

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARLY DEL NERO ROCHA

DERMATITE ATÓPICA: RELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO,
NÍVEIS SÉRICOS DE IMUNOGLOBULINA E (IgE) E PRURIDO

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientadora:
Prof. Dr^a. Izelda Maria Carvalho Costa

BRASÍLIA-DF
2009

MARLY DEL NERO ROCHA

DERMATITE ATÓPICA: RELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO, NÍVEIS SÉRICOS DE IMUNOGLOBULINA E (IgE) E PRURIDO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 29 de Julho de 2009

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof^a. Dr^a. Izelda Maria Carvalho Costa
Instituição: Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Carmem Déa Ribeiro de Paula
Instituição: Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Vilar de Araújo Bezerra
Instituição: Universidade de Brasília

BRASÍLIA-DF
2009

*À minha família: Jonaton, Luigi e
Pietra por entenderem meus
momentos de ausência.*

*Aos meus pais Paulo e Angelina, por
me ensinarem o valor do estudo.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora Prof. Dra. Izelda Maria Carvalho Costa, por acreditar neste sonho, por me guiar através dos seus conhecimentos, por sua amizade, por seu apoio e compreensão.

À minha amada Lú, por me ensinar a ter paciência e persistência, e por retribuir com seu amor incondicional e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e suas famílias, pela colaboração e confiança.

Ao colega de mestrado, Farmacêutico Nelson dos Reis Aguiar Júnior, pelo companheirismo e parceria.

Aos residentes do Ambulatório de Serviço de Dermatologia Pediátrica, do Hospital Universitário de Brasília, por me auxiliarem a encontrar os pacientes portadores de Dermatite Atópica.

A Edigrês de Souza e Shirleide Vasconcelos, da Secretaria de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelo auxílio e delicadeza.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica, altamente pruriginosa, que comumente se apresenta durante a fase de lactente ou infância, podendo persistir ou iniciar-se na fase adulta. O prurido é o principal sintoma, sendo o ato de coçar responsável por grande parte das lesões da pele. Atualmente a atopia pode ser definida como uma predisposição geneticamente determinada a produzir imunoglobulina E (IgE) para alérgenos ambientais comuns. A IgE sérica total está elevada acima de 80% dos pacientes com DA, e os níveis de IgE geralmente correlacionam-se com a severidade da dermatite.

O objetivo desta pesquisa foi correlacionar a gravidade do quadro clínico da DA e prurido com níveis séricos de IgE. O objetivo secundário foi correlacionar extensão do quadro clínico, intensidade do quadro clínico, perda de sono e eosinofilia relativa com níveis séricos de IgE; e eosinofilia relativa, prurido e perda de sono com gravidade do quadro clínico.

Os pacientes portadores de dermatite atópica atendidos no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília foram avaliados pelo SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) para determinação da gravidade do quadro clínico. Foram realizados os exames laboratoriais de hemograma, dosagem de IgE sérica total e exame parasitológico de fezes. Os dados foram analisados no programa SPSS versão 15.0, e para testar a associação entre as variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman, o teste de Kruskal-Wallis e o teste U Mann-Whitney. Foi considerado significativo um coeficiente de correlação de Spearman maior que 0,5.

Foram avaliados setenta pacientes com DA, em um estudo de corte transversal. A média de idade foi de 6 anos, sendo 43 pacientes do sexo feminino (61,4%) e 27 do sexo masculino (38,6%). Pacientes do gênero masculino apresentaram médias dos níveis de IgE sérica mais elevadas do que os do gênero feminino (1310 IU/ml e 893 IU/ml). A média de IgE sérica foi de 1054 IU/ml. A média de IgE sérica nos pacientes com dermatite atópica leve foi de 1051 IU/ml, DA moderada foi de 866 IU/ml e DA grave foi de 1608 IU/ml.

Pacientes com quadros mais intensos de dermatite atópica apresentaram maior intensidade de prurido. Avaliando-se a gravidade do quadro clínico e os níveis séricos de IgE, não se encontrou correlação estatística significativa. Na avaliação do prurido com os níveis de IgE sérica também não se observou correlação estatística significativa. A extensão e a intensidade do quadro clínico, perda de sono e eosinofilia relativa não estavam correlacionados com níveis séricos de IgE. Prurido e perda de sono tem correlação estatisticamente significativa com a gravidade do quadro clínico da DA avaliada pelo SCORAD objetivo.

Palavras-chave: Dermatite atópica; SCORAD; prurido; Imunoglobulina E.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronically relapsing inflammatory disease. It is highly pruritic and usually occurs during in babies and early childhood and can continue or begin to occur in adulthood. The pruritus is the main symptom, and itching is responsible for most skin lesions. Atopic can be currently defined as a genetically determined predisposition to produce immunoglobulin E (IgE) to common environmental allergens. Total serum IgE is elevated above 80% in patients that have AD and IgE levels are generally correlated with the severity of the dermatitis.

This research aimed to correlate the clinical severity of atopic dermatitis and pruritus with the serum IgE levels. Its secondary objective was to correlate the extension of clinical symptoms, their intensity, sleep loss, and relative eosinophilia with serum IgE levels and relative eosinophilia, pruritus and sleep loss with the severity of clinical symptoms.

Atopic dermatitis patients seen in the Pediatric Dermatology Unit of the University of Brasília Hospital were assessed by SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) in order for their clinical symptoms to be determined. Laboratory exams were realized hemogram, total serum IgE, and parasitological feces exam. Data obtained were analyzed on the SPSS Version 15.0 program. The Spearman's Rank Correlation Coefficient, the Kruskal-Wallis test and the U Mann-Whitney test. A Spearman's Rank Correlation Coefficient greater than 0.5 was considered to be significant.

Seventy atopic dermatitis patients were assessed in a transversal cut study system. The average age was of 6 years, 43 (61.4%) of the patients were female and 27 (38.6%) were male. Male patients presented higher average levels of serum IgE than female patients (1310 IU/ml and 893 IU/ml). The average serum level of IgE was of 1054 IU/ml. In patients with low severity levels of atopic dermatitis was the average serum level of IgE of 1051 IU/ml, for patients with moderate severity levels the average was of 866 IU/ml and with high severity levels the average was of 1608 IU/ml.

Patients with more intense symptoms of atopic dermatitis present a greater intensity of pruritus. Through the assessment of clinical symptoms and IgE serum levels, a significant statistic correlation was not found. A significant statistic correlation was also not found in the assessment of pruritus with IgE serum levels. There is a significant statistic correlation between pruritus and sleep loss with the severity of clinical symptoms of atopic dermatitis as per objective SCORAD scores.

