, mas estudos mais amplos são necessários⁴⁹.

5.2. Aeroalérgenos

Vários estudos têm demonstrado a relevância dos aeroalérgenos em provocar ou agravar as lesões eczematosas da DA. Entre eles destacam-se os ácaros da poeira domiciliar, os animais domésticos, as baratas e os fungos⁵⁰. Os alérgenos de ácaros são os mais envolvidos na sensibilização atópica. O *Dermatophagoides pteronyssinus* é o principal representante dos aeroalérgenos implicados na expressão de doenças atópicas, incluindo asma, rinite alérgica e DA⁵¹.

A exposição precoce a concentrações elevadas de alérgenos de ácaros na infância, associa-se a maior risco do estabelecimento de DA nos primeiros três anos de vida. Tem-se demonstrado que a provocação intranasal ou intrabronquial com aeroalérgenos pode piorar as lesões cutâneas de pacientes com DA. Além disso, a introdução epicutânea de extratos de *D. pteronyssinus* em alguns pacientes com DA induz lesões que se assemelham ao eczema em 1/3 desses pacientes⁵².

Linfócitos T específicos ao *D. pteronyssinus* têm sido isolados em grande número de reações positivas ao teste de contato⁵³. Apesar da maioria dos pacientes com DA, que reagem ao *D. pteronyssinus* apresentarem níveis elevados de IgE sérica específica ao ácaro⁵⁴, alguns pacientes apresentam reações aos testes de contato com baixos níveis séricos de IgE específica. Estes achados levantam a possibilidade de que mecanismos imunológicos não mediados por IgE podem estar envolvidos ou de que o *D. pteronyssinus* possa causar alterações inflamatórias diretamente na pele⁵⁵. Os alérgenos de *D. pteronyssinus* podem atravessar a camada córnea e penetrar profundamente na epiderme, fenômeno que na DA é favorecido pelas condições locais da pele lesionada.

Há vários estudos que tentam mostrar qual a importância da redução da exposição aos alérgenos intradomiciliares na evolução clínica da DA. Dois deles demonstraram que a aspiração intensiva das superfícies associou-se a melhora clínica significativa da DA enquanto que o mesmo não ocorreu com o uso de acaricidas^{56,57}. Em outros três estudos, o uso de capas nos colchões e travesseiros reduziu significativamente a exposição aos alérgenos de ácaros na cama e a gravidade das lesões de pele⁵⁸⁻⁶⁰. Em um dos estudos⁶⁰ o efeito positivo foi observado também em pacientes não sensibilizados aos ácaros, fato que foi atribuído à redução de outros alérgenos importantes, aos superantígenos ou a irritantes locais. Em dois outros estudos o uso de capas impermeáveis nas camas de adultos com DA levou à redução dos níveis de alérgenos, mas não alterou a evolução clínica dos pacientes^{61,62}. É possível que essa redução necessite ocorrer em outros ambientes além do domiciliar para que haja alteração clínica significativa. Além disso, como somente um terço dos pacientes com DA e com níveis altos ou baixos de IgE específica aos ácaros apresentam piora dos sintomas após a exposição alérgica, pode-se esperar que apenas uma proporção deles melhorem

com a redução de seus níveis. Em futuro próximo deveremos conseguir identificar quais serão os grupos de pacientes respondedores a determinadas intervenções ambientais para obtermos melhor custo-benefício em relação a essas medidas profiláticas.

5.3. Auto-antígenos

A auto-reatividade mediada por IgE tem sido implicada como um fator na imunopatogênese da DA. Análises moleculares de alérgenos têm revelado similaridades entre antígenos ambientais e proteínas humanas sugerindo a possibilidade de reação auto-imune⁶³. Recentemente, auto-antígenos IgE reativos contra proteínas humanas foram clonados e representam primariamente proteínas intracelulares. Estes auto-antígenos são o Hom s 1-5 e DSF70 que tem sido detectados no soro sob a forma de complexos imunes de IgE e parecem atuar como adjuvantes no mecanismo imunológico^{64,65}. Desta forma, a resposta imunológica que é primariamente iniciada por alérgenos ambientais, pode ser mantida por antígenos endógenos, particularmente na DA grave⁶⁶.

5.4. Fatores neuro-psico-imunológicos

Um fator que pode exacerbar a DA é o estresse emocional. Embora o mecanismo exato da interação entre o sistema imunológico cutâneo e o sistema nervoso não tenha ainda sido identificado, acredita-se que este fenômeno deva ser mediado por fatores neuroimunológicos como os neuropeptídeos⁶⁷. Na DA, esses neuropeptídeos podem desregular a produção de citocinas e outros fatores que resultam na redução da defesa do hospedeiro. Níveis plasmáticos elevados de NGF (fator de crescimento do nervo) e substância P (SP) podem ser encontrados em pacientes com DA e se relacionam positivamente com a atividade da doença⁶⁸.

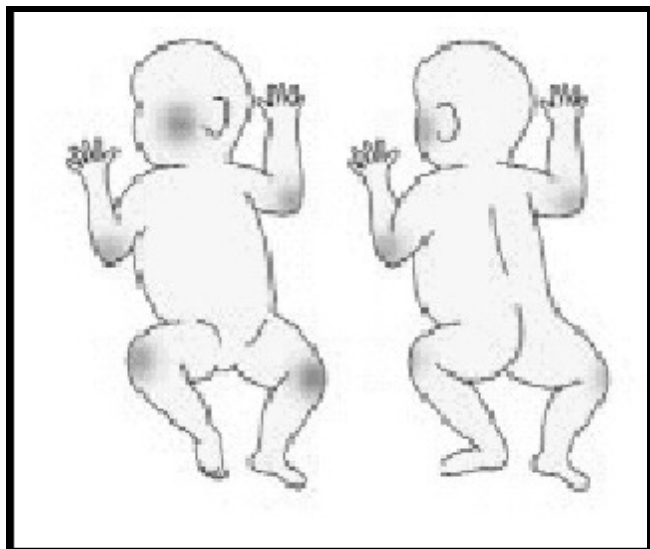
Alguns dos mediadores neuroimunológicos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), são capazes de exercer efeito inibitório na capacidade de apresentação dos antígenos pelas CL e podem estar reduzidos em pacientes com DA. O aumento dos níveis de SP e do CGRP na lesão cutânea pode estimular os queratinócitos a liberarem mediadores inflamatórios⁶⁸, portanto, é possível que esses mecanismos possam contribuir para o intenso prurido na DA.

6. Quadro Clínico

O quadro clínico da DA pode variar desde as formas mais leves e localizadas até formas mais graves e disseminadas. A lesão clássica da DA é o eczema, que pode ser definido como uma epidermo-dermatite, com achados clínicos típicos (prurido, eritema, pápula, seropápula, vesículas, escamas, crostas e liquenificação) e achados dermatohistológicos inespecíficos (espongiose, acantose, paraqueratose, infiltrado linfocitário e exocitose). As características clínicas variam de acordo com a faixa etária do paciente.

