



Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria

Updated practical guide on atopic dermatitis - Part I: etiopathogenesis, clinical features, and diagnosis. Joint position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics

**Adriana A. Antunes^{1,16}, Dirceu Solé^{2,18,19}, Vânia O. Carvalho^{3,17}, Ana E. Kiszewski Bau^{4,17},
Fábio C. Kuschnir^{5,16}, Márcia C. Mallozi^{6,18}, Jandrei R. Markus^{7,17}, Maria G. Nascimento e Silva^{8,16},
Mário C. Pires^{9,18}, Marice E. El Achkar Mello^{10,17}, Nelson A. Rosário Filho^{11,18,19},
Emanuel S. Cavalcanti Sarinho^{12,17,19}, Herberto J. Chong-Neto^{13,17,18},
Norma P. M. Rubini^{14,18}, Luciana R. Silva^{15,19}**

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica e recidivante que acomete principalmente pacientes da faixa etária pediátrica. A fisiopatologia inclui fatores genéticos, alterações na barreira cutânea e imunológicas. A prevalência da DA no Brasil, entre adolescentes, oscila entre 7,1% e 12,5%, com tendência à estabilização. O diagnóstico é clínico, e exames complementares auxiliam na determinação dos fatores desencadeantes. A identificação dos fatores irritantes e/ou desencadeantes envolvidos permite melhor controle das crises. Entre os fatores desencadeantes destacam-se os agentes infecciosos, alérgenos alimentares e aeroalérgenos. Tomando-se como ponto de partida o “Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurrent skin disease that mainly affects pediatric patients. The pathophysiology of AD includes genetic factors, skin barrier abnormalities, and immunological factors. The prevalence of AD in Brazil, among adolescents, ranges from 7.1% to 12.5%, with a trend towards stabilization. The diagnosis of AD is clinical, and complementary tests can help determine the triggering factors. Identification of the irritating and/or triggering factors involved allows better control of exacerbations. Among the triggering factors, infectious agents, food allergens, and aeroallergens stand out. Taking as a starting point the Practical Guide for the Management of Atopic Dermatitis – joint opinion of specialists in allergology of the

1. Professora Associada de Pediatria, Universidade de Pernambuco, PE.
2. Professor Titular de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo, SP.
3. Professora Associada de Pediatria, Universidade Federal do Paraná (UFPR), PR.
4. Professora Adjunta de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS.
5. Professor Adjunto de Pediatria, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ.
6. Professora Assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, SP.
7. Professor de Pediatria e Dermatologia, ITPAC Porto Nacional, TO.
8. Professora de Pediatria, Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, CE.
9. Doutor em Ciências da Saúde pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Especialista em Dermatologia, e Alergia e Imunologia Clínica.
10. Médica Especialista em Pediatria e Dermatologia, Universidade Federal de Santa Catarina, SC.
11. Professor Titular de Pediatria, UFPR, PR.
12. Professor Associado de Pediatria, Universidade Federal de Pernambuco, PE.
13. Professor Adjunto de Pediatria, UFPR, PR.
14. Professora Titular, Disciplina de Alergia e Imunologia, UNIRIO-EMC, RJ.
15. Professora Titular de Pediatria, Universidade Federal da Bahia, BA.
16. Departamento Científico de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).
17. Departamento Científico de Dermatologia, SBP.
18. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
19. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Submetido em: 10/01/2017, aceito em: 15/02/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):131-56.

alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria” publicado em 2006, foi realizada revisão e atualização dos conceitos apresentados por grupo de alergologistas, dermatologistas e pediatras especializados no tratamento de pacientes com DA. O objetivo desta revisão foi elaborar um documento prático e que auxilie na compreensão dos mecanismos envolvidos na DA, assim como dos possíveis fatores de risco associados a sua apresentação, bem como sobre a avaliação subsidiária disponível para a identificação dos fatores associados à DA.

Descritores: Dermatite atópica, fatores de risco, diagnóstico clínico, *Staphylococcus aureus*, IgE específica, teste cutâneo, alergia alimentar.

Brazilian Association of Allergy and Immunopathology and of the Brazilian Society of Pediatrics, published in 2006, the present paper describes the results of the review and update of different concepts related to AD, conducted by a group of allergists, dermatologists, and pediatricians specializing in the treatment of patients with AD. The objective of this review was to design a practical document that can help improve our understanding of the mechanisms involved in AD, possible risk factors associated with its presentation, as well as ancillary tests available to identify factors associated with AD.

Keywords: Atopic dermatitis, risk factors, clinical diagnosis, *Staphylococcus aureus*, specific IgE, skin test, food allergy.

Definições

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica de etiologia multifatorial que se manifesta clinicamente sob a forma de eczema. As pessoas afetadas apresentam, em geral, antecedente pessoal ou familiar de atopia¹⁻³. O eczema é caracterizado por eritema mal definido, edema e vesículas no estágio agudo e, no estágio crônico, por placa eritematosa bem definida, descamativa e com grau variável de liquenificação. O termo eczema atópico é aceito como sinônimo de DA³.

Os pacientes com DA compartilham as características de xerodermia (pele seca) e limiar diminuído para prurido. O eczema ocorre de maneira cíclica durante a infância, podendo prolongar-se até a fase adulta^{2,4,5}. Em alguns pacientes, o prurido é constante e incontrolável, sendo um dos fatores responsáveis pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares³.

Os indivíduos atópicos apresentam predisposição hereditária para desenvolver resposta de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos da classe IgE⁶. Neste contexto, a presença de eczemas em topografia característica, o prurido, a história pessoal ou familiar de asma, rinite alérgica e conjuntivite, e/ou DA e o caráter recidivante das lesões durante a infância são os critérios maiores para o diagnóstico de DA^{2,3}.

Epidemiologia

A prevalência da DA aumentou nas últimas três décadas. Embora possa se manifestar em qualquer período etário, 60% dos casos de DA ocorrem no

primeiro ano de vida^{8,9}. A DA assume forma leve em 80% das crianças acometidas¹⁰, e em 70% dos casos há melhora gradual até o final da infância^{11,12}.

No primeiro ano de vida, a prevalência de diagnóstico médico de DA, em países da Europa e América Central, foi avaliada como parte do *International Study of Wheezing in Infants (Estudio Internacional de Sibilancia en el Lactente, EISL)*⁶. Observou-se variação ampla das taxas encontradas: 10,6% (Valência, Espanha) a 28,2% (San Pedro Sula, Honduras). Os valores médios obtidos na América Central foram significativamente mais elevados quando comparados aos da Europa: 18,2% e 14,2%, respectivamente¹³. A história familiar de DA foi o principal fator associado à expressão da doença¹³.

Dados mundiais sobre a prevalência da DA foram obtidos pela primeira vez pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*⁹. Neste estudo foram avaliados escolares (6 e 7 anos de idade) e adolescentes (13 e 14 anos) de 153 centros localizados em 56 países⁹. A resposta afirmativa à questão sobre presença de lesões eczematosas, pruriginosas e que acometiam áreas específicas do corpo caracterizou o diagnóstico de eczema flexural, quesito com elevada especificidade para o diagnóstico de DA. Os resultados observados mostraram-se variáveis, oscilando entre 1,5% (Irã) e 20,9% (Suécia) para os escolares, e entre 1,3% (China) e 19,4% (Etiópia) para os adolescentes. Na América Latina e no Brasil, os valores foram intermediários. No Brasil, a prevalência média de eczema flexural foi 6,8% para os escolares, e 4,7% para os adolescentes. Em todas as localidades a prevalência de DA foi maior entre os escolares⁹.

Houve aumento da prevalência de eczema flexural na reavaliação nove anos após a fase 3 do ISAAC, em alguns centros nacionais, tanto para os escolares quanto para os adolescentes (Tabela 1)¹⁴, apesar de o relato de problemas cutâneos ter se mantido estável.

Em adultos, estudos recentes estimaram prevalência de DA ao redor de 10%¹⁵, e persistência da doença cujo início ocorreu na idade adulta, maior do que se supunha¹⁶.

Fatores de risco

Os fatores genéticos, apesar de muito importantes, não explicam as diferenças existentes na prevalência da DA em localidades distintas, nem o aumento da prevalência observado nas últimas décadas em

várias regiões do mundo. A interação entre fatores genéticos predisponentes à DA e fatores ambientais e/ou exacerbantes, tais como exposições maternas durante a gestação, irritantes de contato com a pele, clima, poluentes, fumaça de tabaco, água dura, vida urbana e rural e dieta têm sido apontados como potenciais determinantes desse aumento da prevalência¹⁷⁻¹⁹. Estudos longitudinais têm demonstrado que a persistência da DA na idade adulta está relacionada a: idade precoce de início dos sintomas, formas graves de apresentação, história familiar de DA e sensibilização alérgica precoce^{17,18}. Além desses, destacam-se: ter sibilos no último ano, ter rinite alérgica, e o menor grau de escolaridade materna como fatores de risco associados à presença de DA, sobretudo grave, em nosso meio¹⁸.

Tabela 1

Prevalência de respostas afirmativas e porcentagem de variação anual (% var/ano) das questões sobre sintomas cutâneos do questionário escrito do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* em adolescentes de centros nacionais que participaram da fase 3 (2003) e nove anos após

	Belém		Recife		Maceió		Aracaju	
	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012
	N = 1.773	N = 3.708	N = 2.865	N = 1.149	N = 2.745	N = 3.628	N = 3.041	N = 3.009
Lesão pele	11,8	12,5	10,1	8,4	7,5	8,9 ^a	11,2	7,1
% var/ano	0,10		-0,19		0,20		-0,51	
Eczema flexural	6,2	7,9 ^a	5,0	3,9	4,0	5,1 ^a	7,9	3,4
% var/ano	0,24		-0,12		0,16		-0,56	

	Belo Horizonte		São Paulo		Curitiba		Geral	
	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012
	N = 3.088	N = 2.642	N = 3.161	N = 2.433	N = 3.628	N = 3.530	N = 20.301	N = 20.099
Lesão pele	9,1	8,3	12,7 ^a	8,6	6,3	8,8 ^a	9,6	9,1
% var/ano	-0,09		-0,46		0,28		-0,06	
Eczema flexural	5,2	5,4	3,6	6,6 ^a	3,7	5,7 ^a	5,0	5,6 ^a
% var/ano	-0,46		0,28		-0,06		0,08	

Lesão pele = rash pruriginoso que aparece e desaparece nos últimos 12 meses, Eczema flexural = eczema atópico, pruriginoso que aparece e desaparece nos últimos 12 meses e que acomete locais característicos (dobras cutâneas entre outras), % var/ano = porcentagem de variação por ano.

^a Qui-quadrado – significativamente maior - p < 0,001.

Desse modo, é importante que os fatores de risco associados à expressão da DA sejam identificados para que intervenções futuras possam ser tomadas de modo adequado.

Fatores ambientais

Exposições maternas durante a gestação

Apesar de vários questionamentos, documentou-se relação direta entre estresse materno e o possível desenvolvimento e/ou evolução para DA na infância, possivelmente por interferência no desenvolvimento do sistema imunológico do feto²⁰. O mesmo foi observado com relação à exposição passiva ao fumo do tabaco²¹. Resultados controversos foram observados entre o consumo de antibióticos e de álcool e evolução para DA^{19,22}.

Irritantes e agentes que causam prurido

Alguns agentes ambientais, como sabões e detergentes, agredem a pele, interferem com a barreira cutânea e facilitam a interação entre irritantes e alérgenos e o sistema imunológico, promovendo inflamação. Destaca-se lauril sulfato de sódio e hidróxido de sódio²³.

Mudanças climáticas

Alguns estudos têm associado mudanças de prevalência de DA a alterações climáticas, entretanto, deve-se ter em mente que o clima de uma região envolve temperatura, umidade e precipitação, além de fatores relacionados como a exposição à radiação ultravioleta (UV)¹⁹.