Key words: atopic dermatitis; SCORAD; pruritus; immunoglobulin E.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis	34
Figura 2	O paradigma Th1-Th2 e seu papel na alergia e a pele como o local de início da sensibilização.....	42
Figura 3	Distribuição dos pacientes em porcentagem conforme o gênero.....	62
Figura 4	Distribuição dos pacientes em porcentagem conforme o faixa etária	63
Figura 5	Distribuição dos pacientes em porcentagem conforme antecedente pessoal de atopia.....	64
Figura 6	Distribuição dos pacientes quanto à gravidade da dermatite atópica (em %) conforme o SCORAD.....	66
Figura 7	Distribuição dos pacientes quanto à gravidade da dermatite atópica (em %) conforme o SCORAD OBJETIVO.....	67
Figura 8	Distribuição dos pacientes quanto ao nível sérico de IgE total	68
Figura 9	Distribuição dos pacientes em porcentagem quanto ao nível sérico de IgE total	68
Figura 10	Níveis séricos de IgE total conforme gênero dos pacientes	69
Figura 11	Média dos níveis séricos de IgE total conforme gravidade do quadro clínico pelo SCORAD	70
Figura 12	Média dos níveis séricos de IgE total conforme gravidade do quadro clínico pelo SCORAD OBJETIVO	71
Figura 13	Distribuição dos pacientes segundo escore atribuído ao prurido	72
Figura 14	Distribuição do prurido segundo a gravidade do quadro clínico avaliado pelo SCORAD OBJETIVO	73
Figura 15	Distribuição da perda de sono segundo a gravidade do quadro clínico avaliado pelo SCORAD OBJETIVO	74
Figura 16	Distribuição dos pacientes segundo eosinofilia relativa	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Fatores desencadeantes de prurido na dermatite atópica ..	24
Tabela 2	Critérios para diagnóstico da dermatite atópica segundo HANIFIN & RAJKA	29
Tabela 3	Critérios da gravidade da dermatite atópica segundo RAJKA & LANGELAND	31
Tabela 4	Cálculo da pontuação do EASI	32
Tabela 5	Valores de referência para IgE no soro	60
Tabela 6	Distribuição dos pacientes conforme o gênero	62
Tabela 7	Distribuição dos pacientes conforme a faixa etária	63
Tabela 8	Distribuição dos pacientes conforme antecedente de atopia	64
Tabela 9	Distribuição dos pacientes conforme resultado do exame parasitológico de fezes	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAEDS** – Síndrome não alérgica de Dermatite Atópica
(*Non Allergic Atopic Eczema Dermatitis Syndrome*)
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- DA** – Dermatite Atópica
- EASI** – Índice de Severidade de Área de Eczema (*Eczema Area Severity Index*)
- ETFAD** - European Task Force on Atopic Dermatitis
- FcεRI** – receptor de superfície celular de alta afinidade para imunoglobulina E
(Fragment of C terminal domain receptor to specific to immunoglobulin E)
- FLG** - Filagrina
- FS** – Faculdade de Ciências da Saúde
- GMCSF** – fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos
(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
- HUB** – Hospital Universitário de Brasília
- IgE** – Imunoglobulina da classe E
- IgG** – Imunoglobulina da classe G
- IgM** – Imunoglobulina da classe M
- IL-4** – Interleucina do Tipo 4
- IL-5** – Interleucina do Tipo 5
- IL-7** – Interleucina do Tipo 7
- IL-8** – Interleucina do Tipo 8
- IL-13** – Interleucina do Tipo 13
- IL-31** – Interleucina do Tipo 31
- ISAAC** – Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância
(*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)
- IU/ml** – Unidade Internacional por mililitro
- LT** – Linfócito T

RANTES – quimiocina regulada na ativação, expressada e secretada normalmente por linfócitos T (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)

SCORAD – Escore de Dermatite Atópica (*Score of Severity of Atopic Dermatitis*)

SPSS – Pacote Estatístico para Ciências Sociais (*Statistical Package for the Social Sciences*)

Th1 – Relativo ao Linfócito T auxiliar 1 (*T helper 1*)

Th2 – Relativo ao Linfócito T auxiliar 2 (*T helper 2*)

TNF α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TNF γ - Fator de Necrose Tumoral Gama

TSLP – citocina tímica linfopoiética estromal

UnB – Universidade de Brasília

VCAM-1 – Molécula 1 de Adesão Celular aos Vasos (Vascular Cell Adhesion Molecule-1)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1	Dermatite Atópica.....	14
1.1.1	Definição.....	14
1.1.2	Histórico.....	16
1.1.3	Epidemiologia.....	17
1.1.4	Prognóstico	20
1.1.5	Quadro clínico.....	21
1.1.5.1	Prurido.....	21
1.1.5.2	Fases clínicas da dermatite atópica	27
1.1.5.2.1	Dermatite atópica do lactente	27
1.1.5.2.2	Dermatite atópica da infância	27
1.1.5.2.3	Dermatite atópica do adulto.....	28
1.1.6	Diagnóstico.....	29
1.1.7	Classificação da gravidade da dermatite atópica.....	30
1.1.8	Genética.....	35
1.1.9	Imunopatologia da dermatite atópica.....	36
1.1.9.1	A função de barreira cutânea	37
1.1.9.2	Mecanismos iniciais da inflamação cutânea	39
1.1.9.2.1	O local de início da sensibilização	40
1.1.9.2.2	A resposta imunológica sistêmica	41
1.1.9.2.3	O papel da IgE na dermatite atópica	43
1.1.9.2.4	Patologia e imunologia da pele	46
1.1.10	Dermatite Atópica Extrínseca e Intrínseca	47
1.1.11	Fatores desencadeantes.....	48
1.1.11.1	Alérgenos alimentares.....	48
1.1.11.2	Aeroalérgenos.....	49
1.1.11.3	Auto-antígenos.....	50
1.1.11.4	Agentes infecciosos.....	50
1.1.11.5	Fatores neuro-psico-imunológicos.....	51
1.1.12	Tratamento da dermatite atópica.....	52
2	OBJETIVOS	53
2.1	Objetivo Principal.....	53
2.2	Objetivos Secundários.....	53
3	MATERIAIS E MÉTODOS	54
3.1	População estudada.....	54
3.2	Estratégia do estudo	54
3.3	Critérios de inclusão.....	55
3.4	Critérios de exclusão.....	55
3.5	Grupo de estudo.....	56
3.6	Indivíduos incluídos no estudo	56
3.7	Definição do diagnóstico da dermatite atópica no grupo estudado	57

3.8	Definição da gravidade da dermatite atópica	57
3.9	Exames laboratoriais	59
3.9.1	Exames de coleta sanguínea	59
3.9.2	Exame parasitológico de fezes	60
3.10	Ética.....	61
3.11	Análise Estatística.....	61
4	RESULTADOS.....	62
4.1	Classificação da gravidade	65
4.2	Distribuição das concentrações de IgE sérica total	67
4.3	Níveis séricos de IgE total quanto ao gênero dos pacientes	69
4.4	Distribuição dos pacientes conforme índice SCORAD e média de níveis séricos de IgE total	70
4.5	Distribuição dos pacientes conforme SCORAD OBJETIVO e média de níveis séricos de IgE total	71
4.6	Distribuição do prurido nos pacientes	72
4.7	Distribuição da perda de sono nos pacientes	73
4.8	Distribuição de eosinofilia relativa nos pacientes	75
4.9	Correlação entre SCORAD e níveis séricos de IgE total	76
4.10	Correlação entre níveis séricos de IgE total e prurido	76
4.11	Correlação entre extensão do quadro clínico e níveis séricos de IgE total	77
4.12	Correlação entre intensidade do quadro clínico e níveis séricos de IgE total	77
4.13	Correlação entre perda de sono e níveis séricos de IgE total	78
4.14	Correlação entre eosinofilia relativa e níveis séricos de IgE total	78
4.15	Correlação entre níveis séricos de IgE total e gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD OBJETIVO	79
4.16	Correlação entre eosinofilia relativa e a gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD OBJETIVO	79
4.17	Correlação entre prurido e a gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD OBJETIVO	80
4.18	Correlação entre perda de sono e a gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD OBJETIVO	80
5	DISCUSSÃO.....	81
6	CONCLUSÕES.....	97
	REFERÊNCIAS.....	98
	ANEXOS.....	116
	ANEXO I	117
	ANEXO II.....	119
	ANEXO III.....	120

1 INTRODUÇÃO

1.1 DERMATITE ATÓPICA

1.1.1 Definição

Em 1923 o termo atopia foi criado por Coca e Cooke para descrever algumas manifestações clínicas de hipersensibilidade humana que caracterizavam asma e febre do feno, onde agrupavam indivíduos que possuíam a capacidade de se tornar sensíveis a determinadas proteínas às quais eram frequentemente expostos em decorrência do meio ambiente e seus hábitos de vida. Atopia é palavra de origem grega e tem significado de fora do lugar (a = fora; topo = lugar) (BOECHAT & RIOS, 2005; PIRES & CESTARI, 2005).

Dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica, altamente pruriginosa, que comumente se apresenta durante a fase de lactente ou infância, podendo persistir ou iniciar-se na fase adulta (LEUNG & BIEBER, 2003).

Dermatite atópica é uma doença difícil de ser definida devido a sua distribuição variável (usualmente flexural, mas às vezes na face extensora e, por vezes pobremente demarcada), morfologia (variando de lesões secretoras agudas e vesículas até liquenificação), curso temporal (DA é usualmente doença intermitente) e porque falta algum teste diagnóstico que sirva como padrão de referência (FLOHR & WILLIAMS, 2006).

O prurido é o principal sintoma em todos os pacientes que apresentam DA, em qualquer fase da doença, sendo o ato de coçar responsável por grande parte das lesões da pele (KLEIN & CLARK, 1999; EMERSON e colaboradores, 1997).

Prurido intenso e hiper-reatividade cutânea são os pontos cardeais da DA. O prurido desempenha um papel fundamental no aparecimento das lesões

eczematosas próprias da DA, provocadas ou intensificadas pelo ato de coçar (BOECHAT & RIOS, 2005).

O ato de coçar muitas vezes é intermitente durante o dia, porém costuma exacerbar-se durante a noite, às vezes sendo incontrolável e prejudicando o sono. É comum o paciente coçar-se enquanto dorme ou acordar para se coçar, chegando até mesmo a provocar ferimentos (STORES e colaboradores, 1998).

A DA produz transtornos em toda a estrutura familiar do paciente, comprometendo o desempenho escolar, as atividades de trabalho e lazer, entretanto, a falta de uma definição padronizada e de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da DA dificulta a padronização do diagnóstico e a realização de estudos epidemiológicos (CASTRO e colaboradores, 2006).

ISHIZAKA e JOHANSSON em 1967 identificaram uma nova classe de imunoglobulinas, os anticorpos IgE, com atividade reagínica e níveis elevados nas pessoas atópicas, sendo característica da condição atópica.

A síndrome atópica é inconfundivelmente caracterizada pela anormal regulação da produção de IgE (FLOHR & WILLIAMS, 2006). Atualmente a atopia pode ser definida como tendência individual ou familiar, portanto uma predisposição geneticamente determinada a produzir imunoglobulina E (IgE) para alérgenos ambientais comuns. IgE sérica total está elevada acima de 80% dos pacientes com DA, e os níveis de IgE geralmente correlacionam-se com a severidade da dermatite (SOMANI, 2008; LASKE & NIGGEMANN, 2004).

A atopia caracteriza-se pela tríade dermatite/rinite (rinoconjuntivite)/asma, podendo se alternar ou coexistir por períodos variáveis ao longo da vida, sendo comum o predomínio de uma dessas três manifestações (BOECHAT & RIOS, 2005).

A DA pode surgir como a primeira manifestação clínica entre as doenças atópicas na infância (LEUNG & BIEBER, 2003).

Clinicamente é caracterizada por episódios repetitivos de lesões cutâneas com prurido. Observam-se lesões de distribuição e características peculiares, que variam de acordo com a idade do paciente (OLIVEIRA & RIVITTI, 1994).

1.1.2 Histórico

Em 1922 ALFRED COCA e ROBERT COOKE apresentaram à Associação Americana de Imunologistas uma comunicação, que publicada em 1923, propõe o termo atopia (COCA & COOKE, 1923).

Atopia é palavra de origem grega e tem significado de fora do lugar (a = fora; topo = lugar), sendo o termo utilizado com o sentido de “doença estranha”. Os autores denominaram como doenças estranhas a associação de duas doenças alérgicas respiratórias: a asma com a febre do feno (rinite alérgica). Inicialmente o eczema não estava incluído nesta caracterização.

De acordo com COCA e COOKE, a atopia é: hereditária; limitada a grupos pequenos de humanos; diferente da anafilaxia, manifestando uma reatividade alterada, ambas podendo ser induzidas em animais experimentalmente; uma resposta anormal, qualitativamente, que ocorre em indivíduos particulares; caracterizada clinicamente por febre do feno e asma brônquica; associada com reações cutâneas do tipo imediato.

A doença dermatológica foi incorporada a essa definição em 1930, quando SULZBERGER propôs a classificação do eczema atópico em três fases: lactente (até 2 anos), infância (de 2 a 12 anos), adolescente e adulto (acima de 12 anos) (PIRES & CESTARI, 2005).

Em 1933, SULZBERGER e WISE apresentaram a proposta de chamar a doença de dermatite atópica (ibid.).

Em 1967, ISHIZAKA & JOHANSSON encontraram a caracterização da síndrome atópica associada aos anticorpos IgE (ibid).

1.1.3 Epidemiologia

A dermatite atópica é uma das doenças cutâneas de maior ocorrência na infância, sendo mais rara na idade adulta.

SCHULTZ-LARSEN chama a atenção para crescente prevalência da dermatite atópica, principalmente em países economicamente desenvolvidos (SCHULTZ-LARSEN, 1993).

A dermatite atópica é uma doença predominantemente infantil, do lactente e da criança (LAUGHTER e colaboradores, 2000; LEVY e colaboradores, 2003). Apresenta uma prevalência de 10 a 20% em crianças e de 1 a 3% em adultos (LEUNG & BIEBER, 2003). Mais de dois terços dos pacientes que apresentam a DA manifestam a doença no seu primeiro ano de vida; as lesões surgem em aproximadamente 85% dos pacientes até os cinco anos de idade. O surgimento antes de 1 ano de idade ocorre em 60% de crianças do sexo masculino e em 55% de crianças do sexo feminino. Menos de 2% dos casos novos ocorrem após os 20 anos de idade (LEVY e colaboradoras, 2003).

WILLIAMS descreve que aproximadamente 80% dos pacientes desenvolvem sintomas até 5 a 7 anos de idade (WILLIAMS, 2000).

Objetivando a análise da prevalência da dermatite atópica, em escala global, foi criado o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, conhecido como estudo "ISAAC". Este estudo empregou uma metodologia padronizada, realizado através de questionário escrito auto-aplicável, permitindo de modo inédito determinar-se a prevalência da DA em crianças e adolescentes, oriundos de mais de 153 centros de 56 países, de maneira nunca antes reunida (RHODEES e colaboradores, 2001). A prevalência da DA variou de 1,1% no Irã a 16% no Japão para o grupo de crianças entre 5 e 7 anos e de menos de 1% no Irã a 17,7% na Nigéria para o grupo de 13 e 14 anos. Embora os resultados não tenham sido validados com medidas de diagnóstico mais acurados como o exame físico das crianças, esses dados demonstram que a DA é um problema

mundial e não somente uma doença confinada aos países ricos do Norte e da Europa Ocidental (WILLIAMS e colaboradores, 1999).