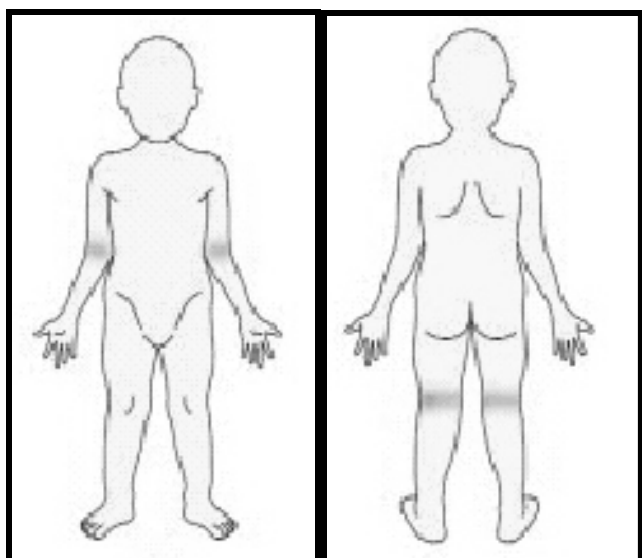
6.1. Fase infantil

Inicia-se a partir do terceiro mês de vida. Caracteriza-se principalmente por lesões na face que geralmente poupam o maço central. Outros locais como face extensora dos membros e tronco podem ser acometidas. As lesões são constituídas por eritema, pápulas, vesículas, às vezes confluentes, muito pruriginosas. A infecção secundária com o aparecimento de exudação e crostas é comum. O aparecimento do eczema pode ter relação com a dentição, infecções respiratórias, alterações climáticas e fatores emocionais. Os pacientes que nesta fase apresentam eczema generalizado podem melhorar bastante; entretanto, o desaparecimento total da doença é pouco provável.



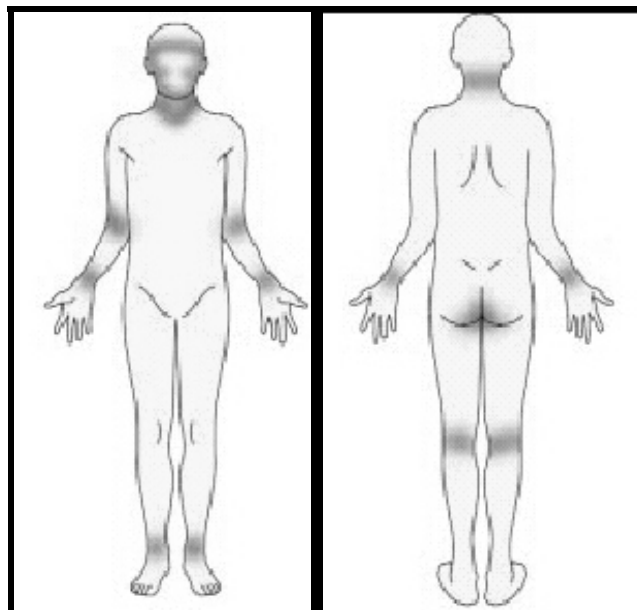
6.2. Fase pré-puberal

Nesta fase, as lesões localizam-se principalmente nas dobras dos joelhos e dos cotovelos, pescoço, pulsos e tornozelos. As pápulas eritematosas e vesiculosas são substituídas gradualmente por liquenificação (espessamento, escurecimento e acentuação dos sulcos da pele). É importante salientar que 60% dos pacientes apresentam melhora efetiva ou desaparecimento total das lesões nesta fase.



6.3. Fase adulta

Na fase adulta da DA, a liquenificação é o achado mais importante, localizada principalmente nas regiões flexurais dos braços e pernas, pescoço e nas mãos. Casos de eritoderma ou lesões generalizadas não são raros nesta fase. Geralmente os indivíduos que na infância apresentaram formas graves da doença são candidatos naturais à manutenção da doença na idade adulta. Estes pacientes que permanecem com DA na vida adulta são na maioria aqueles que apresentaram na infância quadros de alterações psicológicas importantes. Este aspecto é importante, pois chama à atenção para a necessidade de maior controle do quadro emocional das crianças atópicas.



6.4. Quadros dermatológicos associados à DA

- **Xerose (Pele seca):** é a manifestação mais encontrada nos pacientes com DA. Pode sinalizar sub-inflamação da pele sem, no entanto, apresentar as características típicas do eczema. A pele seca é decorrente de defeitos da barreira cutânea e acarreta aumento da perda de água trans-epidérmica e aumento da permeabilidade cutânea a fatores irritativos e alérgicos.
- **Pitiríase alba:** diagnosticada em 40 a 60% dos atópicos, com incidência maior entre os seis e doze anos de idade. Apresenta-se como lesões hipocrômicas com descamação fina, que muitas vezes pioram no verão, após exposição solar intensa. Nessas lesões deve-se sempre fazer o diagnóstico diferencial com pitiríase versicolor (causada pelo fungo do gênero *Malassezia*) por exame micológico direto.
- **Eczemas inespecíficos de pés e mãos:** nestes casos são incluídas as polpites atópicas e a dermatite plantar juvenil, que são formas menores e localizadas da DA. Apresentam-se como lesões descamativas finas com eventual fissuração poupando as áreas de pressão dos pés. Nos pés, meias sintéticas e sapatos fechados podem agravar o quadro. O diagnóstico diferencial deve ser feito com dermatofitoses e dermatite de contato.
- **Hiperlinearidade palmo-plantar:** ocorre em até 88% dos atópicos. Apresenta-se clinicamente como uma acentuação das linhas palmares e plantares associada a xerodermia.
- **Ceratose pilar:** pápulas hiperkeratóticas foliculares assintomáticas que ocorrem principalmente na face extensora dos membros superiores. As crianças pequenas podem apresentar lesões também na face. Pacientes não atópicos também podem ter estas lesões.
- **Eczema palpebral:** lesões eritematosas, descamativas e infiltradas nas pálpebras. É muito comum na adolescência, incidindo em 21% dos pacientes. É uma manifestação de DA e também muitas vezes manifestação de eczema de contato crônico.
- **Escurecimento peri-orbital:** ocorre em até 85% dos pacientes com atopia, e associado à palidez facial constitui a face atópica. É decorrente da inflamação crônica nesta área e desencadeada pelo coçar constante.
- **Eczema de mamilos:** é uma manifestação comum em meninas na puberdade e ocorre secundariamente

ao componente mecânico pelo atrito com as roupas, geralmente bilateral. Esta manifestação favorece o diagnóstico de atopia cutânea.