Temperatura - Há relatos de melhora da DA com o aumento da temperatura, e cogita-se ser decorrente do menor uso de sistemas de aquecimento no interior do domicílio, ou pelo fato de os pacientes passarem mais tempo fora de casa, sendo mais expostos aos raios UV. Estudo nacional documentou menor controle da DA em localidades com maior temperatura²⁴. O calor aumenta a perspiração, que funciona como irritante, acentuando a inflamação na DA.

Os resultados díspares entre efeitos protetores da temperatura na população e efeitos danosos aos pacientes com DA necessitam de considerações. Pode ser que uma temperatura mais alta proteja direta ou indiretamente indivíduos não afetados de desenvolver DA, enquanto que temperaturas mais altas não são bem toleradas por pacientes com DA estabelecida¹⁹.

Umidade - Embora haja relato de que a umidade relativa baixa intradomiciliar seja associada a baixas taxas de DA, há resultados conflitantes, e mais estudos são necessários¹⁹.

Radiação ultravioleta - Estudos norte-americanos documentaram menor prevalência de DA em locais com alta exposição à radiação ultravioleta (UV)²⁵. Supõe-se que seja decorrente de ação imunossupressora local, ou pela maior transformação de vitamina D¹⁹.

Precipitação - Estudos norte-americano e europeu evidenciaram menor prevalência de DA em localidades com índice pluviométrico elevado. Os autores acreditam que tal efeito seja decorrente da menor exposição à radiação UV que ocorre nessas localidades, além de alteração na regulação da filagrina como resultado da persistência da inflamação cutânea^{19,25}.

Poluentes atmosféricos

Os poluentes atmosféricos ainda não foram identificados como fatores de risco para a DA. Admite-se que atuam diretamente na pele por ligar-se ao estrato córneo, sendo metabolizados ou mesmo penetrando a epiderme e ganhariam a circulação sistêmica via capilares dérmicos²⁶. De maneira geral, há associação entre exposição a poluentes externos e maior gravidade da DA. Viver em casas próximas a ruas de tráfego intenso associou-se à maior prevalência de DA e a formas mais graves^{27,28}.

Poluentes intradomiciliares

Vários poluentes intradomiciliares são apontados como possivelmente relacionados à expressão e/ou agravamento da DA: material de combustão (fogões, lareiras), material de construção, fontes biológicas e produtos de limpeza. Entretanto, os resultados são controversos, e mais estudos são necessários^{19,29}.

Exposição à fumaça de tabaco

Embora seja muito clara a ação do tabagismo sobre a asma, na DA essa ação é discutida. Revisão sistemática e metanálise de 86 estudos documentou que o tabagismo ativo e o passivo são associados a maior risco de DA, fato não observado com o tabagismo materno durante a gestação²¹.

Água dura

A exposição à água dura (concentração elevada de minerais: cálcio e magnésio) tem sido associada com piora da DA³⁰, mas não de modo unânime. Admite-se que isto ocorreria por irritação direta dos íons cálcio e magnésio e/ou necessidade de quantidades maiores de sabões para a limpeza da pele com uso dessa água¹⁹. Estudo inglês que promoveu a retirada desses íons da água não documentou mudanças na prevalência de DA³¹.

Dieta

Metanálise de estudos com dieta de restrição materna de alimentos “alergênicos” durante a gestação não documentou efeito protetor para a prole até os 18 meses de idade³². Entretanto, o consumo materno de peixe durante a gestação associou-se à redução na prevalência de DA no primeiro ano de vida, possivelmente pelo consumo de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3³³.

Em crianças e adolescentes o uso de dieta pobre em vegetais, frutas, peixes, e azeite tem sido associado a maior prevalência de AD e outras doenças alérgicas³⁴.

Aleitamento materno

Embora haja estudos longitudinais de aleitamento materno prolongado que mostram efeito protetor sobre o aparecimento de DA, sobretudo nos primeiros anos de vida³⁵, estudos posteriores não confirmaram tais observações³⁶. A relação entre aleitamento materno e introdução de alimentos sólidos precisa ser alvo de estudos no futuro.

Probióticos e prebióticos

O uso de probióticos tem sido estudado com a finalidade de proteção e terapêutica. Duas metanálises avaliaram estudos controlados por placebo e documentaram redução na prevalência de DA entre os tratados com probióticos^{19,37}, mas a sua ação no tratamento da DA ainda merece estudos³⁹. As evidências sobre o uso de prebióticos sobre o desenvolvimento de DA ainda são limitadas.

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 da vida 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 Th2³⁹; entretanto, recentemente têm-se mostrado que as diferentes manifestações clínicas de alergia apresentam uma progressão característica.

Tipicamente a criança desenvolve a DA nos primeiros meses de vida, que pode ser acompanhada pela sensibilização às proteínas do leite de vaca, ovo ou amendoim, eventualmente manifestando vômitos, diarreia ou anafilaxia relacionados à ingestão destes alimentos, por volta dos 6-12 meses de vida. Este quadro é sucedido pela sensibilização aos aeroalérgenos (ácaros domiciliares, epitélios animais), até que a criança manifeste episódios de sibilância de repetição antes dos dois anos de idade, em geral associados às infecções virais das vias aéreas superiores^{40,41}.

Estudos epidemiológicos demonstraram que estas doenças apresentam diferentes períodos de prevalência, e quando uma destas melhora, a outra começa a se manifestar³⁹. 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 diminuição significativa, chegando aos 5% na segunda década de vida. Em geral, a DA precede a asma e a rinite, e a prevalência de alergias respiratórias é muito maior entre os pacientes que apresentam ou apresentaram DA, chegando a 45%¹¹. Um outro aspecto a ser ressaltado é a maior frequência de asma e rinite conforme a gravidade da dermatose, atingindo 70% entre pacientes com DA grave⁴².

Todas estas evidências contribuem para que a DA se torne um fator de risco importante para a asma. Estudo de coorte que avaliou 1.314 crianças, desde o nascimento até completarem sete anos de idade, observou que 69% das 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 idade³⁹.

O prognóstico da asma é pior entre os pacientes com DA. Estudo longitudinal de 10 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 DA. O estabelecimento desta relação direta entre asma e DA suscita a possibilidade do desenvolvimento de estratégias de prevenção. Coorte australiana, recentemente publicada, demonstrou que a sensibilização aos aeroalérgenos e

aos alérgenos alimentares nos primeiros dois anos de vida estão associadas ao desenvolvimento das alergias respiratórias (asma e rinite alérgicas a partir da idade escolar)⁴³.

Genética

Muitos estudos realizados com famílias têm demonstrado que a DA é uma doença de caráter hereditário^{44,45}. Inicialmente foram apresentados cinco estudos de *linkage*, observando uma possível associação genética entre as inúmeras variáveis descritas⁴⁶. Foram realizados dois estudos sobre o genoma de crianças com DA: 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 16q. Um outro estudo sobre genoma da DA, realizado em adultos suecos, encontrou associação com o cromossoma 3p (24-22). Utilizando o escore de gravidade da DA, os pesquisadores observaram associação com as regiões: 3q14, 13q14, 15q14-15 e 17q21. O cromossoma 13q14 também tem sido associado à criança com DA, atopia e asma⁴⁷. 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.

Nos últimos anos, as novas tecnologias de sequenciamento genético foram utilizadas nas pesquisas envolvendo DA, incluindo duas análises de exoma, com o propósito de identificar variantes genéticas raras, sobretudo nos casos sem um padrão familiar conhecido⁴⁸. Entre os estudos descritos, 65 genes foram associados à DA, na sua grande maioria relacionados à mutação do gene da filagrina (FLG).

Os genes da via de sinalização do tipo Th2 representam a segunda associação mais documentada nos estudos independentes: interleucina (IL)-4, IL-13, IL-4RA, IL-13RA1, IL-13RA2 e STAT6, além do gene da linfopoetina tímica (TSLP), seus receptores IL-7R e TSLPR⁴⁹, e IL-31⁵⁰. Na categoria dos genes de barreira cutânea, foi observada uma associação com os genes LAMA3⁵¹, TMEM79, filagrina-2 (FLG2)⁵² e

LELP1⁵³. Recentemente, a via de sinalização da vitamina D tem sido estudada, e alguns polimorfismos no seu receptor e no CYD27A1 têm sido associados à gravidade da DA^{54,55}.

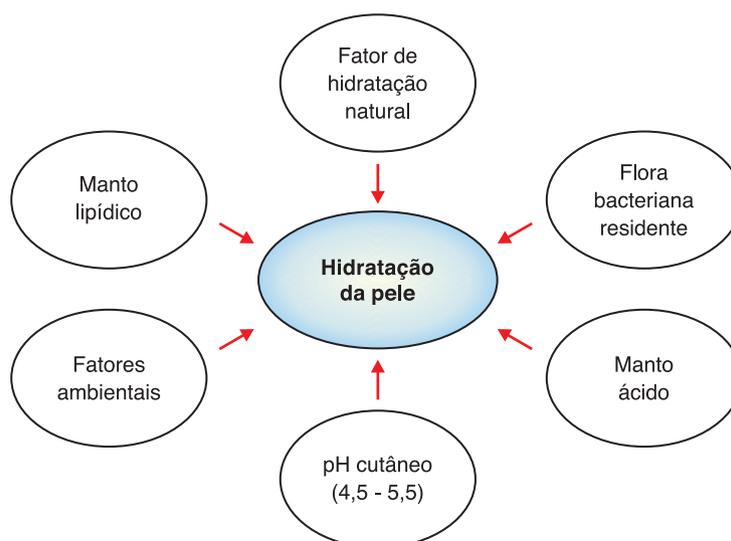
Etiopatogenia

Na etiopatogenia da DA, duas hipóteses vêm sendo discutidas sistematicamente. Na primeira, de fora para dentro (*outside-inside*), a DA seria produzida primariamente por uma disfunção de barreira, e na segunda, de dentro para fora (*inside-outside*), seria produzida primariamente por uma alteração imune que desencadearia uma resposta inflamatória a irritantes e alérgenos ambientais¹⁹. É provável que todos os pacientes apresentem uma combinação de desregulação imunológica e disfunção da barreira da pele e que ambas as hipóteses de fora para dentro e de dentro para fora sejam relevantes em diferentes subgrupos de pacientes^{19,56}.

Barreira cutânea e mecanismos alterados

A barreira cutânea é composta por um conjunto de sistemas que protegem a pele da penetração de substâncias químicas alergênicas e irritantes, assim como contra as infecções (bacterianas e virais). Os sistemas (Figura 1) estão intimamente relacionados e o desequilíbrio de um pode gerar a ruptura dos mecanismos de barreira cutânea, desencadeando o processo inflamatório. Estes sistemas são^{19,57,58}: a) barreira mecânica celular: composta por corneócitos; b) manto lipídico: lipídios produzidos pelos corpos lamelares da camada granulosa; c) manto ácido: pH ácido da superfície cutânea, entre 4,5 e 5,5, que dificulta a multiplicação de bactérias; e d) flora residente: flora bacteriana cutânea normal dificulta a colonização por bactérias patogênicas.

A barreira cutânea mecânica está localizada na camada superior da pele, o estrato córneo. A sua integridade é importante, pois além de evitar a penetração de alérgenos, evita a perda excessiva de água trans-epidérmica (*Transepidermal Water Loss* - TEWL). O estrato córneo é formado por corneócitos e lipídios¹⁹. O modelo referido por Michaels et al., em 1975, como “tijolo e argamassa” foi revisado e confirmado por Johnson et al., em 1997, e ainda hoje é um modelo adequado para a compreensão do arranjo celular e dos canais de permeabilidade cutânea^{1,58,59}. Neste modelo, os corneócitos representam os tijolos e os lipídios intercelulares representam a argamassa. O

**Figura 1**

As inter-relações e interdependências entre os fatores que influenciam na barreira cutânea e no controle da hidratação da pele

corneócito é um envelope cornificado, constituído por proteínas densamente reticuladas, tais como filagrina, loricrina e involucrina. Os lipídios intercelulares estão constituídos por ceramidas (40%), colesterol (25%), sulfato de colesterol (10%) e ácidos graxos livres (25%). Dos lipídios intercelulares, as ceramidas são as principais responsáveis pela retenção de água no espaço intercelular.