O estudo ISAAC ainda mostrou que em todas as localidades a prevalência da DA foi maior entre as crianças menores. A presença de formas mais graves da DA ocorreu em até 3,2% dos escolares com seis a sete anos e em até 5,1% dos adolescentes. Quanto ao sexo houve discreto predomínio do sexo feminino (1,3:1) sobretudo onde foram documentados os maiores índices (WILLIAMS, 2000).

No Brasil o estudo ISAAC demonstrou uma prevalência variável de DA, de 3,8% em Salvador a 12,6% em Porto Alegre, no questionário aplicado a pacientes de 13 a 14 anos (YAMADA e colaboradores, 2002).

A prevalência da dermatite atópica tem duplicado ou triplicado nos países industrializados durante as últimas três décadas; 15 para 30% das crianças e 2 para 10% dos adultos são afetados (WILLIAMS & FLOHR, 2006).

Esta desordem é muitas vezes o prelúdio para uma diátese atópica que inclui asma e outras doenças alérgicas (BIEBER, 2008).

STENSEN e colaboradores (2008) demonstraram que a prevalência da DA tem aumentado significativamente de 1986 a 2001 na cidade de Copenhague na Dinamarca. A prevalência da DA aumentou de 17,3% em 1986 para 27,3% em 2001. Para pacientes do sexo masculino, a prevalência da DA foi de 16,4% em 1986 comparado com 25,7% em 2001. Para as pacientes do sexo feminino, a prevalência da DA foi de 18,1% em 1986 comparado com 28,7% em 2001. Níveis elevados de IgE, hiper-reatividade das vias aéreas, e rinite foram estatisticamente significante preditivos da DA. Além disso, os autores acharam que DA estava significativamente associada com hiper-reatividade das vias aéreas, rinite alérgica e níveis elevados de IgE, sustentando a idéia da tríade atópica.

TAMER e colaboradores (2008) em um estudo de prevalência de doenças dermatológicas na Turquia, estudaram 6300 pacientes pediátricos com idade entre 0 a 16 anos. Os pacientes foram divididos em quatro categorias: infância (0-2 anos de idade), pré-escolares (3-5anos), escolares (6-11anos) e

adolescentes (12-16 anos). Do total de 125 dermatoses registradas, a dermatite atópica estava presente em 11,8% das crianças. Na distribuição das doenças de acordo com o grupo etário, a DA foi a mais frequente dermatose nos grupos de infância e pré-escolares, com 50,7% de prevalência.

Estudos com variações regionais e DA foram demonstrados em diferentes climas e diferentes países. Latitudes menores e áreas rurais apresentam menor prevalência de dermatite atópica (WILLIAMS, 2000). A prevalência da DA pode estar associada com a urbanização e a industrialização. A possível associação de DA com áreas urbanas pode ser explicada pelos níveis ambientais de poluição atmosférica aumentados, alterações dietéticas e estilo de vida ocidentalizado (LEVY e colaboradores, 2003; COLGHI, 2005).

O estudo ISAAC também demonstrou a dermatite atópica ser mais comum em populações economicamente mais favorecidas tanto na Espanha quanto nos Estados Unidos (WILLIAMS e colaboradores, 1994; FRENON & JOHNSON, 1964). ARSHAD & HIDE (1992) não observaram esta associação em um estudo realizado na Inglaterra.

Têm sido realizados estudos com grupos étnicos semelhantes em diferentes ambientes. A dermatite atópica é mais comum em crianças negras de países caribenhos que vivem no Reino Unido do que em crianças caribenhas que vivem no seu país de origem (BUNNEL-MORRIS e colaboradores, 1997). Na Austrália as crianças filhos de chineses têm maior prevalência de dermatite atópica que a população local (MAR e colaboradores, 1999). Fatores ambientais provavelmente estão relacionados aos achados, além da possível maior procura aos serviços de saúde de uma população imigrante menos familiarizada com a doença, o que pode supervalorizar os dados estatísticos obtidos.

Um discreto predomínio do sexo feminino foi relatado em alguns estudos (SCHAEFER e colaboradores, 1999; BERTH-JONES e colaboradores, 1997; SELÇUK e colaboradores, 1997; FALK, 1993).

Dermatite atópica é complexa geneticamente, doença transmitida familiarmente com forte influência materna. A presença de pais atópicos é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento da doença atópica e da

dermatite atópica. O risco de transmissão vertical da doença atópica de uma mãe atópica para o seu filho é quatro vezes maior do que aconteceria se somente o pai fosse atópico (LEUNG & BIEBER, 2003). Os motivos para a diferença dos fatores de risco para a origem materna e paterna não são conhecidos.

Alguns autores sustentam a hipótese higiênica propondo que crianças de famílias com múltiplos filhos estão protegidas de desenvolver a dermatite atópica em virtude de um aumento do número de infecções na infância recente (LARSEN & HANIFIN, 2002).

Pacientes com história familiar ou pessoal de doença atópica (asma, rinite alérgica ou dermatite atópica) têm alto risco para desenvolver a DA. Atopia reflete a propensão genética para fazer imunoglobulina IgE preferivelmente que IgG para glicoproteínas alérgicas (AHUJA e colaboradores, 2003).

1.1.4 Prognóstico

A dermatite atópica pode apresentar remissão espontânea. A evolução da DA tende a ser benigna, atenuando-se com o passar dos anos. A melhora da dermatite atópica depende também da gravidade do quadro clínico: a maior parte dos casos de pouca gravidade involuem espontaneamente, e quanto mais grave o quadro clínico menores as chances de cura ao longo da vida. Os pacientes com tempo de evolução superior a seis anos são os que apresentam pior prognóstico (SHAH e colaboradores, 2002)

SHAH também cita que outros fatores que contribuem para um pior prognóstico incluem história familiar de atopia, sexo feminino, doença de início precoce, doença severa no período de lactente, asma e/ou rinite alérgica concomitante.

Os índices de remissão espontânea de dermatite atópica até a adolescência são de aproximadamente 60% (LACOUR, 1994; RYSTEDT, 1986).

Apesar de haver uma atenuação dos sintomas com o evoluir da idade, 50% a 60% dos pacientes podem apresentar recorrências da doença na idade adulta (HALKEN, 2004).

1.1.5 Quadro Clínico

1.1.5.1 Prurido

A presença de prurido e de uma dermatite eczematosa crônica e/ou intermitente com distribuição típica, é característica essencial para o diagnóstico da dermatite atópica. O prurido pode ser intermitente, presente durante todo o dia, com piora durante a noite. As conseqüências são escoriações e liquenificação cutânea (SPERGEL e PALLER, 2003).

O ato de coçar parece contribuir para o desenvolvimento da dermatite por aumentar as respostas imunológicas através da liberação de citocinas decorrente do trauma dos ceratinócitos, formando um ciclo prurido-ato de coçar responsável pelo agravamento da DA (AOKI & CESTARI, 2005).

O prurido desempenha um papel fundamental no aparecimento das lesões eczematosas próprias da DA, provocadas ou intensificadas pelo ato de coçar. Em 1936 ENGMAN e colaboradores observaram que se a pele pudesse ser protegida do ato de coçar (pelo engessamento de um membro), a erupção eczematosa não apareceria, apesar da pele permanecer intensamente pruriginosa.

O mecanismo etiopatogênico do prurido e os seus principais mediadores ainda são pouco compreendidos.