- **Fissuras ou rágadas:** ocorrem devido à xerodermia e a microtraumas. Muito comum na região infranasal, retro-auricular e infra-auricular.
- **Queilites:** inicia com lábios secos no inverno que ao serem umedecidos constantemente com a saliva vão formando fissuras, queilite angular e eczema perioral. A cronicidade deste quadro leva à formação de pregas labiais que podem persistir na vida adulta.

- **Palidez facial:** ocorre em 50 a 60% dos indivíduos, iniciando cedo na infância e é decorrente de vasoconstrição cutânea.

7. Diagnóstico.

O diagnóstico dos quadros clássicos de DA, baseado na história do paciente e nas manifestações clínicas, requer o estabelecimento de normas diagnósticas devido às suas múltiplas apresentações.

Os critérios clínicos de Hanifin e Hajka foram introduzidos em 1980 e ainda hoje são usados para o diagnóstico da DA em estudos clínicos¹.

Critérios diagnósticos de Hanifin & Rajka	
Critérios maiores (3 ou mais):	
Prurido	
Morfologia e distribuição típica das lesões (envolvimento facial e extensor nas crianças e liquenificação e linearidade nos adultos)	
História pessoal ou familiar de atopia	
Dermatite crônica e recidivante	
Critérios menores (3 ou mais)	
Xerose	Hiperlinearidade palmar
Início precoce da doença	Tendência a infecções cutâneas
Queratose pilar	Prega infra-orbital de Dennie-Morgan
Tendência à dermatite inespecífica de mãos e pés	Pitíriase alba
Dermografismo branco	Palidez ou eritema facial
Queilite	Eczema de mamilo
Pregas anteriores do pescoço	Acentuação perifolicular
Escurecimento periorbital	Alopécia areata
Sinal de Hertogue (rarefação das sombrancelhas)	Hiperreatividade cutânea (Tipo I)
Elevação da IgE sérica	Enxaqueca (?)
Conjuntivites recorrentes	Intolerância alimentar
Curso influenciado por fatores emocionais	Catarata
Curso influenciado por fatores ambientais	Ceratocone
Prurido quando sua	Urticária colinérgica
Alergia ao níquel	

Williams et al validaram um conjunto de critérios para a utilização na prática diária. Nesta forma de classificação o paciente deve apresentar **prurido**, junto com três ou mais dos seguintes achados:

- história de dermatite flexural;
- história de alergia respiratória no paciente ou parente de primeiro grau;
- pele seca;
- lesões eczematosas ocorrendo antes dos dois anos de idade;
- eczema presente⁶⁹⁻⁷².

7.1. Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais da DA encontram-se no quadro 4, sendo importantes algumas considerações sobre os mais frequentes:

- Dermatite seborréica: acomete lactentes e adultos, pode apresentar distribuição diferente da DA por acometer região de fraldas e maciço frontal. Pode se instalar muito precocemente nos primeiros meses de vida, acometer couro cabeludo, face e pode se estender até o abdômen. Trata-se de quadro pouco pruriginoso, portanto não há incômodo do paciente pelas lesões.
- Eczema numular: pode estar associado a quadros de DA e se caracteriza por áreas circulares de 1 a 5 cm de diâmetro presentes em membros e não raras vezes associadas a processos infecciosos ocasionados por *Staphylococcus aureus* e pele ressecada

- Dermatite de contato alérgica ou dermatite de contato irritativa: quer ocasionada por irritantes primários como sabonetes ou detergentes ou por sensibilização mediada por linfócitos T como no caso do níquel presente em bijuterias. A dermatite de contato pode cursar com lesões idênticas às da DA, entretanto sua distribuição relaciona-se mais ao agente causador, destacando-se as mãos nos quadros irritativos. A anamnese acurada ajudará a descobrir possíveis agentes causais e nos casos de dermatite de contato alérgica, a realização do teste de contato (*patch teste*) pode ser útil no esclarecimento do alérgeno envolvido.

7.2. Critérios de gravidade

Existem inúmeras maneiras de se medir a gravidade e a extensão da DA. Os índices EASI (*eczema area and severity index*) e SCORAD (*scoring index of atopic dermatitis*) são os mais empregados. O SCORAD, além de incluir a extensão e a gravidade das lesões cutâneas, quantifica o prurido e a perda de sono. Os escores de gravidade são muito utilizados em ensaios clínicos^{74,75}.

8. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial fornece subsídios à identificação dos agentes provocadores de DA essencial na elaboração de plano de tratamento e orientação do paciente na prevenção ao contato com alérgenos e outros fatores desencadeantes. Entre elas, destacam-se:

8.1. Contagem de eosinófilos no sangue periférico e determinações dos níveis séricos de IgE total.

A presença de eosinofilia e de níveis elevados de IgE sérica comumente são vistos em pacientes com DA. Entretanto, cerca de 20% dos pacientes com DA não apresentam alterações nos níveis de IgE⁷⁶ e elevação do nú-

mero de eosinófilos e de IgE sérica podem estar presentes em outras situações clínicas, tais como: parasitoses, reações a drogas e doenças infecciosas, caracterizando-se assim, como um dado laboratorial sem especificidade para DA.

Quadro 4. Diagnóstico diferencial da dermatite atópica⁷³

Imunodeficiências	Doenças neoplásicas
Síndrome de Wiskot-Aldrich	Linfoma cutâneos de células T
Síndrome de Hiper-IgE	Histiocitose de Células de Langerhans
Síndrome de Di George	Síndrome de Sezary
Imunodeficiência combinada grave	
Doenças metabólicas	Outras dermatoses inflamatórias
Fenilcetonúria	Dermatite seborréica
Tirosinemia	Dermatite de contato
Deficiências de ácidos graxos essenciais	Psoríase
Deficiências decarboxilases	Doenças infecciosas
Acrodermatite enteropática	Foliculites por estafilococo
Genodermatoses	Herpes simples
Ictioses	Escabiose

8.2. Testes cutâneos de leitura imediata

O teste de puntura (*prick test*) a vários aeroalérgenos e a alérgenos alimentares tem sido bastante utilizado para determinar o envolvimento destes agentes no desencadeamento do sintoma, devendo por suas características ser avaliado com precaução. A positividade a um aeroalérgeno ou a um alérgeno alimentar pode não apresentar relevância clínica, principalmente se o paciente apresenta níveis altos de IgE, já que nestes casos podem ocorrer reações de modo não específico. Independente deste fato, Sampson e Albergo ressaltam que o teste cutâneo de leitura imediata positivo a um alimento indica apenas sensibilização ao mesmo e não necessariamente a sua participação na doença em questão, pois apresenta valor preditivo positivo de apenas 50%, devendo por isso ser confirmado pelo teste de provocação oral⁷⁷. Em contrapartida se o teste for negativo ele terá valor preditivo negativo de 90% e afasta a sua participação na gênese e/ou agravamento da DA. Entre os aeroalérgenos mais envolvidos estão os ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* e *Blomia kulagini*. Entre os alérgenos alimentares merecem destaque o leite de vaca, a clara de ovo, o amendoim e a soja. Dependendo das condições da pele ou uso crônico de anti-histamínicos, o teste cutâneo de leitura imediata não pode ser realizado, necessitando assim, da realização de outros testes para avaliação da presença de IgE específica no soro, tais como o RAST (*radioallergosorbent test*).