Na DA há redução do conteúdo de ceramidas no estrato córneo e as subfrações 1 e 3 das ceramidas estão reduzidas^{2,59}. Isto pode ser decorrente do aumento da atividade enzimática (esfingomielinidase) ou ser consequente à redução da produção de ceramidas pelos queratinócitos do estrato granuloso⁵⁷. A matriz lipídica (conhecida como manto lipídico) atua como principal via de penetração de substâncias através da pele, e é fundamental para a integridade da barreira cutânea. Por outro lado, a filagrina, uma proteína importante para a estrutura do envelope cornificado, é crucial para o alinhamento da queratina⁵⁸. Os metabólitos da filagrina fazem parte do Fator de Hidratação Natural (FHN), que é necessário para a hidratação do estrato córneo^{7,58}.

O FHN foi descrito pela primeira vez em 1959, e representa de 15 a 20% do peso do estrato córneo. É composto por diversas moléculas de baixo peso molecular, higroscópicas, orgânicas ou não, que interagem entre si e atraem água do ambiente para

o corneócito^{57,60}. Sua composição contém 40% de aminoácidos; ácido carboxílico da pirrolidona (PCA) 12%; lactato 12%, ureia 7%; amônia, ácido úrico, glucosamina, creatinina e citrato 1,5%; sódio 5%, potássio 4%, cálcio 1,5%; magnésio 1,5%; fosfato 0,5%; cloreto 6%; açúcar, ácidos orgânicos, peptídeos e outras substâncias 8,5%. Na pele, a degradação da filagrina gera aminoácidos higroscópicos, incluindo ácido urocânico (UCA) e ácido pirrolidona carboxílico (PCA). UCA e PCA são componentes do FHN que hidratam e ajudam a manter o pH ácido do estrato córneo.

A filagrina e seus produtos de degradação (PCA e UCA) são muito importantes na manutenção do FHN, sendo fundamental para a manutenção da integridade da barreira cutânea, e consequentemente da hidratação da pele^{57,58}. Nos últimos anos, estudos mostraram que as mutações com perda de função no gene da filagrina afetam 20% a 50% dos pacientes com DA, produzindo nestes pacientes redução importante dos seus metabólitos, como o PCA e a UCA^{19,58,59}. Por este motivo, pacientes com mutações no gene da filagrina apresentam risco maior para desenvolver DA, assim como maior gravidade. As alterações nos lipídios do estrato córneo são independentes das mutações do gene da filagrina e também se correlacionam com maior gravidade da doença⁵⁷.

O pH ácido da pele ajuda a reduzir a expressão de duas proteínas estafilocócicas de superfície: o fator de aglutinação B e a proteína de ligação à fibronectina (que se ligam no hospedeiro à citoqueratina e à fibronectina, respectivamente). Além disso, UCA e PCA podem inibir diretamente a proliferação de *S. aureus*⁶¹. A função da filagrina na prevenção de infecções da pele é dupla: como uma barreira física e de modulação da proliferação do *S. aureus*⁶¹.

O pH cutâneo ácido (4,5 a 5,5) propicia a manutenção da flora bacteriana residente normal, que é constituída por bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus* sp, *S. epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* sp). Associados, o pH ácido e a presença da flora residente dificultam a colonização por bactérias patogênicas, principalmente *S. aureus*. Enquanto aproximadamente 10% da população geral é colonizada pelo *S. aureus*, 90% dos pacientes com DA apresentam colonização por *S. aureus* em área lesional, e 55% a 75% em pele não afetada⁶². A pequena diversidade bacteriana da pele do indivíduo atópico contribui junto com outros fatores para a maior colonização por *S. aureus*⁶³. Entre os outros fatores estão a redução de peptídeos antimicrobianos (PAM), que ajudam na defesa do hospedeiro contra bactérias, fungos e vírus; a deficiência de defensas B e diminuição no recrutamento de neutrófilos. Além disso, as citocinas IL-4 e IL-13 podem inibir a produção de PAM e reduzir a imunidade inata anti-*S. aureus*⁶².

Revisão sistemática recente documentou abundância de *S. aureus* e *S. epidermidis* na pele de pacientes com DA, e diminuição de outros patógenos, incluindo *Propionibacterium*. Além disso, *Streptococcus*, *Acinetobacter* e *Malassezia* têm sido envolvidos no desequilíbrio da flora cutânea encontrada na DA^{3,64}. *Corynebacterium* é uma bactéria abundante na pele humana saudável e parece estar inversamente relacionada ao *S. aureus*³.

Há preocupação crescente com o aumento de *S. aureus* resistentes à meticilina em pacientes com DA, uma vez que estes são colonizados muito frequentemente pelo *S. aureus* em comparação à população geral^{61,64}.

A disfunção da barreira cutânea pode ser adquirida após exposição a irritantes e perturbações mecânicas, como ocorre após exposição a substâncias alcalinas (como por exemplo, sabonetes), cloro das piscinas, banho com água aquecida e fricção exagerada. Estes fatores podem desencadear a inflamação pela liberação de citocinas por meio dos queratinócitos danificados⁵⁷.

Alterações imunológicas

A partir da ruptura da barreira física, se inicia uma resposta imune inata rápida para evitar invasão e replicação microbiana⁶⁵. Os queratinócitos e as células apresentadoras de antígenos da pele expressam uma série de receptores imunes inatos, entre os quais os receptores *Toll like* (TLRs) são os mais conhecidos. A estimulação de TLRs por agentes microbianos ou lesões teciduais induz a liberação de peptídeos antimicrobianos, citocinas e quimiocinas que aumentam a força da junção intercelular com o intuito de limitar a penetração de alérgenos e micro-organismos.

Estudos têm demonstrado que os pacientes com DA têm a função dos TLR reduzida^{65,66}. Um desequilíbrio do sistema imune adaptativo mediado por várias células T desempenha papel fundamental na patogênese da DA. Clinicamente a pele não lesada de pacientes com DA, apesar de "aparência saudável", exibe infiltração de células T que produzem mediadores inflamatórios responsáveis pela diminuição da diferenciação epidérmica^{67,68}.

Tradicionalmente, a exposição prolongada a agentes patogênicos adapta as respostas imunes e impulsiona o desenvolvimento de um ambiente de citocinas *T helper* (Th) 2 especializado: IL-4, IL-13 e IL-31. Células dendríticas (DCs) e células de Langerhans (LCs) tornam-se ativadas pelo reconhecimento de antígenos derivados de agentes patogênicos e, por consequência, promovem a indução de resposta imune Th1, Th2, Th17 e Th22 em lesões agudas de DA⁶⁸.

O mecanismo de troca de classe (*switching*) de classe IgE também induz a maturação de DCs/LCs que expressam receptor de alta afinidade para IgE e sua capacidade de formar respostas imunes adaptativas e de induzir o recrutamento de células inflamatórias. As citocinas derivadas de vários subtipos de células T modificam gradualmente a doença, de fase não-lesional para fase crônica⁶⁵. A linfopoietina estromal tímica (TSLP) é um fator importante como indutor das propriedades de polarização Th2 impulsionadas por DCs na DA aguda⁶⁹. Ao início da doença aguda, as citocinas Th2 e Th22, tais como IL-4, IL-13 e IL-22, de modo sinérgico com a IL-17 de Th17, contribuem para a inibição da diferenciação epidérmica de produtos gênicos (tais como, filagrina [FLG], loricrina e corneodesmosina)⁷⁰.

O aumento abrupto de IL-31 induz prurido grave, para além dos seus efeitos inibitórios na diferenciação

epidérmica, seguido da ação de um arranhão por coçadura que agrava a deficiência da barreira⁷¹. A IL-22 também contribui para a hiperplasia epidérmica e impulsiona o aumento de alguns peptídeos antimicrobianos (AMPs), tais como S100 e proteínas de beta-defensina humana (hBD), juntamente com IL-17⁷².

Embora a DA seja conhecida como uma doença inflamatória da pele mediada por linfócitos Th2 e Th22, enquanto a psoríase é conhecida como mediada por células Th1 e Th17, pode haver outros subtipos de DA. De fato, a expressão de IL-17 foi relatada em modelos de eczema murinos. Análise transcriptômica comparativa de DA e psoríase revelou evidência de aumento da expressão de genes de IL-17 e de inflamação neutrofílica partilhada nestas duas doenças de pele⁷⁰.

Na fase crônica da DA, predomina a resposta de tipo Th1. As células Th1 polarizadas produzem IFN- γ , que confere proteção contra agentes patogênicos intracelulares ativando células fagocíticas. IL-12 e IFN- γ desempenham papéis centrais na diferenciação Th1 via STAT4 e STAT1, respectivamente. STAT4 e STAT1 ativados promovem a expressão de T-bet, um regulador da diferenciação de células Th1⁷³. O IFN- γ está envolvido na manutenção da função barreira da pele, induz a expressão regulada de hBD-2/3 e da quimiocina CCL20 em queratinócitos em cultura, sugerindo seu papel na maturação/diferenciação de queratinócitos e, portanto, na regulação da função barreira.

Foi demonstrada a redução do espessamento da camada dérmica na pele sensibilizada de ratos IFN- γ -/-, indicando que o IFN- γ pode estar envolvido na hipertrofia da pele na DA⁷⁴. Além disso, o IFN- γ aumenta a síntese de ceramida pela ativação da expressão da esfingomielina fosfodiesterase e da β -glucocerebrosidase e, conseqüentemente, reforça o envelope lipídico assim como suprime a TEWL⁷⁴. No entanto, a produção predominante e persistente de IFN- γ nas lesões cutâneas da DA resulta na função modificada dos queratinócitos. Na presença de IFN- γ , os queratinócitos tornam-se mais sensíveis aos sinais de ligação de CD40 ou fator de necrose tumoral (TNF), que por sua vez induz o processo inflamatório⁷⁵. A superprodução de IFN- γ também resulta em apoptose de queratinócitos pela indução da expressão de FasL, causando disfunção da barreira cutânea e formação de espongiose⁷⁵.

Fatores desencadeantes

Agentes infecciosos

Nos pacientes com DA as infecções representam a principal complicação, com frequência maior do que na população geral. Na pele do paciente com DA há suscetibilidade a infecções e também a colonizações por microrganismos que agravam a doença. Inúmeros fatores estão associados, entre eles as alterações do pH da pele, a deficiência de peptídeos antimicrobianos que normalmente são sintetizados na epiderme e são um componente do sistema imunológico inato necessário ao funcionamento rápido e efetivo da defesa do hospedeiro contra bactérias, fungos e vírus. Além disso, alguns agentes atuam como superantígenos desencadeando doença grave, causam falha terapêutica e promovem complicações.

Staphylococcus aureus

O *S. aureus* coloniza entre 5% e 30% da população geral e mais de 90% dos pacientes com DA, e podem exacerbar ou manter a doença. Além disso, tem sido isolado na pele não lesada, especialmente nas áreas intertriginosas e vestibulo nasal. Recentemente, demonstrou-se que entre 50% e 60% dos *S. aureus* que colonizam a pele do paciente com DA são produtores de toxinas, e o aumento da frequência de colonização está relacionado à gravidade da doença. Um estudo demonstrou que a presença de *S. aureus* ocorre em 70% das lesões ativas, mesmo sem infecção aparente, e na pele sem lesões 39% apresentavam a colonização⁷⁶. Sinais clínicos de aumento da exsudação, fissuras periauriculares, pústulas superficiais e crostas melicéricas (Figura 2), são indicadores clínicos de DA infectada^{77,78}.