Prurido é regularmente definido como uma sensação desagradável provocando um desejo de coçar. Porém, o mecanismo neuronal não está completamente entendido. Registros eletrofisiológicos têm mostrado que a

coceira é transmitida pela ativação de uma subpopulação de quimionociceptores desmilenizados e uma via central especializada. A ativação cutânea destes receptores de coceira é seguida da liberação de neuropeptídeos também provoca uma reação inflamatória local. Portanto, coceira pode ser considerada como uma percepção sensorial cutânea, que requer excitação de quimionociceptores especializados na pele (STÄNDER & STEINHOFF, 2002).

Vários estudos têm mostrado claramente que o número de fibras nervosas cutâneas está alterado nas lesões da pele atópica. Há um aumento das fibras sensoriais, mas uma diminuição das fibras nervosas autonômicas adrenérgicas (TOBIN e colaboradores, 1992) foram observadas, indicando um papel diferencial das fibras nervosas primárias e autonômicas na fisiopatologia do prurido na DA.

Entretanto, alguns estudos imuno-histoquímicos de distribuição de neuropeptídeos nas fibras nervosas cutâneas foram realizados. Aumento do número de neurofilamentos e substância p-positiva nas fibras nervosas foram observados na derme papilar e na junção dermo-epidérmica, na epiderme e ao redor das glândulas sudoríparas nas lesões da pele atópica. Hipertrofia das fibras nervosas também foi demonstrada na DA, que pode ser devido ao aumento da liberação do fator de crescimento de nervos secretado pelos ceratinócitos da camada basal (STÄNDER & STEINHOFF, 2002).

A sensação de prurido decorre de múltiplos fatores. Nos pacientes com DA ocorre um aumento de número de fibras cutâneas nervosas, hipertrofia nas fibras sensoriais e nos neurofilamentos das fibras nervosas e a presença de células de Schwann mais próximas da epiderme. Os axônios perdem seu citoplasma e passam a se comunicar diretamente com as células da derme. Substâncias como histamina, neuropeptídeos, acetilcolina, bradicinina, serotonina, interleucinas, interferon-gama, neurotrofinas, proteínas liberadas de eosinófilos e a xerose cutânea estão relacionadas com o prurido nestes pacientes (IKOMA e colaboradores, 2003).

Os pacientes portadores da DA têm o limiar reduzido para prurido. Como resultado, alérgenos, baixa umidade, suor excessivo e a presença de irritantes

como lã, acrílico, sabões e detergentes podem exacerbar o prurido e a coçadura (SPERGEL e PALLER, 2003).

Somado às alterações neurofisiológicas mediando o prurido na DA, a pele dos pacientes com DA revela uma alta tendência à coceira às mínimas provocações devido a um reduzido limiar para coceira e prolongada duração do estímulo do prurido quando comparada com a pele saudável (MORREN e colaboradores, 1994).

Vários fatores desencadeadores de prurido são conhecidos os quais liberam mediadores dos mastócitos ou induzem reações vasomotoras e sudoríparas que causam coceira, e tudo pode estar sujeito a influências emocionais (HANIFIN, 1986).

Outros fatores como xerose, estímulo térmico ou emocional da transpiração, microvasculatura cutânea, lã, solventes lipídicos e estresse também são considerados desencadeadores de prurido na DA (Tabela 1) (STÄNDER & STEINHOFF, 2002).

Xerose da pele nos pacientes com DA reflete um distúrbio da barreira epidérmica e é sabidamente um ativador do prurido nos pacientes com DA de todas as idades. Um aumento da perda de água transepidérmica e uma diminuída capacidade da camada córnea de segurar a água foi medida o que pode ser resultado de arranjo incompleto da lamela lipídica intercelular no estrato córneo. Este ressecamento generalizado da pele desencadeia o prurido por mecanismo desconhecido (WERNER, 1986). Uma possibilidade pode ser que uma diminuição da função de barreira da pele auxilie a penetração de agentes irritantes e desencadeadores do prurido (WAHLGREN, 1999).

Tabela1 - Fatores desencadeantes de prurido na dermatite atópica (Adaptado de STÄNDER & STEINHOFF, 2002)

Fatores desencadeantes	Exemplos
Fatores desencadeantes endógenos	Perspiração (mais comum fator desencadeante na DA) Xerose Microvasculatura cutânea Estresse emocional
Irritantes exógenos	Ato de coçar Temperaturas quentes Fibras de lã Solventes lipídicos (sabões, detergentes) Desinfetantes
Alérgenos de contato e aeroalérgenos	Poeira Pêlos de animais Pólen Fungos
Agentes microbianos	Infecções virais Estafilococos aureus Pitirosporum, Cândida, Dermatófitos
Alimentos	Alimentos quentes, alimentos condimentados Bebidas quentes Bebidas alcoólicas

Prurido generalizado desencadeado por estímulo da transpiração (térmico ou estímulo emocional) é uma marca típica e representa o fator desencadeante mais comum de prurido nos pacientes com DA (BELTRANI, 1999). O mecanismo básico do prurido induzido pela transpiração ainda não é totalmente conhecido, mas há evidências de que a acetilcolina está envolvida. Acetilcolina estimula a glândula sudorípara ecrina, e em muitos estudos foi achado um aumento da acetilcolina na pele dos pacientes com DA (STÄNDER & STEINHOFF, 2002).

Há considerável evidência de que a microvasculatura cutânea contribui para o prurido. Clinicamente, coceira é mais associada com eritema e hipertermia. Muitos mediadores do prurido como histamina, triptase, acetilcolina, substância P e prostaglandinas são potentes vasodilatadores, raramente vasoconstritores como neuropeptídeo Y ou catecolaminas. Entretanto, pacientes com DA são mais susceptíveis ao estresse e mostram vasodilatação aumentada (ibid).

Prurido produzido pelo contato direto com lã em pacientes com DA é um fenômeno característico e reproduzível (BENDSOE e colaboradores, 1987).

Outros irritantes exógenos como solventes lipídicos ou desinfetantes podem contribuir para agravar a xerose e desse modo o prurido. Contactantes aero-alérgenos como poeira doméstica ou pólen podem também provocar inflamação e prurido. Agentes microbiológicos como as bactérias (*Stafilococcus aureus*) ou fungos podem exacerbar a dermatite e por meio disso o prurido (MORREN e colaboradores, 1994; BELTRANI, 1999).

Substâncias que aumentam o fluxo sanguíneo, levando à vasodilatação ou liberando histamina podem também desencadear prurido e eritema. Dentre estes, calor, alimentos quentes e condimentados, bebidas quentes e bebidas alcoólicas são mais provavelmente produtores de prurido em pacientes com DA (MORREN e colaboradores, 1994; BELTRANI, 1999). Na infância recente, alergias alimentares exacerbam lesões eczematosas cutâneas, entretanto elas muitas vezes se resolvem com o aumento da idade em crianças ou adultos (SICHERER & SAMPSON, 1999).

Em geral, prurido pode ser induzido ou modificado pela percepção cognitiva do estresse como fadiga, ansiedade, emoções reprimidas, como também por doenças psiquiátricas como a depressão. Esse mecanismo de desencadeamento do prurido é desconhecido, mas a ativação do sistema psico-neuro-endócrino é provável. Neuropeptídeos como a substância P, neuropeptídeo Y, somatostatina liberados de nervos sensitivos aferentes ou neurotransmissores como as catecolaminas e acetilcolina produzidos pelas

fibras nervosas autônomas podem estar associados com estresse emocional e sintomas cutâneos (STÄNDER & STEINHOFF, 2002).