8.3. Determinação dos níveis de anticorpos IgE específicos em sangue periférico

A IgE específica pode ser determinada por testes *in vitro* (RAST). Este método de pesquisa está indicado em pacientes com DA cuja área de pele envolvida seja extensa e grave. Embora tenham menor valor preditivo para a maioria dos alérgenos do que os testes epicutâneos, observa-se relação entre dados clínicos e níveis séricos de IgE específica para determinados alérgenos alimentares⁷⁸. Esta observação envolve alérgenos de leite de vaca, de ovos, de amendoim e de peixe⁷⁸. Sampson estabeleceu níveis de corte para níveis de IgEs específicas, acima dos quais a probabilidade do paciente apresentar reações ao desencadeamen-

to oral seja de 95%. Estes valores de IgEs específicas para leite de vaca, clara de ovo, amendoim e peixe foram respectivamente de: 15KUA/L, 7KUA/L, 14KUA/L e 20 KUA/L⁷⁹. É importante avaliarmos a necessidade da padronização semelhante em nosso meio, já que as sensibilizações antigênicas devem ser diversas pelas diferenças culturais e de hábitos alimentares, entre as populações. Os pacientes com níveis iguais ou maiores que os citados não necessitam ser submetidos a provocações orais específicas. Por outro lado, se os níveis de IgE específica para leite estiverem entre 0,35 e 15 KUA/L, o médico deve realizar alguma forma de provocação com leite para definir se a criança é realmente reativa ao alérgeno.

8.4. Teste de contato para atopia

Os testes de contato para atopia (APT- *atopic patch tests*) são considerados procedimentos novos para a identificação de alérgenos provocadores de lesões eczematosas, em pacientes com DA. Em contraste com o teste de leitura imediata, o APT permite detectar sensibilização relevante na ausência de IgE específica⁸⁰. A resposta positiva ao APT pode representar a expressão de reação imunológica mediada por linfócitos T ou uma reação de fase tardia mediada por IgE⁸¹. Podem ser utilizados alérgenos de ácaros, de animais, de fungos, de polens, e de alimentos⁸².

O APT envolve a aplicação epicutânea de alérgenos de proteína intactas, com o uso de dispositivos próprios. É necessário que haja padronização quanto à técnica de realização assim como ao tempo de oclusão.

Para pesquisa do envolvimento de ácaros, o material para o APT é composto de uma mistura em partes iguais de *D. pteronyssinus* e de *D. farinae* (corpo total), 20 a 30% em vaselina. Com o uso de Finn chambers, a aplicação é feita no dorso (pele sã), permanecendo no local por 48 horas. A leitura é feita 48, 72 e até 96 horas após a oclusão. O controle com vaselina é também removido e lido concomitantemente⁸³.

O APT com aeroalérgenos está melhor padronizado ao contrário deste teste para alimentos, onde ainda existem várias dúvidas quanto ao tipo de alérgeno utilizado e quantidade do mesmo^{84,85}. Em relação aos alérgenos alimentares, na literatura são empregados desde proteínas isoladas

de alérgenos alimentares até alimento *in natura* em quantidades variáveis, o que torna bastante difícil um consenso sobre a melhor padronização para o desenvolvimento deste teste com alimentos.

O APT é recurso utilizado no diagnóstico das alergias alimentares em crianças com DA. Giusti *et al* demonstraram que os APTs são suficientemente reprodutíveis para serem empregados como procedimentos diagnósticos na DA⁸⁶. Roehr *et al* mostraram que a combinação de APT positivo com níveis de IgE específica para leite de vaca superiores a 0,35 kU/L ou de clara de ovo iguais ou superiores a 17,5 kU/L dispensam a provocação oral com os referidos alimentos⁸⁷.

8.5. Provocação oral com alimentos (duplo-cego, placebo controlado)

A provocação alimentar (duplo-cego, placebo controlado) representa o padrão ouro no diagnóstico de alergia alimentar em crianças com DA⁸⁸. Depois de dieta com exclusão de alérgenos, os alimentos suspeitos ou placebo são administrados em doses crescentes. O período de observação de reações depende da história clínica, apontando para reações IgE mediadas ou não IgE mediadas, variando desde horas, até vários dias nos mecanismos que envolvem imunidade celular⁸⁹.

Há necessidade da padronização dos procedimentos utilizados nas provocações orais com alimentos, para que seja possível a comparação dos resultados entre diferentes centros e entre diferentes populações, em protocolos científicos. A Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica padronizou recentemente as provocações orais com alimentos, em pacientes que apresentam reações a alimentos do tipo imediatas⁹⁰.

As provocações com alérgenos alimentares têm dois objetivos principais:

1. Identificar os alérgenos causadores para que sejam evitados
2. Provar que os alimentos não são responsáveis pelos sintomas apresentados pelas crianças e que, portanto faz-se desnecessária sua restrição dietética.

Esforços para padronização de provocações orais com alimentos são altamente justificáveis para prevenir dietas não específicas que podem levar a prejuízos intensos no crescimento e no desenvolvimento das crianças.

A principal indicação de se realizar uma provocação oral é a suspeita dos pais ou do médico que os sintomas sejam relacionados à ingestão de determinado grupo de alimentos, o que pode ser comprovado pelo teste duplo cego controlado por placebo⁹¹.

Pacientes com história de reações imediatas graves e sistêmicas à ingestão de alimentos, não devem ser desencadeados por via oral⁹². Quando os níveis de IgE específica forem iguais ou superiores aos previamente definidos para determinados grupos de alimentos (valores preditivos positivos superiores a 95%), o diagnóstico pode ser inferido sem a necessidade do desencadeamento, preservando o paciente de reações indesejáveis⁹³.

9. Terapêutica

9.1. Tratamento básico

9.1.1. Hidratação

A hidratação consiste em medida básica no tratamento da DA. É fundamental lembrar que o atópico apresenta a barreira cutânea defeituosa e pele sensível a diversos estímulos. O papel da hidratação no atópico visa a umectação do estrato córneo e a estabilização da função da barreira epidérmica.

Os principais fatores agravantes para a xerose no atópico incluem: banhos quentes e prolongados, uso excessivo de sabonetes, banhos em piscina clorada, emolientes ina-

dequados, ar condicionado, poluição aérea, baixa umidade do ar, fricção, medicações (retinóides), estresse, produtos químicos e nutrição (dietas de exclusão).

Recomendam-se banhos rápidos e mornos, evitando o uso de sabões com fragrâncias e corantes. O uso de emolientes isentos de fragrâncias, preservativos e álcool é mandatório, pois são fundamentais para a restauração da barreira cutânea. A aplicação dos emolientes deve ser realizada logo após o banho, com a pele ainda úmida.