O ato de coçar facilita a colonização bacteriana por provocar solução de continuidade na 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 *S. aureus* produzem hemolisinas (α -toxina e δ -toxinas), leucocidina panton-valentine, toxinas esfoliativas, enterotoxinas e superantígenos (toxina 1 da síndrome do choque tóxico e enterotoxina B estafilocócica) na superfície da pele, atuando na piora ou mesmo na manutenção da doença. Os superantígenos têm a capacidade de penetrar na pele, ligando-se a receptores do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC) e provocando a ativação policlonal de linfócitos T, com conseqüente



Figura 2

Paciente com dermatite atópica com exsudação e crostas melicéricas na face característica de infecção secundária

liberação de citocinas. Induzem a diferenciação dos linfócitos em Th2, aumentando a secreção da IL-31, que atua intensificando o prurido e controlando a expressão da filagrina⁷⁹. Atuam, também, diretamente nos queratinócitos, levando à indução da expressão de moléculas de adesão e liberação do TNF- α ^{78,80}.

Os *S. aureus* também atuam como superantígenos, 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 DA⁸¹.

Os *S. aureus* também aumentam os receptores β não funcionantes, induzem apoptose de células e podem inibir a ação dos corticosteroides⁸². Por esta razão, a colonização bacteriana e a liberação de enterotoxinas podem interferir na resposta de alguns pacientes com DA aos corticosteroides e contribuir para a falha terapêutica⁸³.

A redução da colonização por *S. aureus*, principalmente nas narinas e regiões flexurais, demonstrou benefícios em alguns pacientes, provavelmente relacionado à perda da ação do estafilococo como um superantígeno⁷⁸.

Fungos

Os fungos também atuam como fatores desencadeantes de DA, principalmente os do gênero *Malassezia*. Embora sua ação ainda não esteja bem esclarecida, há relatos de casos em que essa relação é evidente, sobretudo com formas de DA de difícil tratamento, principalmente na presença de lesões na face e região cervical, em que há maior concentração do fungo⁸⁴, e nos adolescentes, faixa etária em que inicia a secreção de ácidos graxos pela pele, o que propicia o desenvolvimento deste micro-organismo⁸⁵.

Estudos recentes tentam explicar essa relação com a *Malassezia* spp., e alguns demonstraram que este agente pode produzir proteínas que são imunogênicas, o que desencadeia a produção de IgE e podem, até mesmo, induzir a liberação de citocinas inflamatórias⁸⁶.

Os fungos do gênero *Malassezia* pertencem à microbiota habitual da pele, mas podem causar dermatoses como a pitíriase versicolor e a foliculite por *Malassezia*, e contribuir com a dermatite seborreica. Por ser lipofílico, é mais frequentemente encontrado nas áreas com maior concentração de glândulas sebáceas, entretanto também pode estar presente 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 pele⁸⁷. Demonstrou-se ainda que as diferentes espécies de *Malassezia* apresentam preferência por diferentes localizações na superfície corporal, com correlação com a gravidade da DA^{87,88}.

A IgE específica à *Malassezia* pode ser encontrada em indivíduos saudáveis, contudo, este agente normalmente não sensibiliza estes indivíduos. Em pacientes com DA observa-se com maior frequência e quantidade os anticorpos contra a *Malassezia*, além disso, o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata com extratos de *Malassezia* em pacientes com DA demonstra positividade de 30% a 80%. O teste ainda não está padronizado, sendo difícil realizar uma comparação adequada. A pesquisa de anticorpos anti-*Malassezia* spp. e mais recentemente a introdução

da pesquisa de anticorpos contra várias espécies do fungo aparentemente aumentaram a sensibilidade, sendo observado IgE em 5% a 27% das crianças e 29% a 65% dos adultos com DA. Outro aspecto observado é que a sensibilização ocorre com maior frequência em pacientes com DA com lesões localizadas na região cefálica e no pescoço⁸⁶.

A sensibilização por *Malassezia* apresentou correlação com a gravidade da doença em adultos. IgE sérica específica positiva para *Malassezia* foi observada em 92% dos pacientes com DA grave e em 83% dos pacientes com DA moderada, porém isto não foi observado em crianças até o momento⁸⁹. Estudo *in vitro* demonstrou que o aumento do pH cutâneo ocasiona maior produção de substâncias alergênicas pela *Malassezia*⁸⁶.

Desde modo, demonstra-se que o fungo tem participação na doença, principalmente em adultos sensibilizados, mas até o momento não se elucidou a sua correlação com a doença nas crianças.

Alérgenos alimentares

A associação entre DA e alergia alimentar (AA) tem sido observada há décadas, mas até hoje o tema é motivo de discussão. Observa-se discordância entre a taxa de positividade encontrada em exames, a história clínica e o resultado obtido com a retirada do alimento suspeito. Estudos atuais apontam evidências positivas a favor da associação, dentre estas o conhecimento de que as alterações existentes na barreira cutânea facilitam a penetração de alérgenos, inclusive os alimentares, e os que mostram a prevalência de alergia alimentar em cerca de 30% de crianças com DA moderada e grave, principalmente lactentes, e que não respondem ao tratamento habitual⁹⁰⁻⁹². Os principais alérgenos envolvidos para a maioria dos pacientes são clara de ovo, leite de vaca e trigo, e, segundo alguns autores, a clara de ovo é o alimento mais implicado como desencadeante de DA. Entretanto, estes dados não podem ser generalizados para outras faixas etárias, em que o alimento não é apontado como um desencadeante importante da DA⁵⁹.

Nos casos de suspeita de DA desencadeada por alimentos, é de fundamental importância a comprovação diagnóstica pelo teste de provocação duplo cego controlado por placebo. As Diretrizes NIAD (*The National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) definem duas indicações para a realização de testes para identificar possível AA em menores de cinco anos com DA moderada-grave: DA persistente ou

história confiável de reação imediata após ingestão de um alimento específico⁹³.

A limitação da aplicabilidade dos desencadeamentos orais na prática clínica diária, impõe a necessidade de outros métodos de pesquisas de IgE sérica específica que permitam ao médico continuar a investigação. Neste sentido, os testes cutâneos de leitura imediata (puntura) ou a pesquisa de IgE sérica específica *in vitro*, continuam recomendados e utilizados, tendo alto valor preditivo negativo. Quando positivos mostram apenas sensibilização e não necessariamente diagnóstico clínico de AA, devendo ser analisados de forma associada com história clínica confiável de relação causa e efeito, confirmados com o teste de exclusão e reintrodução do alimento suspeito e, sempre que possível pelo teste de provocação oral duplo cego controlado por placebo. Testes intradérmicos para alimentos não são recomendados. O teste de contato para atopia (*atopy patch test*, APT) tem sido proposto nos últimos anos como um teste adicional para a detecção de alergia alimentar nos pacientes com DA, mas ainda necessita de padronização⁹⁴.

Aeroalérgenos

As observações clínicas e os estudos experimentais indicam que os aeroalérgenos são fatores desencadeantes relevantes em pacientes com DA⁹⁵. Em uma porcentagem elevada de pacientes com DA, o APT com ácaros é positivo (30 a 50%)⁹⁶. O mecanismo imunológico na etiologia da DA apresenta diferenças significativas em relação às outras doenças alérgicas. A inalação de alérgenos exacerba as lesões da DA, e as queixas dos pacientes com DA diminuem nos ambientes em que haja redução do nível de ácaros da poeira, revelando a importância dos alérgenos inalantes⁹⁷.

Os aeroalérgenos mais comumente relacionados à DA são derivados de ácaros da espécie *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*. Também a exposição ao mofo em ambiente úmido foi associada a aumento do risco de eczema^{98,99}.

Estudo em crianças entre 2 e 15 anos de idade com DA verificou que os com reatividade intensa aos ácaros em teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) apresentavam maior SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*) e embora não houvesse correlação significativa entre os parâmetros de APT e SCORAD, os pacientes com teste de contato positivo aos ácaros apresentaram, em geral, maiores parâmetros de SCORAD¹⁰⁰. Outro estudo avaliou anticorpos IgE para alérgenos

alimentares e inalantes em crianças com DA ativa, com e sem história de sibilância, sendo observado que enquanto os anticorpos IgE para alimentos persistiram com uma prevalência e título semelhantes ao longo da infância, os anticorpos IgE contra todos os aeroalérgenos aumentaram bruscamente na adolescência¹⁰¹.

Como ainda não há um procedimento padrão viável para a provocação de eczema mediado por aeroalérgenos na DA, estratégias específicas para diminuir o contato com aeroalérgenos devem ser consideradas em pacientes altamente sensíveis com sintomas crônicos moderados a graves da doença¹⁰².

Autoantígenos

A ideia de que um mecanismo de autoimunidade poderia desempenhar papel na fisiopatologia da DA é apoiada na observação de que esses pacientes exibem reatividade de IgE a uma variedade de antígenos proteicos humanos, vários deles caracterizados do ponto de vista molecular¹⁰³. A autorreatividade mediada por IgE foi 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 de autoimunidade¹⁰⁴. A exposição de indivíduos alérgicos a alérgenos exógenos leva à inflamação de tipo imediato causada pela degranulação de mastócitos por complexos imunes IgE-alérgenos e liberação de mediadores inflamatórios, proteases e citocinas pró-inflamatórias. No entanto, inflamação alérgica pode ocorrer e persistir na ausência de exposição a alérgenos exógenos, e pode, paradoxalmente, se assemelhar à resposta Th1 mediada por reação inflamatória crônica.

O reconhecimento de autoantígenos pela IgE específica pode aumentar a inflamação alérgica na ausência de exposição alergênica exógena. Além disso, os autoantígenos que ativam as respostas imunes Th1 poderiam contribuir para a inflamação crônica na alergia, ligando assim a alergia à autoimunidade¹⁰⁴. Estes autoantígenos foram denominados Hom s 1 a Hom s 5 e representam proteínas intracelulares que são expressas em diferentes tipos de células e tecidos. Verificou-se que Hom s 1 era idêntico a um antígeno tumoral previamente identificado que induz respostas fortes de células T citotóxicas¹⁰⁵.

Fatores neuro-psico-imunológicos

A DA piora com alguns fatores externos tais como: estímulos emocionais, físicos, químicos e biológicos,

que provocam uma resposta mais acentuada nestes pacientes. Em até 70% dos pacientes com DA existe uma associação comprovada com estresse¹⁰⁶. Demonstrou-se que o sistema neuroendócrino se apresenta aumentado na pele dos pacientes com DA, onde a ligação das células endócrinas com a inervação da pele está mais desenvolvida e apresenta maior penetração na epiderme. Esta inervação na DA, pode desregular a produção de citocinas e outros fatores que resultam na redução da defesa do hospedeiro. Níveis plasmáticos elevados de fator de crescimento neural (NGF), do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e da substância P (SP) podem ser observados em pacientes com DA e se relacionam positivamente com a atividade da doença. Em estudos em animais, a aplicação de anticorpos anti-NGF reduziu o prurido e as lesões cutâneas, reduzindo também a inervação observada na pele. Os inibidores de calcineurina e mesmo a fototerapia promovem a mesma redução¹⁰⁷.

Ainda na pele, a filagrina é um dos mais importantes hidratantes naturais no estrato córneo, e alterações no gene de síntese da filagrina estão presentes em até 50% dos pacientes com DA. Além disso, demonstrou-se que o nível de percepção do prurido pela aplicação de corrente elétrica varia de acordo com a xerose determinada pelas alterações da filagrina. Deste modo, a interação entre a alteração da filagrina e o sistema neuroendócrino na pele ocasiona uma piora da sensação de prurido ao menor estímulo¹⁰⁷. Assim, na DA existe uma complexa interação entre disfunção da barreira cutânea, alterações neuroendócrinas, imunológicas e alérgicas associadas a alterações na percepção do prurido¹⁰⁷.