Novos mediadores têm sido descritos associados ao prurido da dermatite atópica, incluindo proteases, interleucina-31 (IL-31) e fator de crescimento nervoso (YOSIPOVITCH & PAPOIU, 2008)

Recentemente foi achado que a IL-31 está envolvida na dermatite, prurido das lesões cutâneas, alergias e hipersensibilidade de vias aéreas (CASTELLANI e colaboradores, 2006). Interleucina-31 (IL-31) é uma citocina produzida pelas células T que aumentam a sobrevivência das células hematopoiéticas e estimulam a produção de citocinas inflamatórias pelas células epiteliais (BIEBER, 2008).

SONKOLI e colaboradores (2006) analisaram a expressão da IL-31 na pele de indivíduos saudáveis e pacientes com doença cutânea inflamatória crônica, e além disso, a expressão da IL-31 foi analisada na pele não lesional dos pacientes com DA após exposição a alérgenos ou superantígenos. Como resultado obtiveram que a IL-31 estava significativamente mais elevada nos pacientes com prurido atópico comparado com lesões inflamatórias psoriáticas não pruriginosas. In vivo, superantígeno estafilocócico rapidamente induz a expressão de IL-31 em indivíduos atópicos. Concluem que a IL-31 fornece um novo elo entre a colonização estafilocócica, subsequente ativação das células T e indução de prurido nos pacientes com DA. Estes achados implicam a interleucina 31 como o maior fator na gênese do prurido na dermatite atópica.

O conhecimento sobre a anatomia e a fisiologia da percepção central e regulação do prurido está distante de estar completa (STÄNDER & STEINHOFF, 2002).

1.1.5.2 Fases clínicas da dermatite atópica

Do ponto de vista clínico a dermatite atópica pode ser dividida em três fases evolutivas que têm características peculiares quanto à morfologia e à localização das lesões: a fase do lactente (3 meses aos 2 anos), a fase da infância (2 aos 12 anos) e a fase do adolescente e adulto (a partir dos 12 anos) (OLIVEIRA & CESTARI, 2005).

1.1.5.2.1. Dermatite atópica do lactente

A DA surge, comumente nos primeiros três meses de vida. Esta fase reflete as manifestações da doença até os 2 anos de idade. Geralmente é mais aguda com lesões pápulo-vesiculosas sobre a pele eritematosa e com presença de exsudato seroso. As lesões tendem a ser simétricas, atingindo as laterais dos membros e da face, poupando a região central facial. No couro cabeludo o comprometimento pode ser de difícil distinção com o eczema seborréico. O eczema da DA pode atingir o tronco, mas as lesões normalmente não atingem a região das fraldas. A xerose cutânea inicialmente não aparece nessa fase da doença (SPERGEL & PALLER, 2003).

1.1.5.2.2 Dermatite atópica da infância

Nesta fase a DA pode seguir a fase do lactente sem interrupção, surgindo a partir do segundo ano de vida e indo até a puberdade. O aspecto das lesões é variável. A partir do segundo ano a pele tende a se tornar xerótica. As lesões

agudas são eritematosas, secretantes, tornando-se crostosas e muitas vezes impetiginizadas. Elas são mal delimitadas em muitos casos. As lesões mais crônicas tendem a adquirir um aspecto numular no tronco e nos membros. Em casos mais leves, as lesões são pouco inflamatórias e palpáveis na forma de rugosidade cutânea nas convexidades. A liquenificação inicia-se somente em torno do segundo ano (TAIËB, 2005).

A dermatite atópica infantil é caracterizada por uma dermatite papular exsudativa, acometendo as áreas flexurais. As lesões tornam-se mais localizadas em dobras do pescoço, antecubitais e poplíteas. Quando há envolvimento facial, pode atingir as áreas periorbitais, sendo que em algumas crianças o acometimento pode ser inverso, predominantemente em áreas extensoras (SPERGEL & PALLER, 2003; TAIËB, 2005).

A doença evolui com cronificação, surgindo espessamento importante do estrato córneo – liquenificação –podendo ser comuns as discromias cutâneas (TAIËB, 2005).

1.1.5.2.3 Dermatite atópica do adulto

A fase adulta da DA inicia-se, comumente, na puberdade e frequentemente tem continuidade na vida adulta.

Atinge preferencialmente as áreas de flexão, como cervical, antecubital e poplíteas, sendo também freqüente em punhos, mãos e mamilos. A face é geralmente acometida, apresentando palidez e lesões eczematosas, particularmente nas regiões perioral e periorbital. As lesões tendem a ser mais difusas, caracterizadas por pápulas eritematosas, descamativas e secas e há a formação de grandes placas liquenificadas. A xerose é proeminente e se apresenta com descamação fina disseminada. É comum em pacientes adolescentes e adultos o acometimento das mãos e dos pés (SPERGEL & PALLER, 2003; OLIVEIRA & CESTARI, 2005).

1.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da DA é estabelecido através de critérios definidos por HANIFIN & RAJKA (1980)

Os critérios são hierarquizados em duas categorias: critérios maiores e menores. Para estabelecer o diagnóstico da DA é necessária a presença de três critérios de cada uma das categorias.

Tabela 2 - Critérios para diagnóstico da dermatite atópica segundo HANIFIN & RAJKA, 1980

Critérios Maiores
Prurido
Morfologia e distribuição típica: adultos - lesões flexurais; crianças e lactentes: lesões na face e superfícies extensoras
Dermatite crônica recidivante
História familiar ou pessoal de atopia
Critérios Menores
Xerose
Ictiose / queratose pilar / hiperlinearidade palmar
Reatividade cutânea positiva
IgE sérica elevada
Surgimento em idade precoce
Tendência a infecções de pele
Dermatite de mãos e pés
Eczema de mamilos
Queilite
Conjuntivite
Prega ocular de Dennie-Morgan
Ceratocôneo
Catarata subcapsular anterior
Escurecimento orbital
Eritema / palidez facial

continua

continuação

Tabela 2 - Critérios para diagnóstico da dermatite atópica segundo HANIFIN & RAJKA, 1980

Critérios Menores
Pitiríase Alba
Dobras no pescoço anterior
Prurido ao suor
Intolerância a lã e solventes lipídicos
Acentuação perifolicular
Intolerância alimentar
Fatores ambientais/emocionais alterando curso da doença
Dermografismo branco

Fonte: HANIFIN & RAJKA, 1980

1.1.7 Classificação da Gravidade da Dermatite Atópica

Em relação à gravidade, a dermatite atópica pode ser classificada, em leve, moderada e grave.

Existem diferentes métodos de medição da gravidade da DA, sendo os critérios de escore estabelecidos por RAJKA & LANGELAND (1989) de fácil aplicação na prática clínica e muito utilizados em estudos epidemiológicos gerais (RAJKA, 1989).

Existem, entretanto, outros sistemas de medição da gravidade da DA como EASI e SCORAD, de aplicação prática mais complexa e mais utilizada para avaliar pequenas variações na gravidade, como em estudos terapêuticos (EUROPEAN TASK FORCE OF ATOPIC DERMATITIS, 1993; RAJKA & LANGELAND, 1989).