Os principais emolientes classificam-se em emulsões tradicionais e não tradicionais. Dentre as tradicionais, as preparações em água-óleo são muito úteis. Estas preparações evitam a perda transepitelial da água e ajudam na manutenção da umectação cutânea. Exemplos do primeiro grupo são os unguentos, que contém vaselina e lanolina. As preparações óleo-água podem também ser utilizadas, mas nem sempre são suficientes para hidratar a pele de forma adequada; são interessantes nos casos de estágios subagudos, onde a quantidade de água presente na formulação pode determinar efeito calmante para a pele⁹⁴.

As formulações sem os emulsificantes tradicionais representam novos produtos no mercado, são menos irritantes e melhor toleradas. Um dos exemplos desses componentes é o DMS (*derma-membrane structure*). O *cold cream* é outro exemplo de emulsificante não tradicional, que reúne propriedades de um creme hidrofóbico e hidrofílico, e que é amplamente utilizado como emoliente eficaz.

Novas substâncias, tais como ceramidas, NMF (*natural moisturizing factor*), vitamina E e outros anti-oxidantes estão sendo incorporados aos emolientes para aumentar sua eficácia. Na DA evita-se o uso de lactato de amônio e de uréia em altas concentrações, pois podem causar irritação da pele.

9.1.2. Controle da inflamação

O controle do processo inflamatório é um dos pilares no tratamento da DA e medicamentos como corticosteróides e os inibidores da calcineurina, ambos de uso tópico, têm papel importante no manejo da doença.

Corticosteróides tópicos: Os primeiros corticosteróides tópicos foram descritos na década de 50 e desde então têm sido amplamente utilizados no tratamento da DA (quadro 5). Atuam como importantes agentes antiinflamatórios, pois inibem a atividade das células dendríticas e dos linfócitos e impedem a síntese de ILs. Controlam os sintomas cardinais da DA como o prurido e lesões eczematosas, mas podem apresentar efeitos colaterais, especialmente locais. Para que se possa aproveitar ao máximo os benefícios da corticoterapia e minimizar os efeitos colaterais é importante ressaltar alguns aspectos:

- A prescrição de um corticosteróide tópico sempre deve ser feita:
 - Esclarecendo o local da aplicação, o número de vezes a ser utilizado (em geral uma a duas vezes ao dia, longe do período de hidratação);
 - Reforçando a duração do tratamento, que pode ser muito variada. Não há consenso sobre o tempo máximo permitido para utilização de corticosteróides tópicos sem que ocorram efeitos colaterais locais, entretanto já foram sugeridos com benefícios esquemas de manutenção, em dias alternados no cuidado da lesão e diminuição de efeitos adversos.
- Região genital é o local de maior absorção dos corticosteróides tópicos (200 vezes maior que o tronco e extremidades), mas face e regiões de dobras como axilas e virilha também apresentam elevadas taxas de absorção. Desta maneira, recomenda-se nestes locais a utilização de corticosteróides de baixa ou média potência.
- Conhecer a potência deste grupo de medicamentos é fundamental para o adequado manejo da droga (qua-

dro 5). Deve-se usar sempre a menor potência possível, o que não significa utilizar sempre corticosteróides de baixa potência. Nas lesões agudas ou crônicas moderadas ou graves, deve-se optar por uma terapêutica de moderada potência, pois os resultados serão mais rápidos encurtando-se o tempo de uso.

- Caso haja uso inadequado da medicação, podem surgir os seguintes efeitos colaterais: atrofia cutânea, estrias, alterações de pigmentação, fragilidade vascular, e erupção acneiforme. É importante ressaltar que alguns destes efeitos colaterais podem ser mais definitivos que a própria DA. Efeitos sistêmicos, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, são raramente descritos, mas podem estar presentes quando se utilizam corticosteróides tópicos em áreas extensas por períodos prolongados.

A grande indicação da corticoterapia tópica reside no controle das crises; há apenas um estudo bem documentado que avaliou a aplicação tópica de fluticasona, duas vezes por semana, em locais de lesão de DA previamente detectada, com diminuição do número de crises^{95,96}

Imunomoduladores tópicos (Inibidores da calcineurina).

Os inibidores da calcineurina são uma nova classe de medicamentos utilizados no controle da inflamação na DA. A calcineurina é uma proteína citoplasmática presente em diversas células incluindo linfócitos e células dendríticas e após sua ativação atua como um fator de transcrição de interleucinas inflamatórias tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α . Esta ativação é mecanismo cálcio-dependente que inclui ainda dois tipos de proteínas: a calmodulina e as imunofilinas. Estas últimas foram assim denominadas por atuarem como receptores de substâncias inibidoras da calcineurina. Inibir a calcineurina significa minimizar a ação do linfócito e, logicamente, este processo deve ser feito de maneira bastante controlada para garantir a melhora do quadro alérgico sem comprometer a função imunológica do organismo. Os fármacos que surgiram com capacidade de redução da ação da calcineurina agem inibindo diferentes imunofilinas.

Há dois inibidores de calcineurina disponíveis para uso tópico: o pimecrolimo e o tacrolimo. No Brasil, o pimecrolimo pode ser indicado a partir dos três meses de idade e

com única apresentação em concentração de 1%. O tacrolimo é indicado a partir dos dois anos de idade, sendo veiculadas apresentações contendo 0,03% (uso pediátrico) e 0,1% (uso em maiores de 15 anos) da droga. Ambos devem ser aplicados duas vezes ao dia sempre utilizando proteção solar. Há inúmeros estudos sobre a eficácia dos fármacos que reduzem os sinais de inflamação da lesão, com redução dos escores de gravidade e do tempo de aparecimento de novas lesões em adultos e crianças. Como não apresentam os mesmos efeitos colaterais que a corticoterapia tópica, podem ser utilizados com eficiência na face e outros locais com elevada absorção de corticosteróides (genitais e mucosas). O pimecrolimo está indicado para tratamento das lesões leves a moderadas, enquanto que o tacrolimo pode ser indicado também nas lesões graves. Nos Estados Unidos, são indicados nos pacientes que apresentam contra-indicações ao uso de corticosteróides tópicos ou efeitos colaterais com esta medicação. Devem ser aplicados ao primeiro sinal das lesões cutâneas e mantidos até no máximo uma semana após o desaparecimento das mesmas. Na ausência de melhora, deve-se reavaliar a indicação da corticoterapia e rever todos os passos do tratamento.