Quadro clínico

A apresentação clínica da DA varia desde formas localizadas até as disseminadas. São características clínicas, prurido, lesões crônicas ou recidivantes, com distribuição e morfologia variável conforme a idade. A lesão clássica é o eczema, definido como uma inflamação cutânea, com os seguintes achados clínicos: eritema, pápula, seropápula, vesículas, escamas, crostas e liquenificação e achados histológicos inespecíficos, como espongiose, acantose, paraqueratose, infiltrado linfocitário e exocitose. As características clínicas variam de acordo com a faixa etária do paciente, porém um considerável número de pacientes apresenta lesões características simultâneas de mais de uma faixa etária^{108,109}.

Fase infantil

Do nascimento até o sexto mês de vida é caracterizada por prurido intenso e lesões cutâneas com eritema, pápulas, vesículas e formação de crostas, que se localizam na face e poupam o maciço central (Figura 3). Outros locais como face extensora dos membros e tronco podem ser acometidos. Infecção secundária é comum e caracterizada por exsudação e crostas melicéricas. Os surtos do eczema podem ser desencadeados por infecções respiratórias, alterações climáticas, fatores emocionais e alimentos. Entre os 8 e 10 meses de idade as lesões acometem as regiões extensoras dos membros, provavelmente pela fricção ocasionada pelo ato de engatinhar ou mesmo se arrastar no chão. Os pacientes que nesta fase apresentam eczema generalizado podem melhorar; entretanto, o desaparecimento total da doença é pouco provável. Não é incomum a presença de dermatite seborreica, sobretudo nos primeiros meses de vida, a associação de prurido e escamas típicas de dermatite seborreica no couro cabeludo são sugestivas da combinação das duas doenças^{108,110}.

Fase pré-puberal

Ocorre a partir dos 2 anos e persiste até a puberdade. As lesões localizam-se principalmente nas regiões flexurais (Figura 4) dos joelhos e dos cotovelos, pescoço, pulsos e tornozelos. As pápulas eritematosas e vesículas são substituídas gradualmente por liquenificação (espessamento, escurecimento e acentuação dos sulcos da pele). O prurido está sempre presente e pode ser de difícil controle. É importante salientar que 60% dos pacientes apresentam melhora importante ou desaparecimento total das lesões nesta fase da doença^{108,109}.

Fase adulta

A fase adulta da DA é semelhante à fase pré-puberal, mas as lesões são mais liquenificadas (Figura 5), principalmente em regiões flexurais e nas mãos. A face (Figura 6) e as mãos frequentemente são as regiões mais acometidas nesta faixa etária. Lesões localizadas nos mamilos podem ocorrer com frequência nas mulheres e adolescentes jovens. Pacientes com eritrodermia ou lesões generalizadas não são raros nesta fase¹⁰⁹.

Os pacientes que na infância apresentaram formas graves da doença e alterações psicológicas importantes têm maior chance de persistência da doença na idade adulta. Este aspecto é importante, pois chama à atenção para a necessidade de maior controle do quadro emocional nas crianças atópicas^{108,109}.

Sinais cutâneos associados à dermatite atópica

Além das lesões clássicas eczematosas há diversos outros sinais frequentes nos pacientes com DA. Os mais importantes são:

Dupla prega ou prega infra-orbital de Dennie-Morgan – é comum em qualquer pessoa a presença de uma prega nas pálpebras inferiores. No atópico, provavelmente devido à inflamação e coçadura constantes, surgem duas ou até três pregas, denominadas de Dennie-Morgan (Figura 7). Acredita-se que apareça em aproximadamente 60% dos pacientes com DA. Atualmente não são consideradas patognomônicas de DA, mas fazem parte dos critérios diagnósticos menores¹¹¹.



Figura 3

Pacientes com dermatite atópica na fase infantil, lesões eritematosas com pápulas, vesículas e crostas na face, poupando o maciço central



Figura 4

Dermatite atópica com lesões eczematosas com liquenificação em regiões flexurais cubital e poplíteia, típicos da fase pré-puberal



Figura 5
Dermatite atópica na fase adulta no tornozelo com intensificação da liquenificação



Figura 6
Dermatite atópica na fase adulta. Placa eritematosa liquenificada na região periocular

Sinal de Hertoghe – também é decorrente da coçadura constante, a porção distal lateral dos supercílios pode ter diminuição de pelos (Figura 7), o que caracteriza este sinal que é observado em menos da metade dos pacientes¹¹¹.

Asteatose ou Xerose (Pele seca) - praticamente todos os pacientes com DA apresentam a pele ressecada, que é um dos principais sinais observados na doença. A simples presença da xerose desencadeia

o prurido. A pele seca é decorrente de defeitos da barreira cutânea e acarreta aumento da TEWL e aumento da permeabilidade cutânea a fatores irritativos e alérgicos.

Pitiríase alba – é comum em crianças e decorre do ressecamento da pele. Nos pacientes atópicos estima-se estar presente em 40 a 60% dos casos, e é caracterizada por manchas hipocrômicas com bordas mal definidas, discretamente ásperas, localizadas principalmente na face, nos membros superiores e inferiores (Figura 8), e menos frequente no tronco. Em casos de dúvida diagnóstica, o exame micológico direto diferencia de pitiríase versicolor. Outro diagnóstico diferencial importante no nosso meio é a hanseníase indeterminada, para a qual devemos realizar a pesquisa de sensibilidade e a prova da histamina¹⁰².



Figura 7
Segunda prega infrapalpebral de Dennie-Morgan. Também é possível observar o afinamento distal das sobrancelhas



Figura 8
Manchas hipocrômicas da pitiríase alba no braço

Dermatite crônica inespecífica de pés e mãos - são consequentes ao ressecamento e irritação destas regiões. Devem ser diferenciados da dermatite alérgica de contato, através do teste de contato, da tina da mão (micológico direto) e da psoríase (anatomopatológico). Clinicamente há descamação e eritema nas palmas e plantas, algumas vezes com fissuras (Figura 9). Quando atingem somente a ponta dos dedos, é denominada de *pulpite digital* (Figura 10)¹¹².

Hiperlinearidade palmo-plantar – presença de acentuação das linhas palmares e plantares com menos descamação¹¹¹ (Figura 11).

Ceratose pilar (Keratosis pilaris) – cerca de 30% das crianças e adolescentes com DA apresentam lesões ceratósicas foliculares nos braços, região malar e coxas. Estas tendem a desaparecer ou melhorar na idade adulta. Esta manifestação clínica também aparece em não atópicos¹¹².



Figura 9
Dermatite crônica de mãos: eritema e hiperlinearidade

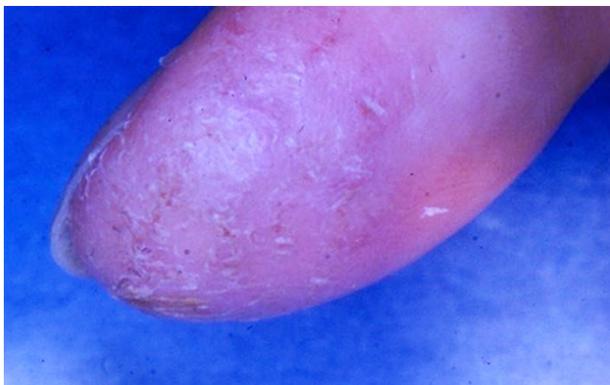


Figura 10
Descamação intensa no polegar (*fingertips*)

Eczema palpebral – lesões eritematosas, descamativas e infiltradas nas pálpebras podem ser devido a dermatite alérgica de contato, mas também são muito comuns na DA (Figuras 6 e 7)¹¹¹.

Escurecimento periorbital – decorre do atrito pela coçadura; muitos pacientes apresentam aumento da pigmentação periorbital, que é considerado sinal menor da DA^{111,112}.

Eczema de mamilos – mais frequente em meninas, principalmente pelo maior atrito da região com roupas que causam irritação ou alergia. O diagnóstico diferencial é importante, principalmente quando unilaterais, com doença de Paget, que deve ser afastada pela realização do exame anatomopatológico. Também devemos excluir a possibilidade de dermatite de contato.

Fissuras ou rágades – mais comumente nas regiões infra-auriculares, infranasal e retroauriculares, estas lesões são resultado da xerose e coçadura¹¹¹.

Queilites – mais acentuada no lábio inferior, pelo ato de lamber os mesmos ou mordê-los. A alteração inicial é o ressecamento, e o paciente, na tentativa de umedecer, acaba piorando pela ação da saliva¹¹¹.

Palidez facial – mais da metade dos pacientes apresenta-se com palidez facial no centro da face, decorrente de vasoconstrição periférica¹¹¹.

Ictiose vulgar – é genodermatose de amplo espectro, mas cerca de 20 a 30% dos pacientes com DA apresentam escamas aderentes poligonais, sobretudo localizadas nos membros inferiores (Figura 12), mas podem acometer todo o tegumento e poupam as fossas cubitais e poplíteas. É considerada a forma mais simples de ictiose, e é associada às mutações do gene da filagrina¹¹³.



Figura 11
Acentuação das linhas das palmas, hiperlinearidade palmar associada a descamação

Dermografismo branco – ao atritar a pele, a resposta fisiológica normal é de vasodilatação com aparecimento de edema. No atópico ocorre o inverso, quadro conhecido com dermografismo branco (Figura 13)¹¹¹.

Alguns destes sinais, como a xerose, ictiose, dermatite crônica de mãos, e eczema de mamilos são considerados critérios menores de Hanifin e Rajka¹¹⁴, sendo considerados importantes para o diagnóstico da DA.



Figura 12
Escamas aderentes poligonais e escurecidas da ictiose vulgar



Figura 13
Dermografismo branco

Diagnóstico

O diagnóstico de DA é essencialmente clínico. O principal sintoma da doença é o prurido que associado às características clínicas descritas na Figura 14, determinam o diagnóstico. A cronicidade, as recidivas, o aspecto de distribuição das lesões conforme a idade e o comprometimento da qualidade de vida do paciente são importantes tanto para o diagnóstico quanto para a classificação da gravidade da doença, que apresenta vários métodos de classificação, sendo um dos mais representativos exposto na Tabela 2 e Figura 15^{108,110}.

O prurido causa distúrbios de sono e irritabilidade, e pode ser agravado por vários fatores, como calor, suor, banhos, atividades físicas, mudanças de temperatura ambiente, alterações de humor ou atividades que ocasionem estresse na criança, e uso de roupas de lã ou sintéticas^{108,110}.

O diagnóstico de DA é clínico e baseado na história completa e detalhada e nos sinais observados no exame físico. A biópsia cutânea é de pouca utilidade, e realizada eventualmente se houver dúvida diagnóstica. As características observadas são espongirose, formação de vesículas, exocitose de linfócitos, paraceratose, e, eventualmente, acantose. A derme apresenta infiltrado linfocitário, e a eosinofilia tissular é variável¹⁰⁸.

Diagnóstico diferencial

Várias dermatoses apresentam semelhanças com a DA, sobretudo aquelas caracterizadas por lesões eritemato-descamativas e associadas a prurido. Na Tabela 3 são apresentados os principais diagnósticos diferenciais, e os mais frequentes são mencionados a seguir^{108,110}.

Dermatite seborreica: acomete lactentes e adultos, pela maior produção sebácea nestas faixas etárias. A distribuição das lesões difere da DA por acometer região inguinal, axilas, pescoço e couro cabeludo. A idade de início é mais precoce, nos primeiros meses de vida. É pouco pruriginosa, e não gera dificuldade para o sono ao lactente como ocorre na DA. A associação com DA dificulta a diferenciação inicial, mas a evolução da dermatite seborreica que melhora depois do primeiro ano de vida permite a distinção.