Tabela 3 – Critérios de Gravidade da dermatite atópica segundo RAJKA e LANGELAND

Extensão (pontos)
Fase Adulta e Infantil
Menos que aproximadamente 9% da área corporal (1)
Entre 9% e 36 % da área corporal (2)
Mais que 36% da área corporal (3)
Lactentes (pontos)
Menos que 18% da área corporal (1)
Mais que 18% e menos que 54% da área corporal (2)
Mais que 54% da área corporal (3)
Curso (pontos)
Mais que 3 meses de remissão durante 1 ano (1)
Menos que 3 meses de remissão durante 1 ano (2)
Curso contínuo (3)
Intensidade (pontos)
Prurido discreto, ocasionalmente atrapalhando o sono noturno (1)
Prurido moderado, perturbando o sono com mais frequência (2)
Prurido intenso, usualmente atrapalhando o sono noturno (3)

Fonte: RAJKA e LANGELAND (1989)

Soma dos escores:

3-4: Dermatite leve

5-7: Dermatite moderada

8-10: Dermatite grave

Dos principais índices para fins de pesquisa, os mais utilizados são o Eczema Area and Severity Index (EASI)(HANIFIN e colaboradores, 2001) e o Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) (EUROPEAN TASK FORCE OF ATOPIC DERMATITIS, 1993).

O EASI é uma pontuação que considera: eritema, induração/pápulas, escoriação, liquenificação (0 a 3: 0 = nenhum, 3 = grave) e áreas de superfície corpórea comprometidas (0 = nenhuma, 6 = 100%). A pontuação é calculada somando-se as pontuações das quatro regiões corpóreas: cabeça/pescoço, membros superiores, tronco e membros inferiores.

Tabela 4 – Cálculo da pontuação do EASI

Cabeça / pescoço	$(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0,1$
Membros superiores	$(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0,2$
Tronco	$(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0,3$
Membros Inferiores	$(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0,4$
E = eritema; I = induração/pápulas; Ex = escoriação; L = liquenificação	

Fonte: HANIFIN e colaboradores, 2001

O índice SCORAD utiliza uma avaliação onde cada item seja escolhido na lesão mais representativa:

A) a extensão da superfície corpórea afetada (adaptada a partir da regra dos nove utilizada nos pacientes queimados). A extensão da doença é designada pela letra A e é calculada de acordo com a regra dos nove. Tem um peso de 20% do score.

B) a intensidade de seis sinais clínicos: eritema, edema/papulação, exsudação/crostas, escoriações, liquenificação (avaliados na lesão mais representativa) e xerose na pele não afetada, avaliados em uma escala de 0 a 3. Cada item recebe quatro graus (0=ausente, 1= leve, 2= moderado, 3= severo). A intensidade é designada pela letra B, e seu valor final é dado pela soma dos graus de cada item. Corresponde a 60% do score.

C) sintomas subjetivos de prurido e perda de sono: os sintomas subjetivos avaliados são o prurido e perda de sono. Em uma escala visual que varia de 0 a 10, o paciente ou seus pais/responsáveis atribui valores a estes sintomas. A perda de sono é avaliada levando-se em consideração as últimas três noites. Somam-se os valores de prurido e perda de sono, para o valor dos sinais subjetivos. Este valor é designado pela letra C. Corresponde a 20% do score.

Os sinais objetivos de extensão e intensidade do quadro clínico são avaliados pelo médico assistente. Em relação aos sintomas subjetivos de prurido e perda de sono, o paciente atribui valores aos seus sintomas.

Calcula-se o SCORAD pela regra $A/5 + 7B/2 + C$. O escore máximo alcançado é 103.

Classifica-se a severidade do eczema de acordo com os seguintes parâmetros:

- índice SCORAD < 25 = leve
- índice SCORAD de 25 a 50 = moderado
- índice SCORAD > 50 = grave

Outro parâmetro utilizado para avaliar a gravidade da dermatite atópica é o SCORAD OBJETIVO, no qual se calcula com a fórmula $A/5 + 7B/2$. O escore máximo alcançado é de 83.

A gravidade do quadro clínico da dermatite atópica, de acordo com SCORAD OBJETIVO, tem os seguintes parâmetros atribuídos:

- SCORAD OBJETIVO < 15 = leve
- SCORAD OBJETIVO entre 15 a 40 = moderada
- SCORAD OBJETIVO maior que 40 = grave

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name First Name

Date of Birth -- DD/MM/YY

Date of Visit --

INSTITUTION

PHYSICIAN

Topical Steroid used:

Potency (brand name)

Amount / Month (6)

Number of flares / Month

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Edema/Papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness II	

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS
(average representative area)

0= absence
1= mild
2= moderate
3= severe

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS+SLEEP LOSS

SCORAD A/5+7B/2+C

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10) 0 10

SLEEP LOSS (0 to 10) 0 10

TREATMENT:

REMARKS:

Figura 1 - SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis

1.1.8 Genética da Dermatite Atópica

Pais com dermatite atópica conferem um maior risco para os filhos desenvolverem a DA do que pais portadores de asma e/ou rinite alérgica, o que sugere a existência de gene específico para a dermatite atópica (LEUNG & BIEBER, 2003; MORAR e colaboradores, 2006).

A ocorrência de maior número de pacientes com DA entre filhos de pais atópicos, principalmente quando os pais eram portadores de DA foi demonstrada por DOLD e colaboradores (1992). Tais achados servem para caracterizar esses pacientes como uma população de risco para o desenvolvimento da doença.

A razão de concordância para a dermatite atópica é maior entre gêmeos monozigóticos (77%) que entre gêmeos dizigóticos (15%) (HOPP e colaboradores, 1984; SCHULTZ-LARSEN & HOLM, 1985).

Mapeamento genético tem demonstrado possível loci relacionado à dermatite atópica nos cromossomos 3q21 (LEE e colaboradores, 2000), 1q21, 3p22-24,16q, 17q25, 20 p (COOKSON & MOFFATT, 2002) e 3p26 (HAAGERUP e colaboradores, 2004).

A IgE sérica está relacionada ao locus do cromossomo 3q21, 5q31-33 (HOFFJAN & EPPLEN (2005) e 16q23.

BIEBER (2008) descreve as citocinas envolvidas na regulação da síntese de IgE: interleucina-4, interleucina-5, interleucina-12, interleucina-13, e fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos (GM-CSF). Estas e outras citocinas são produzidas por dois tipos de linfócitos T. Linfócitos T auxiliares de padrão 2 (Th2) produzem interleucina-4, assim como interleucina-5 e interleucina-13, duas citocinas que fazem uma regulação para mais de IgE. Linfócitos T auxiliares de padrão 1 (Th1) produzem principalmente interleucina-12 e interferon-gama (IFN- γ) que suprime a produção de IgE e estimula a produção de anticorpos IgG. Mutações que afetam a função da região promotora de citocinas ativadoras de linfócitos RANTES (reguladas na ativação, Linfócito T normal expressado e secretado) (17q11) e polimorfismos de ganho de função na

subunidade do receptor da interleucina-4 (16q12) foram identificados em pacientes com dermatite atópica. Polimorfismos do gene codificador de interleucina-18, que contribuem para a mudança de regulação cruzada de Th1 e Th2 em direção a resposta Th1-mediada (polarização Th1), ou polimorfismos do gene codificador de receptores do sistema imune inato podem contribuir para a desregulação entre as respostas imunes Th1 e Th2 na dermatite atópica. Em pessoas com dermatite atópica, uma dominância geneticamente determinada de citocinas Th2 afeta a maturação dos linfócitos B e um rearranjo genômico destas células favorece a classe de isótopos trocar de IgM para IgE.