Os principais efeitos colaterais locais referidos são ardor e prurido que se reduzem após os primeiros dias de aplicação. Com relação ao aumento de processos infecciosos locais, estudos com os inibidores da calcineurina demonstraram redução de colonização bacteriana, e os relatos de incremento de processos infecciosos virais não se mostraram significativos. Com relação a efeitos colaterais sistêmicos como imunossupressão, estudos envolvendo resposta vacinal não demonstraram comprometimento desta em pacientes em uso destes imunomoduladores. Com relação à detecção destes fármacos na circulação sanguínea, há diversos estudos que avaliaram as concentrações plasmáticas e demonstraram níveis baixos ou indetectáveis de pimecrolimo e no caso do tacrolimo, mesmo quando os níveis séricos foram um pouco mais elevados, ocorreram em momentos isolados do tratamento e não se sustentaram. Pimecrolimo e tacrolimo são medicamentos eficazes e seguros no tratamento dos pacientes com DA; entretanto, é necessário observar a indicação adequada, cuidados na aplicação (uso de proteção solar) e tempo de tratamento⁹⁷⁻¹⁰³.

Quadro 5 - Potência dos corticosteróides tópicos

Grupo I (superpotentes)	Grupo II (potentes)
Dipropionato de betametasona p/c Propionato de clobetasol p/c Propionato de halobetasol p/c	Fluocinonida (0,05%) p/c Halcinonida (0,1%) c Furoato de Mometasona (0,1%) p
Grupo III (potentes)	Grupo IV (potência moderada)
Valerato de betametasona 0,01% Propionato de fluticasona 0,005% Fluorcotolona c 0,25% Acetonida de triancinolona 0,1% Acetonida de triancinolona 0,5% c	Acetonida de fluocinolona 0,2% c Actonida fluocinolona p 0,025% Halcinonida creme 0,025% Valerato de hidrocortisona 0,2% Furoato de mometasona (0,1%) Acetonida de triancinolona 0,1%
Grupo V (potência moderada)	Grupo VI (baixa potência)
Valerato de betametasoona 0,01% c Acetonida de fluocinolona 0,025% c Propionato de fluticasona 0,05% c Butirato de hidrocortisona 0,1% c	Desonida c 0,05% Acetonida de fluocinolona c 0,01% Prednicartrato 0,1% Acetonida de triancinolona 0,1%
Grupo VII (muito baixa potência)	
Dexametasona c 0,1% Hidrocortisona 0,5%, 1%, 2,5%	Metilprednisolona, 1% Preparações tópicas com prednisolona

*p=pomada, c=creme. *Sais diferentes podem conferir diferentes potências a corticosteróides iguais

8.1.3. Controle do prurido

O prurido é um dos sintomas clínicos cardinais na DA. Seu manejo adequado, no entanto, ainda não está bem estabelecido e há dificuldades em se avaliar clinicamente os resultados relacionados às terapêuticas anti-pruriginosas, especialmente os anti-histamínicos. Isto pode estar também relacionado às evidências de que outros mediadores inflamatórios estão envolvidos na gênese do prurido, destacando-se IL-4, IL-5, IL-6 e o fator de necrose tumoral.

Embora a utilização de anti-histamínicos seja freqüente nesta doença, os benefícios clínicos não foram adequadamente comprovados. Os resultados dos estudos clínicos envolvendo anti-histamínicos mostram-se conflitantes. Os anti-histamínicos de primeira geração, por causarem sedação, podem apresentar algum benefício no controle da DA ao facilitar o sono do paciente e minimizar os episódios de coçadura à noite. Entretanto, seu uso pode ser limitado pela presença de sonolência durante o dia, dificultando o aprendizado escolar ou prejudicando a qualidade do trabalho em pacientes mais velhos. É importante saber que os anti-histamínicos de primeira geração apresentam maiores efeitos anti-colinérgicos e podem interagir com outros medicamentos. Quanto aos anti-histamínicos de segunda geração, seus efeitos sedativos são bem mais reduzidos e podem ser recomendados a escolares e adolescentes. Há estudos avaliando a eficácia no controle do prurido utilizando-se doses mais elevadas de anti-histamínicos, mas é sempre importante lembrar que se tratam de medicamentos que apresentam metabolização hepática que, em doses não recomendadas, podem facilitar acúmulo de metabólitos ativos e causar efeitos colaterais. Estudos foram feitos avaliando especificamente alguns anti-histamínicos em DA com destaque à hidroxizina, cetirizina, loratadina, entre outros, mas os resultados foram controversos. Há diversos esquemas posológicos possíveis com associação entre anti-histamínicos de primeira geração utilizando-se associação entre clássicos e não clássicos, mas algumas considerações devem ser feitas: não há estudos que avaliem a eficácia destas associações e, em alguns casos, anti-histamínicos de segunda geração são metabólitos de drogas de primeira geração, tornando-se inútil essa associação. Esta classe de medicamentos está especialmente recomendada aos pacientes com DA que apresentem outras manifestações alérgicas como rinite, conjuntivite ou urticária^{104,105}

9.1.4. Eliminação dos Fatores Desencadeantes

A eliminação dos fatores desencadeantes detectados é fundamental ao manejo dos pacientes com DA e engloba uma série de ações:

- Controle de **agentes irritantes**: É necessário afastar fatores como vestimentas inadequadas que facilitem a sudorese, ou que contenham produtos irritantes, como amaciantes ou tinturas. Sabonetes devem ser utilizados com moderação, devendo-se preferir os neutros e líquidos quando possível. Buchas e outros produtos que agriem a pele devem ser evitados
- Controle dos **agentes infecciosos**. Conforme já discutido, o estafilococo apresenta papel fundamental na perpetuação do processo inflamatório, e o controle da infecção auxilia no manejo das crises de agudização de DA. Para tratamento tópico recomenda-se a mupirocina e ácido fusídico, que podem reduzir a colonização bacteriana, mas há dúvidas quanto a eficácia na melhora da lesão. Uma outra preocupação será o uso indiscriminado e desenvolvimento de resistência bacteriana. A antibioticoterapia sistêmica contribui para a melhora clínica nos pacientes que apresentem sinais de infecção bacteriana ou piora do quadro não responsivo à terapêutica para controle da inflamação. Não há,

entretanto, evidências ou justificativas para o uso prolongado ou profilático de antibiótico sistêmico.

Outros agentes como fungos do gênero *Malassezia* podem ocasionar piora do processo inflamatório da DA, especialmente quando há comprometimento do couro cabeludo e presença de eczema na região cervical. A utilização de antifúngicos tópicos (xampus e cremes) pode auxiliar no controle do quadro, embora haja poucos estudos para confirmar tais evidências¹⁰⁶.