Eczema numular: pode estar associado à DA ou mesmo isolado, e se caracteriza por áreas circulares, em formato de moeda, com tamanho de 1 a 5 cm de

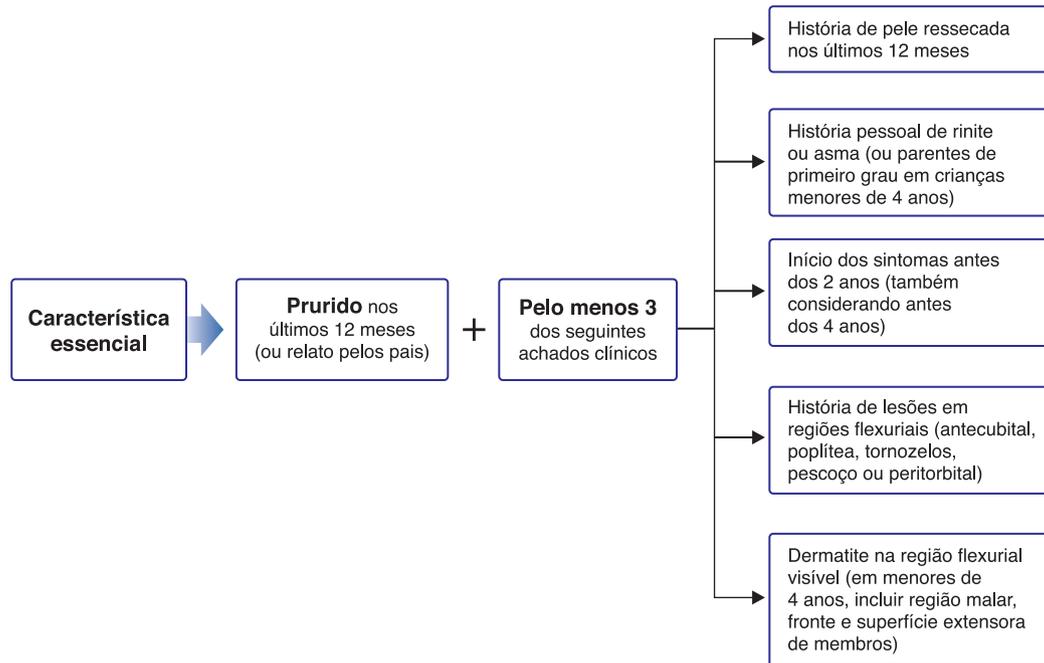


Figura 14
Fluxograma de critérios clínicos para o diagnóstico de dermatite atópica^{110,115,116}

diâmetro, presentes nos membros, principalmente nas regiões extensoras e não raras vezes associadas a processos infecciosos ocasionados por *S. aureus* e xerose próximas as lesões.

Dermatite de contato alérgica (DCA) ou dermatite de contato irritativa (DCI): as lesões são muito semelhantes àquelas da DA, mas a localização, formato e história de contato com o agente causal permitem

Tabela 2
Gravidade da dermatite atópica conforme as características clínicas e psicossociais¹¹⁰

Gravidade clínica	
Livre	Pele normal, sem evidencias de atividade da dermatite
Leve	Áreas com xerose, prurido infrequente (com ou sem áreas inflamadas)
Moderada	Áreas com xerose, prurido frequente associado a inflamação (com ou sem sinais de escoriações e áreas localizadas de espessamento da pele)
Grave	Xerose difusa, prurido constante e associado a inflamação (com ou sem sinais de escoriações, pele espessada com sangramentos, liquenificação e alterações da pigmentação)
Gravidade psicossocial	
Livre	Sem impacto na qualidade de vida
Leve	Pequeno impacto nas atividades diárias, sono ou nas atividades psicossociais
Moderada	Moderado impacto nas atividades diárias e psicossociais, distúrbios do sono frequentes
Grave	Limitação das atividades diárias e psicossociais, noites de sono perdidas

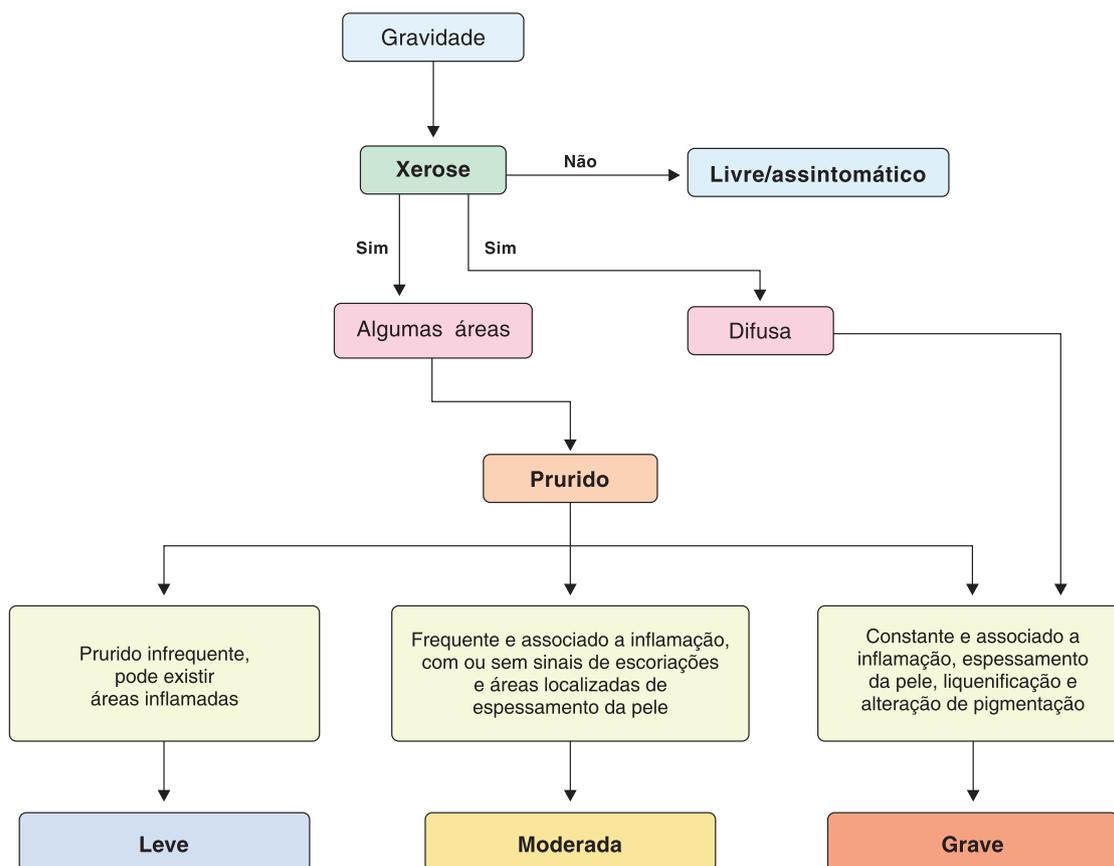


Figura 15
Fluxograma para estabelecer gravidade clínica da dermatite atópica

o diagnóstico. A DCI é ocasionada por irritantes primários, como sabonetes ou detergentes, enquanto a DCA por sensibilização mediada por linfócitos T, sendo o níquel, presente em bijuterias e objetos de metal, o mais frequente. É importante salientar que crianças com DA podem apresentar associação com dermatite de contato, sobretudo quando ocorrem lesões resistentes ao tratamento, localizadas nas mãos e pés, região periocular e perioral. A anamnese acurada ajudará a descobrir possíveis agentes causais, e nos casos de DCA, a realização do teste de contato (*patch test*) é útil na identificação do alérgeno envolvido.

Critérios de gravidade

A aferição da atividade da DA é realizada de forma mais adequada por meio de escores que avaliem

Tabela 3

Diagnóstico diferencial de dermatite atópica

Dermatoses inflamatórias

Dermatite seborreica
Dermatite de contato alérgica
Dermatite de contato irritativa
Eczema numular

Doenças raras com eczema semelhante à dermatite atópica

Síndrome Hiper IgE
Síndrome Hiperosinofílica
Agamaglobulinemia
Displasia ectodérmica anidrótica
Ataxia telangectasia
Síndrome de Netherton
Fenilcetonúria
Síndrome de Wiskott-Aldrich

tanto os sintomas subjetivos quanto os objetivos. No entanto, a piora isolada destes escores não deve definir um surto agudo, que é definido como a piora clínica de sinais e sintomas de DA que necessitem de intervenção terapêutica¹⁰².

A apresentação clínica da DA varia de formas leves e localizadas até formas graves e disseminadas. As formas graves necessitam de tratamento intensivo e reavaliações seriadas, em períodos curtos de tempo, para evitar ou tratar precocemente os surtos. A fim de determinar o tratamento, prever a frequência das reavaliações e mesmo quantificar a melhora ou piora clínica a cada avaliação, notou-se a necessidade da uniformização de critérios¹⁰².

Assim, desenvolveu-se um escore para avaliação da gravidade da DA, denominado *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)¹¹⁷, que permite o acompanhamento, de forma padronizada, de pacientes com DA, assim como tem utilidade nos estudos clínicos¹⁰².

O índice SCORAD considera a extensão da doença, a gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e a perda de sono. A extensão das lesões é indicada pela letra A, está de acordo com a regra dos nove e corresponde a 20% da pontuação. A gravidade das lesões é representada pela letra B, corresponde a 60% da pontuação e é composta por seis itens avaliados em uma lesão ativa (eritema, pápulas, escoriação, exsudação ou formação de crostas, liquenificação e xerose), cada item pontua de 0 a 3. Os sintomas subjetivos, como prurido durante o dia e despertares noturnos, são avaliados de 0 a 10 por meio de uma escala analógica visual, indicados pela letra C, e somam 20% da pontuação¹¹⁸.

A pontuação obtida é então inserida em uma fórmula ($A/5 + 7B/2 + C$) que fornece a pontuação que pode variar de 0 a 103. A doença é classificada como leve (pontuação menor do que 25), moderada (pontuação entre 25 e 50) ou grave (pontuação maior 50)¹⁰².

A Figura 16 ilustra um paciente de 5 anos, com diagnóstico de DA desde os três anos. Na avaliação clínica apresentava lesões nos punhos e fossa poplíteica e havia xerodermia discreta. Os pais relatam prurido discreto nos últimos 2 dias (corresponde ao valor 2 na escala visual) e o distúrbio do sono foi pontuado como 2 na escala visual. O valor do cálculo do SCORAD para este paciente foi 12, o que corresponde a DA leve.

O SCORAD pode ser concluído dentro de sete a dez minutos, dependendo da experiência dos investigadores¹¹⁹. Existem aplicativos para celular de fácil utilização para cálculo da gravidade, assim como uma versão que orienta o paciente - *patient-oriented SCORAD* (PO-SCORAD) desenvolvida para ser realizada pelo próprio paciente ou seus cuidadores, pois fornece orientação visual para a pontuação. As duas escalas SCORAD e PO SCORAD já demonstraram ter coeficiente de correlação com confiabilidade geral boa, intra-avaliador e entre avaliadores¹²⁰.

Outro escore de gravidade utilizado é o índice EASI (*Eczema Score and Severity Index*). Este elimina os sintomas subjetivos e permite melhor avaliação da gravidade de cada lesão. Em cada região do corpo (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco) é definida a extensão, que pode variar de 0 a 100%. Depois, uma lesão em cada área é



Figura 16

Lesões eritematosas, com pápulas, escoriação leve e crostas hemáticas acometendo região poplíteica bilateral (A) e punhos (B), classificado como leve pelo SCORAD

avaliada em uma escala de 0 a 3 para eritema, edema ou pápulas, escoriação e liquenificação. A somatória resulta em uma pontuação que classifica a doença em: muito leve (0,1 a 1); leve (1,1 a 7); moderada (7,1 a 20); grave (21,1 a 50); ou muito grave (50,1 a 72). Esse escore também se encontra disponível em aplicativo para celular denominado de EASI calculator.

Uma revisão sistemática concluiu que o índice EASI e o SCORAD são os melhores instrumentos para avaliar os sinais clínicos da DA. Os outros demais 14 instrumentos avaliados no estudo não foram recomendados por apresentarem propriedades de medição pouco claras, ou inadequadas¹²¹.

Avaliação laboratorial

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

Contagem de eosinófilos no sangue periférico e níveis séricos de IgE total

A presença de eosinofilia e de níveis elevados de IgE sérica são frequentes em pacientes com DA. Entretanto, cerca de 20% deles não apresentam alterações nos níveis de IgE¹²², e elevação do número 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.

A eosinofilia tecidual está associada ao aumento dos níveis de eosinófilos no sangue, e correlaciona-se com a gravidade da doença. Eosinófilos ativados depositam grânulos de proteínas extracelulares na pele. O papel dos eosinófilos na fisiopatologia da DA permanece incerto¹²³.

Coorte de nascimento alemã em que ao menos um dos pais era atópico realizou a contagem de eosinófilos no sangue periférico de 599 lactentes com quatro semanas de vida e de 467 aos sete meses de vida. A presença de eosinofilia (eosinófilos séricos igual ou superior a 5% dos leucócitos) aos 4 meses de idade foi fator de risco para o desenvolvimento de DA até os 3 anos de vida¹²⁴.

Da mesma forma, a IgE sérica total tem papel controverso na fisiopatologia da DA, e a sua quantificação tem valor limitado para o diagnóstico. Embora valores altos sugiram a possibilidade de sensibiliza-

ção alérgica, valores normais não afastam alergia¹²⁵. A maioria dos pacientes com DA têm níveis elevados de IgE sérica total, que, segundo alguns autores, estão relacionados à maior gravidade da doença¹²⁶, e, segundo outros, não¹²⁷. Níveis séricos de IgE total são mais aumentados em pacientes com mutações do gene da filagrina¹²⁸. Um subgrupo de crianças, assim como a maioria dos pacientes com idade de início tardio da doença (cerca de 30% de dos pacientes com DA) nunca será sensibilizado, embora tenham lesões eczematosas típicas¹²⁹.

Na DA associada a níveis elevados de IgE, existe correlação entre os níveis de IgE total e a gravidade, mas a dosagem de IgE sérica não é útil como biomarcador para a avaliação de exacerbações do eczema. Além disso, a depleção de IgE com anti-IgE não reduz a expressão clínica da DA¹³⁰. Níveis elevados de IgE no sangue de cordão umbilical podem servir como um indicador para DA aos 6 meses de idade^{131,132}.

Testes cutâneos de leitura imediata

O teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) é método simples, fácil, rápido e barato de identificar anticorpos da classe IgE e pode ser utilizado em todos os pacientes, sem restrição de idade¹³³.

Os TCLI pela técnica de puntura (*prick test*) com aeroalérgenos e alérgenos alimentares são normalmente utilizados como testes de primeira linha na detecção de IgE específica 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 elevados de IgE, já que nestes casos podem ocorrer reações de modo não específico. Independentemente deste fato, a presença de TCLI positivo a um determinado 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 oral¹³⁴. Em contrapartida, se o TCLI 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 *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis* e *B. 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, uso crônico de anti-histamínicos, baixa potência dos extratos ou técnica inadequada, o TCLI não pode ser realizado, ou pode apresentar resultados falso-negativos, necessitando assim, da realização de outros testes para avaliação da presença de IgE específica no soro, tais como o ImmunoCAP para os alérgenos ou CRD (*Component Resolved Diagnosis*)¹³³.

Determinação dos níveis séricos de IgE específica a alérgenos

A presença de IgE sérica específica a um determinado alérgeno documenta a sensibilização alérgica ao mesmo. Em pacientes com DA, quando associada à alergia respiratória é comum encontrarmos a sensibilização a aeroalérgenos (ácaros da poeira domiciliar, epitélio e descamações de animais [gato, cão e outros animais de estimação], baratas, fungos, e mais raramente polens). Entretanto, estima-se que um terço das DA moderadas a graves sejam associadas a alergia alimentar (AA). A sensibilização ao alimento habitualmente ocorre pelo trato gastrointestinal, porém a via cutânea também já foi comprovada¹³⁵.

Estudos longitudinais documentam que 15% dos lactentes com DA leve a moderada desenvolveram AA¹³⁶. Metanálise recente confirmou forte associação entre DA, sensibilização para alérgenos alimentares e AA¹³⁷. Quanto mais precoce o surgimento do eczema, maior a chance de desenvolver AA¹³⁸.

Os alimentos mais apontados na AA, entre indivíduos com DA, têm sido: ovo, leite e amendoim^{122,136,138}, e os dados nacionais são escassos. O método de uso consagrado para a sua determinação, atualmente, é a imunofluorescência enzimática - ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientifics, Uppsala, Suécia). Com o avanço da tecnologia molecular, utilizando-se o mesmo método de imunofluorescência enzimática foi possível investigar a sensibilização direcionada aos componentes constituintes da fonte alergênica, enfoque conhecido como CRD (sigla do inglês para *Component Resolved Diagnosis*, diagnóstico resolvido por componentes). Neste caso, são utilizadas proteínas recombinantes ou purificadas. Esse método permite a identificação mais precisa do alérgeno envolvido, assim como a possibilidade de reatividade cruzada entre fontes alergênicas que compartilham moléculas estruturalmente semelhantes, os panalérgenos, com quantidades mínimas de soro do paciente^{139,140}.

No Brasil, o CRD disponível comercialmente é o ImmunoCAP-ISAC® (microarray, Thermo Fisher Scientifics, Uppsala, Suécia). É um painel fixo com mais de 100 proteínas naturais, purificadas e recombinantes, de cerca de 50 fontes alergênicas, que estão acopladas em triplicata a uma superfície laminar de vidro revestida por nitrocelulose ou gel específico (plataforma ImmunoCAP ISAC®). Estudos comparando os dois métodos ImmunoCAP® e ImmunoCAP-ISAC® demonstraram boa correlação entre ambos^{141,142}. O custo elevado limita o emprego do CRD de modo indiscriminado, ficando limitado aos pacientes com DA grave.

Teste de contato para atopia

O teste de contato para atopia (APT - *atopy patch test*) é procedimento novo para a identificação de alérgenos provocadores de lesões eczematosas nos pacientes com DA. Em contraste com o TCLI, o APT permite detectar sensibilização relevante na ausência de IgE específica¹⁴³. A resposta positiva ao APT representa a expressão de reação imunológica mediada por linfócitos T ou uma reação de fase tardia mediada por IgE¹⁴⁴. Podem ser utilizados alérgenos de ácaros, de animais, de fungos, de polens, e de alimentos¹⁴⁵.

O APT consiste na aplicação epicutânea de alérgenos de proteína intactas, com o uso de dispositivos próprios. É necessária a padronização quanto à técnica de realização e tempo de oclusão. Para pesquisa de sensibilização à 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, os alérgenos potenciais são aplicados na região dorsal (pele sadia), permanecendo no local por 48 horas. A leitura é realizada com 48, 72 e até 96 horas após a oclusão. O controle com vaselina é também removido e lido concomitantemente¹⁴⁶.

O APT com aeroalérgenos está melhor padronizado, ao contrário deste teste para alimentos, e existem várias dúvidas quanto ao tipo de alérgeno utilizado e quantidade do mesmo¹⁴⁷.

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 difícil um consenso sobre a melhor padronização para a utilização deste teste com alimentos¹⁴⁸.

O APT é recurso utilizado no diagnóstico das alergias alimentares em crianças com DA. Giusti et al. demonstraram que APT são suficientemente reprodutíveis para serem empregados como procedimentos de investigação de alérgenos envolvidos na DA¹⁴⁹.

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 alimentos¹⁵⁰.

Visitsunthorn et al. demonstraram que a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo com alérgenos liofilizados em crianças com DA leve a grave foi 40%, 90,2%, 65,2% e 76,6%, respectivamente, enquanto que para puntura foi 40%, 93,9%, 75% e 77,3%, respectivamente. Os extratos liofilizados para alimentos foram seguros e tiveram alta especificidade e valor preditivo positivo, mas baixa sensibilidade¹⁵¹. O APT é um exame promissor para detecção de alérgenos que desencadeiam crises de DA, e pode ser útil nos casos de DA grave e de difícil controle, mas para indicação em larga escala ainda falta definição de padrão de antígenos e técnica a ser empregada.

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 DA¹⁵². 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 celular¹⁵³.

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 Europeia de Alergia e Imunologia Clínica padronizou recentemente as provocações orais com alimentos, em pacientes que apresentam reações a alimentos do tipo imediatas¹⁵⁴. As provocações com alérgenos alimentares têm dois objetivos principais: identificar os alérgenos causadores para que sejam evitados; provar que os alimentos não são responsáveis pelos sintomas apresentados

pelos crianças e que, portanto não é necessária sua restrição dietética.

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

A principal indicação de uma provocação oral é a suspeita dos pais ou do médico de que os sintomas sejam relacionados à ingestão de determinado grupo de alimentos, o que pode ser comprovado pelo teste duplo cego controlado por placebo¹⁵⁵.

Pacientes com história de reações imediatas graves e sistêmicas à ingestão de alimentos, não devem ser desencadeados por via oral¹⁵⁵. 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 indesejáveis^{155,156}.

Outros exames

Outros marcadores sorológicos vêm sendo estudados no sentido de permitirem a confirmação do diagnóstico de alergia alimentar em pacientes com DA ou do seu acompanhamento, entretanto, poucos estão disponíveis na prática clínica. Entre eles, destacamos: a quantificação de histamina liberada por basófilos, a determinação dos níveis de anticorpos séricos IgG e IgG4 específicos, a pesquisa e a quantificação de complexos antígeno-anticorpo, a determinação da expressão de CD63 em basófilos, a determinação dos níveis de anticorpos IgA anti-gliadina, anti-transglutaminase e anti-endomísio^{152,157-159}.

Referências

1. Addor FA, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):184-94.
2. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, Taniguchi M, Yamada H; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):230-47.
3. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):481-93.
4. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314-24.

5. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;S1323-8930(16)30171-X.
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
7. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int.* 2011;60(1):1-9.
8. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803.
9. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:947-54.
10. Ballardini N, Kull I, Soderhall C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168:588-94.
11. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. 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.
12. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:590-95.
13. Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Pérez-Fernández V, Brand PL, et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):359-66.
14. Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Paes Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):30-35.
15. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1132-38.
16. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2014;150:593-600.
17. Weidinger S, Gupta AK. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-22.
18. 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.
19. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15-20.
20. Andersson NW, Hansen M V, Larsen AD, Hougaard KS, Kolstad HA, Schlünssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy.* 2016;71:15-26.
21. Kantor R, Kim A, Thyssen J, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1119-25.
22. Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L, Ring SM, Davey Smith G, Holloway JW, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: a Mendelian randomization approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:225-32.
23. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1892-908.
24. Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK; Brazilian ISAAC Group. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2006;16:367-76.
25. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013;33:1752-9.
26. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:993-9.
27. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1331-7.
28. Song S, Lee K, Lee YM, Lee JH, Lee SI, Yu SD, et al. Acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis. *Environ Res.* 2011;111:394-9.
29. Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed-Engman L, Sigsgård T, Janson S, Aberg N, et al. Association between ventilation rates in 390 Swedish homes and allergic symptoms in children. *Indoor Air.* 2005;15:275-80.
30. Engebretsen KA, Bager P, Wohlfahrt J, Skov L, Zachariae C, Andersen CAN, et al. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and 1 season of birth. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Dec 23. pii: S0091-6749(16)32464-2.
31. Thomas KS, Dean T, O'Leary C, Sach TH, Koller K, Frost A, et al. A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Med.* 2011;8: e1000395.
32. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health.* 2014;9:447-83.
33. Alm B, Aberg N, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child.* 2009;94:11-15.
34. Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax.* 2013;68:351-60.
35. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet.* 1995;346:1065-9.
36. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol.* 2009;161:373-83.
37. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2012;23:402-14.
38. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1117-27.
39. Spergell JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:118-27.
40. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.* 2015 Mar 24;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.24642.
41. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of genevirus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:10819.
42. Ben-Gashir MA. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:349-56.
43. Alduraywish AS, Standl M, Lodge CJ, Abramson MJ, Allen KJ, Erbas B, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):30-7.