- Controle dos **aeroalérgenos**. A diminuição da população de ácaros pode contribuir para a melhora da exacerbação das lesões cutâneas, especialmente se forem adotadas medidas relacionadas ao ambiente domiciliar, com destaque ao quarto do paciente. A utilização de capas impermeáveis aos ácaros para travesseiro e colchão reduz o número de ácaros e seus alérgenos, principalmente em pacientes pediátricos, mas não há estudos que avaliem em longo prazo o impacto nas lesões. Com relação à imunoterapia alérgeno-específica, nos pacientes sensibilizados aos ácaros, é importante ressaltar que os estudos ainda são controversos com relação aos resultados obtidos no tratamento da DA. Há necessidade de mais estudos, mas observa-se que pacientes com DA associada a alergias respiratórias que tenham indicação à imunoterapia, podem apresentar melhora do quadro dermatológico⁵⁵.
- Controle dos **alérgenos alimentares**. Pacientes com DA que apresentam alergia alimentar devem ser orientados a retirar o(s) alimento (s) suspeito(s) da dieta. Entretanto, esta retirada passa por um processo de educação onde paciente e familiares são orientados sobre remoção do alérgeno nas suas mais diversas apresentações (leitura de rótulos, busca de alérgenos ocultos e instruções para orientação de cuidadores). Um outro aspecto a ser considerado, principalmente em pacientes pediátricos, consiste na escolha de um substituto nutricional adequado. Pacientes adequadamente orientados com relação à alergia alimentar apresentam melhora do quadro dermatológico, facilitando o controle¹⁰⁷.

9.1.5. Grupos de apoio

Os grupos de apoio são medidas de extrema valia, pois muitas vezes o doente de DA e seus familiares necessitam de abordagem multidisciplinar, que envolve não só o médico, mas também profissionais de outras áreas, especialmente os psicólogos, a equipe de enfermagem, e a oportunidade de dividir a complexidade de uma doença crônica com indivíduos e seus familiares com experiência similar¹⁰⁸.

9.2. Tratamento avançado

9.2.1. Imunossupressão sistêmica

A imunossupressão sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave não responsiva ao tratamento habitual. Na faixa etária pediátrica com tendência evolutiva de melhora, é importante avaliar riscos e benefícios desses medicamentos, que por vezes podem apresentar efeitos colaterais irreversíveis.

Dentre os imunossupressores, a **ciclosporina** é um dos mais avaliados em diferentes estudos controlados envolvendo adultos e crianças em cursos curtos intermitentes ou contínuos. Atualmente as doses estão bem estabelecidas, variando entre 3 e 5 mg/kg/dia em cursos de até doze semanas, que podem ser repetidos com intervalos de sete dias. Deve-se monitorar, periodicamente, a função renal dos pacientes e os níveis séricos de ciclosporina.

Recentemente têm surgido protocolos avaliando a **azatioprina** no controle da DA em doses de 2,5mg/kg/dia; o exato mecanismo de ação da droga na DA, ainda não está definido, mas estima-se que atue diminuindo a resposta

imune mediada por células. Embora os resultados tenham sido promissores, é necessário monitorar os efeitos adversos, que podem inclusive estar relacionados a defeitos enzimáticos de metabolização da azatioprina.

A **corticoterapia sistêmica** é um recurso de exceção utilizado no tratamento de pacientes com DA refratária. Não há estudos que avaliem o impacto deste tratamento na melhora da DA a longo prazo. Há apenas dois estudos que mostram benefícios em se utilizar metilprednisolona ou beclometasona na DA, mas observou-se retardo de crescimento em crianças e linfopenia. Até o momento, os cursos de corticosteróides sistêmicos devem ser utilizados com extrema cautela, tanto em pacientes pediátricos, quanto em adultos.

Outros medicamentos como micofenolato mofetil e interferon-gama têm sido utilizados em ensaios envolvendo pequeno número de pacientes com melhora em alguns casos¹⁰⁹

9.2.2. Fototerapia

A fototerapia em pacientes com DA tem sido empregada em casos especiais com baixa resposta à terapêutica habitual. Há evidências de melhora dos pacientes com aplicações de diversos esquemas (banda larga de UVA, UVB, banda estreita de UVB, UVA associado a psoralêncos-PUVA). Entretanto, ainda se trata de terapêutica de segunda ou terceira linha, de caráter adjuvante, especialmente em pacientes pediátricos. Como efeitos colaterais apresentam ardor e queimação, e a preocupação com possíveis efeitos na carcinogênese futura limitam seu uso¹⁰⁹.

9.2.3. Hospitalização

A internação hospitalar dos casos de DA grave e refratária mostram excelentes resultados, mesmo sem o emprego de medicamentos altamente potentes. Cuidados gerais básicos da pele, orientação psicológica e retirada do doente da sua dinâmica familiar conturbada podem ser suficientes para controlar as crises.

Referências

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1980; 92:44-7.
- Rajka G. *Essential Aspects of Atopic Dermatitis*. Springer-Verlag, 1989.
- Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. *Handbook of Atopic Eczema*. Springer-Verlag, 1991
- Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131:383-96.
- Rhodes H, Sporik R, Thomas P, Holgate S, Cogswell J. Early life risk factors for adult asthma a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:720-5.
- Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55:240-5.
- Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:522-9.
- Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-38.
- Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK, Solé D. Prevalence of atopic eczema and associated symptoms in school children. *J Pediatr* (Rio J). 2004; 80: 60-4.
- 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.
- Wandalsen GF, Camelo-Nunes ICC, Naspitz CK, Solé D. Fatores de risco para eczema atópico em escolares. *Rev Inst Matern Infant Pernamb* 2005; 5: 19-25.
- Bousquet J, Dutau G, Grimfeld A, de Prost Y. From Atopic Dermatitis to Asthma Expansion. *Scientifique Française*, Paris, 2002.
- Wuthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464-70.
- Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *Br Med J* 1994;308:1132-5.
- Spergell JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 118-27.
- Illi, S. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- Ben-Gashir MA. Predictors of atopic dermatitis severity over time *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 349-56.
- Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005; 83:682-92. Epub 2005 May 18.
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wuthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-9.
- Madison K. Barrier function of the skin: "La Raison d'Etre" of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003;121:231-41.
- Proksch E, Jensen J-M, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Derm* 2003;21:134-4.
- Pastore S, Mascia F, Giustizieri ML, Giannetti A, Girolomoni G. Pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp* 2000;48:497-504.
- Proksch E, Jensen J-M, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology* 2003; 21:134-44.
- Ohnishi Y, Okini N, Ito M. Ceramidase activity in bacterial skin flora as possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6:101-4.
- Fartasch M. Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc Res Tech* 1997; 38:361-72.
- Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:367S-72S.
- Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21:134-44.
- Leung DYM, Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S805-12.
- Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Sasaki H et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:535-41.
- Trautmann A, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Role of dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Apoptosis* 2000;5:425-9.
- Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, Altnauer F, Simon HU, Graeve T et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25-35.
- Trautmann A, Altnauer F, Akdis M, Simon HU, Disch R, Brocker EB et al. The differential fate of cadherins during T-cell induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:927-34.
- Trautmann A, Akdis M, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA. New insights into the role of T cells in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Trends Immunol* 2001;22:530-2.
- Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59: 561-70.
- Elsner J, Kapp A. Regulation and modulation of eosinophil effector functions. *Allergy* 1999;54:15-26.
- Novak N, Bieber T, Leung DYM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S128-39.
- Wedi B, Raap U, Lewrick H, Kapp A. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:536-43.
- Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:641-54.
- Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Herz U, Bergmann RL, Wahn U et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*: derived superantigens SEA and SEB