44. van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-year-old twins. *Euro Respir J*. 2007;29(3):516-21.
45. Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):901-7.
46. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):16-29.
47. Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med*. 2005; 83:682-92.
48. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Oct 19;12:52. eCollection 2016 Oct 19.
49. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic Variants in TSLP are Associated with Atopic Dermatitis and Eczema Herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1403-7.
50. Sokolowska-Wojdylo M, Glen J, Zablotna M, Rebala K, Trzeciak M, Sikorska M, et al. The frequencies of haplotypes defined by three polymorphisms of the IL-31 gene: -1066, -2057, and IVS2 + 12 in Polish patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2015;54(1):62-7.
51. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Association of variation in the LAMA3 gene, encoding the alpha-chain of laminin 5, with atopic dermatitis in a German case-control cohort. *BMC Dermatol*. 2014;14:17.
52. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):784-9.
53. Trzeciak M, Wesslerling M, Bandurski T, Glen J, Nowicki R, Pawelczyk T. Association of a Single Nucleotide Polymorphism in a Late Cornified Envelope-like Proline-rich 1 Gene (LELP1) with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):459-63.
54. Heine G, Hoefler N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):855-8.
55. Kilic S, Silan F, Hiz MM, Isik S, Ögretmen Z, Özdemir Ö. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):106-10.
56. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):3-21.
57. Hon KL, Leung AK, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):389-99.
58. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum corneum lipids: their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:8-26.
59. Castro APM, Solé D, Filho NAR, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes MFM, et al. 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. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2006;29(6):268-82.
60. Draelos ZD. Modern moisturizer myths, misconceptions, and truths. *Cutis*. 2013;91(6):308-14.
61. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329-37.
62. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR, Mustelin T, Sleeman MA, May RD, et al. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol*. 2016; Oct 25. doi: 10.1111/bjd.15139. [Epub ahead of print].
63. Dybboe R, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Br J Dermatol*. 2017, Feb 16. doi:10.1111/bjd.15390. [Epub ahead of print].
64. Park JM, Jo JH, Jin H, Ko HC, Kim MB, Kim JM, et al. Change in Antimicrobial Susceptibility of Skin-Colonizing *Staphylococcus aureus* in Korean Patients with Atopic Dermatitis during Ten-Year Period. *Ann Dermatol*. 2016;28(4):470-8.
65. Leung DY. New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Allergol Int*. 2013;62:151-61.
66. Boguniewicz M, Leung D. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clinical Immunol*. 2010;125(1):4-13.
67. Wang AX, Landén N X. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *Int Um Bioc Mol Bio*. 2015;67:601-10.
68. Mrabet-Dahbi S, Maurer M. Does allergy impair innate immunity? Leads and lessons from atopic dermatites. *Allergy*. 2010;65:1351-6.
69. Han NR, Oh HA, Nam SY, Moon PD, Kim DW, Kim HM, et al. TSLP induces mast cell development and aggravates allergic reactions through the activation of MDM2 and STAT6. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2521-30.
70. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*. 2012;21:104-10.
71. Raap U, Weissmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:285-8.
72. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:21-38.
73. Nakayamada S, Kanno Y, Takahashi H, Jankovic D, Lu KT, Johnson TA, et al. Early Th1 cell differentiation is marked by a Tfh cell-like transition. *Immunity*. 2011;35:919-31.
74. Sawada E, Yoshida N, Sugiura A, Imokawa G. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2012;68:25-35.
75. Johnson-Huang LM, Suarez-Farinas M, Pierson KC, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Lentini T, et al. A single intradermal injection of IFN-gamma induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1177-87.
76. Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687-95.
77. Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):641-54.
78. Park KD, Pak SC, Park KK. The pathogenic effect of natural and bacterial toxins on atopic dermatitis. *Toxins (Basel)*. 2017;9(1):3.
79. Travers JB. Toxic interaction between Th2 cytokines and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Investig Dermatol*. 2014;134(8):2069-71.
80. 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(1 Pt 1):119-24.
81. 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(2 Pt 1):441-6.

82. Zhang X, Shang W, Yuan J, Hu Z, Peng H, Zhu J, et al. Positive feedback cycle of TNF alpha promotes Staphylococcal enterotoxin B-Induced THP-1 cell apoptosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2016;6:109.
83. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S128-39.
84. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL, Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):785-98.
85. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. Elsevier Health Sciences; 2003.
86. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4(6):1217-28.
87. Aspres N, Anderson C. Malassezia yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Austr J Dermatol*. 2004;45(4):199-205.
88. Thayikkannu AB, Kindo AJ, Veeraraghavan M. Malassezia-Can it be Ignored? *Ind J Dermatol*. 2015;60(4):332-9.
89. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, Lupinek C, Lundeberg L, Cramer R, et al. IgE sensitization profiles differ between adult patients with severe and moderate atopic dermatitis. *PLoS one*. 2016;11(5):e0156077.
90. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:183-928.
91. Chiu CY, Huang YL, Tsai MH, Tu YL, Hua MC, Yao TC, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. *PLoS One*. 2014 Jul 17;9(7):e102809.
92. Heratizader A, Wichmann K, Werfel T. Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? *Cur Allergy Asthma Rep*. 2011;11(4):284-91.
93. Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *Nutr Res*. 2011;31(1):61-75.
94. Cocco RR. Alergias alimentares. *Rev Bras Med*. 2012;69:1-5.
95. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:96-103, e109.
96. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema using the tool 'atopy patch test': a randomized, double-blind multicenter study. *Atopy patch test study group*. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:187-93.
97. Herbarth O, Fritz GJ, Rehwagen M, Richter M, Röder S, Schlink U. Association between indoor renovation activities and eczema in early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209:241-7.
98. Scalabrin DM, 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;104:1273-9.
99. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol*. 1992;128:187-92.
100. Kutlua A, Karabacak E, Aydin E, Ozturka S, Taskapan O, Aydin S, et al. Relationship between skin prick and atopic patch test reactivity to aeroallergens and disease severity in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(6):369-73.
101. Wisniewski J, Agrawal R, Minnicozzi S, Xin W, Patrie J, Heymann PW, et al. Sensitization to Food and Inhalant Allergens in Relation to Age and Wheeze Among Children with Atopic Dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(10):1160-70.
102. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:729-47.
103. Cipriani F, Ricci G, Leoni MC, Capra L, Baviera G, Longo G, et al. Autoimmunity in atopic dermatitis: Biomarker or simply epiphenomenon? *J Dermatol*. 2014;41:1-8.
104. 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.
105. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, Garn H, Renz H. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol*. 2009;30(3):109-16.
106. Honeyman JF. Psychoneuroimmunology and the Skin. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(217):38-46.
107. Gaspar NK, Aide MK. Atopic dermatitis: allergic dermatitis or neuroimmune dermatitis? *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):479-88.
108. Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence*. Elsevier Health Sciences; 2015.
109. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338-51.
110. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology*, 4 Volume. Set: Wiley; 2016.
111. Pires MC, Cestari S. In: *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Ed. Diagraphic; 2005. p. 111-8.
112. Pires MC, Santos RNR. *Dermatites e eczemas*. In: Sittart JAS & Pires MC. *Dermatologia na prática médica*. São Paulo: Ed. Roca; 2007. p. 31-62.
113. Ezzedine K, Droitcourt C, Ged C, Diallo A, Hubiche T, de Verneuil H, et al. Usefulness of a global clinical ichthyosis vulgaris scoring system for predicting common FLG null mutations in an adult caucasian populations. *Br J Dermatol*. 2012;167:1165-9.
114. Hanifin JM, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980; Suppl. 92:44-7.
115. Brennkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2008;158(4):754-65.
116. 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(3):406-16.
117. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol*. 1997;195(1):10-9.
118. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):645-8.
119. Van Oosterhout M, Janmohamed SR, Spierings M, Hiddinga J, de Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Correlation between Objective SCORAD and Three-Item Severity Score used by physicians and Objective PO-SCORAD used by parents/patients in children with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2015;230(2):105-12.
120. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *EASI Evaluator Group*. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-8.
121. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P. Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis (HOME) Initiative. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1337-47.
122. Flohr C, Johansson SGO, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:150-8.
123. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:336-49.

124. Rossberg S, Gerhold K, Geske T, Zimmermann K, Menke G, Zaino M, et al. Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:702-8.
125. Kerkhof M, Dubois AE, Postma DS, Schouten JP, de Monchy JG. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy.* 2003;58(9):905-11.
126. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):86-8.
127. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Brujinzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:453-60.
128. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci.* 2012;67:37-43.
129. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1190-5.
130. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hulstsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J German Soc Dermatol.* 2010; 8:990-98.
131. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, et al. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:116-25.
132. Wen HJ, Wang YJ, Lin YC, Chang CC, Shieh CC, Lung FW, et al. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:695-703.
133. Chong Neto HJ, Rosário NA. Studying specific IgE: in vivo or in vitro. *Allergol Immunopathol (Madr.).* 2009;37:31-5.
134. Sampson HA, Albergo 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.
135. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003;348(11):977-85.
136. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food allergy in infants with atopic dermatitis: limitations of food-specific ige measurements. *Pediatrics.* 2015;136(6):e1530-8.
137. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1071-8.
138. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):161-8.
139. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
140. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27 Suppl 23:1-250.
141. Ott H, Fölster-Holst R, Merk HF, Baron JM. Allergen microarrays: a novel tool for high-resolution IgE profiling in adults with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2010;20(1):54-61.
142. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP® 250 with the ImmunoCAP® ISAC. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):277-80.
143. Kerschenlohr 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.
144. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:S99-S108.
145. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:860-76.
146. Beltani VS. The role of house dust mites and other aeroallergens in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003;21:177-82.
147. 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.
148. Resende ERMA, Segundo GRS. Testes cutâneos de leitura tardia para alimentos: revisão da literatura. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2010; 33:184-9.
149. Giusti F. Reproducibility of atopy patch tests with *Dermatophagoides*: a study on 85 patients with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2004;50:18-21.
150. 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.
151. Visitsunthorn N, Chatpornvorarux S, Pacharn P, Jirapongsananuruk O. Atopy patch test in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:668-73.
152. Solé D, Silva LR, Rosário NA, Sarni ROS, Pastorino AC, Jacob CMA, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2008;31(2):66-89.
153. 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.
154. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA²LEN. *Allergy.* 2007;62(7):723-8.
155. Bird JA, Lack G, Perry TT. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):1-11.
156. Brand PL, Landzaat-Berghuizen MA. Differences between observers in interpreting double-blind placebo-controlled food challenges: a randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):755-9.
157. Szabo I, Eigenmann PA. Allergenicity of major cow's milk and peanut proteins determined by IgE and IgG immunoblotting. *Allergy.* 2000; 55:42-9.
158. Teuber SS, Porch-Curren C. Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003; 3:217-21.
159. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Siodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnoses of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33:607-14.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: alergiamunoreumatologia@unifesp.br