- in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:119-240.
40. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Ikeda N et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:441-6.
 41. Novak N, Bieber T, Leung D. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:S128-39.
 42. Gupta AK; Barta R; Bluhm R; Boekhout T; Dawson TL. Skin diseases associated with *malassezia* species. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:785-798.
 43. Kang K; Poster A; Newdorost ST; Stevens SR; Cooper K. Atopic Dermatitis. In: Bologna, JL; Jorizzo, J; Rapini, RP (eds). *Dermatology*, Mosby, 2003, pg 199-214.
 44. Aspres N; Anderson C. Malassezia yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2004;45:199-207.
 45. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8.
 46. Ellman LK, Chatchatee P, Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity in two groups of children and young adults with atopic dermatitis evaluated a decade apart. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:295-8.
 47. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003; 21:183-928.
 48. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis. Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 114-122.
 49. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 860-876.
 50. Friedmann PS. The role of dust mite antigen sensitization and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:869-72.
 51. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The "atopy patch test" in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:379-83.
 52. Wistokat-Wulfing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T-lymphocyte mediated allergen specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:513-21.
 53. Scalabrin DMF, Bavbek S, Perzanowski MS, Wilson BB, Platts-Mills TA, Wheatley LM. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 1273-1279.
 54. Ring J, Darsow U. Role of aeroallergens in atopic eczema: proof of concept with the atopy patch test. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S49-52.
 55. Endo K, Fukuzumi T, Adachi J, Kojima M, Aoki T, Yoshida M et al. Effect of vacuum cleaning of room floors and bed clothes of patients on house dust mites counts and clinical scores of atopic dermatitis. A double blind control trial. *Arerugi* 1997;46: 1013-1024.
 56. Colloff MJ, Lever RS, McSharry C, Kojima M, Aoki T, Yoshida M, et al. A controlled trial of house dust mite eradication using natamycin in homes of patients with atopic dermatitis: effect on clinical status and mite populations. *Br J Dermatol* 1989; 121:199-208.
 57. Tan BB, Weald Dawn Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
 58. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143: 379-384.
 59. Holm L, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, et al. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis – a placebo-controlled trial of 12 months duration. *Allergy* 2001; 56: 152-158.
 60. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Dornhof S, Brunner E et al. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;145: 70-74.
 61. Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Seubert A, Dornhof S, Brunner E, et al. Effect of mattress encasing on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110: 500-506.
 62. Valenta R, Seiberler S, Natter S, Mahler V, Mossabeb R, Ring J et al. Autoallergy: a pathogenic factor in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:432-7.
 63. Valenta R, Natter S, Seiberler S, Wichlas S, Maurer D, Hess M et al. Molecular characterization of an autoallergen, hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1998;111:1178-83.
 64. Mossabeb R, Seiberler S, Mittermann I, Reininger R, Spitzauer S, Natter S, et al. Characterization of a novel isoform of alpha-nascent polypeptide-associated complex as IgE defined autoantigen. *J Invest Dermatol* 2002;119:820-9.
 65. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 860-76.
 66. Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:207-11.
 67. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Never growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:71-9.
 68. Jarvikallio A, Harvima IT, Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and bumular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003;295:2-7.
 69. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; 131: 406-16.
 70. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131:397-405.
 71. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131:383-96.
 72. Ring, Przybilla B, Ruzicka T. *Handbook of Atopic Eczema*. Second edition, Springer, Germany, 2005.
 73. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2314-24.
 74. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol* 1993;186:23-31.
 75. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis *Exp Dermatol* 2001; 10:11-8.
 76. Flohr C, Johansson SGO, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:150-8.
 77. Sampson HA, Albergro R. Comparison of results of skin tests, RAST and double-blind, placebo-controlled food challenges with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.
 78. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:444-451.
 79. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891-6.
 80. Kerschelhoer K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Cur Allergy Asthma Rep* 2004; 4:285-9.
 81. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: S99-S108.
 82. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
 83. Beltani VS. The role of house dust mites and other aeroallergens in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:177-182.
 84. Vicenzi C, Revisi P, Guerra L. Patch testing with whole dust mite bodies in atopic dermatitis. *Am J Contact Dermatol* 1994; 5: 213-215.
 85. Seidenari S, Giusti F, Pellacani G, Bertoni L. Frequency and intensity of responses to mite patch tests are lower in nonatopic subjects with respect to patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003;58:426-9.
 86. Giusti F. Reproducibility of atopy patch tests with Dermatophagoides: a study on 85 patients with atopic dermatitis. *Contact Dermatol* 2004; 50:18-21.
 87. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:548-53.

88. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Te-tau D et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:817-24.
89. Niggemann B. Role of oral food challenges in the diagnostic work-up of food allergy in atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy* 2004; 59:S32-4.
90. Jensen CB, Weber BKB, Bengtsson U. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59:690-703.
91. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 11-13.
92. Bahna SL. Blind food challenge testing with wide-open eyes. *Ann Allergy* 1994; 72: 235-238.
93. May CD. Are confusion and controversy about food hypersensitivity really necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 329-333.
94. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T. *Handbook of Atopic Eczema*. Second edition, Springer, Germany, 2005
95. Boguniewicz M. Topical treatment of atopic dermatitis *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 631– 644.
96. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1-15.
97. Toyoda M. Antipruritic mechanism of tacrolimus ointment for atopic dermatitis: consideration of dermatoneuronal factors. *Clin Dermatol* 2003; 57: 45-50.
98. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107:196-7.
99. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E, the Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, Efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:S28–S38.
100. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK506 ointment vs alclometasone dipropionate ointment in atopic dermatitis (face and neck). *Acta Dermatol (Kyoto)* 1997; 92:277-88.
101. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs*. 2002; 62:817-40.
102. Ormerod AD Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol* 2005; 153: 701-5.
103. Spergel JM, Leung DY. Safety of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: evaluation of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006; 6:270-4.
104. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DY. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:40-3. Epub 2006 Jun 6.
105. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *Med Clin North Am* 2006; 90:149-67.
106. Tan BB, Weald Dawn Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
107. Munoz-Furlong A. Daily coping strategies for patients and their families. *Pediatrics* 2003; 111:1654-61.
108. Takaoka R, Aoki V, Campos TCC. Support groups for patients with atopic dermatitis: a nine-year experience. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 33-8.
109. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:391-404.

Correspondência:

Dra. Ana Paula Beltran Moschione Castro
 R. Heitor Penteado, 477 - Sumarezinho
 05437-000 - São Paulo - SP
 Fone: 0XX-11-3672.2049
 E-mail: moschione@bol.com.br