No cromossomo 1q21.3 foi identificado o gene da filagrina (FLG), que codifica a proteína chave na diferenciação epidérmica. Em pacientes europeus com dermatite atópica foram identificadas algumas mutações de perda de função do gene (WEIDINGER e colaboradores, 2006; MARENHOLZ e colaboradores, 2006). Mutações distintas de FLG foram registradas em pacientes japoneses (NOMURA, 2007).

A dermatite atópica é uma doença genética complexa que surge da interação gene-gene ou gene-meio-ambiente. A doença emerge de dois grupos importantes de genes: gene codificador epidérmico ou outra proteína estrutural epitelial, e genes codificadores de elementos maiores do sistema imune (BIEBER, 2008).

1.1.9 Imunopatologia da Dermatite Atópica

A etiopatogenia da DA não está totalmente esclarecida e tem sido demonstrada inter-relação complexa envolvendo fatores genéticos, imunitários, ambientais, psicossomáticos, farmacológicos e alteração da própria estrutura da pele (CASTRO e colaboradores, 2006).

Atualmente a DA é classificada segundo o ponto de vista fisiopatológico em extrínseca e intrínseca. Muitos pacientes com DA demonstram altos níveis

de imunoglobulina IgE total e IgE alérgeno-específica no seu sangue ou pele, e alguns não mostram estes padrões (PARK e colaboradores, 2006). A extrínseca ou alérgica atinge 70% a 80% dos pacientes com DA e se relaciona à sensibilização contra alérgenos ambientais e níveis elevados de IgE. A intrínseca ou não alérgica, que ocorre em 20% a 30% dos casos, é acompanhada de baixos níveis de IgE e ausência de detecção de sensibilização alérgica (SCHMID-GRENDELMEIER e colaboradores, 2001).

Muito do progresso feito no entendimento da imunologia desta doença está relacionada à forma extrínseca ou IgE-mediada da doença (LEUNG & BIEBER, 2003).

1.1.9.1 A Função de Barreira Cutânea

Um compartimento epidérmico intacto é um pré-requisito para a função da pele como uma barreira física e química. A barreira cutânea é formada pelo estrato córneo, constituído de um compartimento duplo, heterogêneo, onde os principais elementos são os corneócitos e os lipídeos extracelulares. Os lipídeos extracelulares do estrato córneo são compostos fundamentalmente de quantidades equimolares de ceramidas (45% a 50%), colesterol (25%) e ácidos graxos livres (10% a 15%). As ceramidas, caracterizadas por mais de sete subfrações são essenciais para a função de barreira (MADISON, 2003).

Uma alteração da barreira que cause um aumento da perda de água transepidérmica é um padrão distintivo da dermatite atópica. Mudanças nas ceramidas da pele são secundárias à variação no pH do estrato córneo que podem causar distúrbio da maturação dos corpos lamelares e prejudicarem a barreira (BIEBER, 2008).

A diminuição dos ácidos graxos livres juntamente com a diminuição das ceramidas, pode comprometer a integridade da barreira cutânea e facilitar a

perda de água transepidérmica e perpetuar o processo inflamatório (PROKSCH e colaboradores, 2003).

Uma das principais funções da barreira cutânea é o controle da permeabilidade. Quando há perda desta função, a pele passa a sofrer as conseqüências de agressões físicas, químicas ou biológicas (CASTRO e colaboradores, 2006).

A composição alterada dos lipídeos do estrato córneo é o defeito básico da dermatite atópica levando a aumento da permeabilidade a alérgenos e irritantes (PASTORE e colaboradores, 2000).

Estudos genéticos têm destacado a importância das mutações da filagrina (FLG) na DA. Filagrinas contribuem para o citoesqueleto de queratina pelo funcionamento como um modelo para a montagem do envelope cornificado; além disso, produtos da quebra das FLG contribuem para a capacidade de retenção de água do estrato córneo (BIEBER, 2008).

O prurido intenso e a escarificação em combinação com a hiperreatividade cutânea e a redução do limiar ao prurido, são a base do círculo vicioso na DA. Como conseqüência ao ato de coçar ocorre estimulação mecânica contínua e liberação de citocinas pelo ceratinócitos (FARTASCH, 1997).

A deficiência de ácidos graxos de cadeia longa tem sido descrita em pacientes com DA. Um defeito na enzima delta-6 dessaturase responsável pela conversão do ácido linoléico em ácido dihomogamalinoléico foi descrito em estudos da década de 1990. Este último é substrato à síntese de prostaglandina E1 que tem ação antiinflamatória. Este desequilíbrio pode contribuir para o aumento relativo da síntese de prostaglandina E2, que tem ação inflamatória (CASTRO e colaboradores, 2006).

Os ceratinócitos dos pacientes com DA não atuam apenas como barreira física uma vez que manifestam anormalidade intrínseca na produção de citocinas e quimiocinas, como a liberação de quantidades aumentadas de fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$) e interleucina-1 β . Em resposta a produção de $TNF\alpha$

e interferon gama ($IFN\gamma$) ocorre também a liberação da proteína quimioatrativa de monócito 1, RANTES e IL-8. Estas contribuem para o recrutamento de células inflamatórias e perpetuação da resposta inflamatória da pele (LEUNG & BOGUNIEWICZ, 2003).

Os ceratinócitos dos pacientes com DA produzem grande quantidade de citocina tímica linfopoiética estromal (IL-7) que contribui para a iniciação da cascata alérgica pela indução da migração das células de Langerhans (CL) para os linfonodos. Esta citocina também estimula a produção de IL-5, IL-13 e $TNF\alpha$ pelos linfócitos T não diferenciados (LTh0) e de quimiocinas pelas células dendríticas (CDs), o que resulta na quimiotaxia de células do tipo Th2 (KAKINUMA e colaboradores, 2001).

Linfócitos T ativados também produzem a apoptose de ceratinócitos, contribuindo para o processo de espongiose visto na dermatite atópica aguda (TRAUTMANN e colaboradores, 2001). Este processo é mediado pelo $IFN\gamma$ derivado das células T, que regula para mais o ligante Fas nos ceratinócitos (TRAUTMANN e colaboradores, 2000). Além disso, os ceratinócitos que entram em processo de apoptose vão liberar outros fatores quimiotáticos que recrutam mais células T para e epiderme ampliando o processo inflamatório.

Essas ações dos ceratinócitos como células inflamatórias podem explicar a ligação existente entre o ato de coçar e o desencadeamento de inflamação cutânea mediada por LTh2 no indivíduo atópico (ONG e colaboradores, 2002).

1.1.9.2 Mecanismos iniciais da inflamação cutânea

O mecanismo inicial que induz inflamação cutânea nos pacientes com dermatite atópica é desconhecido.

A dermatite atópica de início recente usualmente emerge na ausência de sensibilização alérgica IgE mediada detectável, e em algumas crianças tal sensibilização nunca ocorre (ILLI e colaboradores, 2004) .

1.1.9.2.1 O local de início da sensibilização

Em pacientes com dermatite atópica de início recente, sensibilização IgE-mediada às vezes ocorre em semanas ou meses depois do aparecimento das lesões, o que sugere ser a pele o local de sensibilização (ILLI e colaboradores, 2004).

A disfunção da barreira epidérmica é um pré-requisito para a penetração de alérgenos de alto peso molecular do pólen, produtos da poeira doméstica, micróbios, e alimentos. Essas moléculas direcionam as células dendríticas para aumentarem a polarização Th2. Existem numerosas células T na pele, aproximadamente duas vezes o número em circulação. Além disso, ceratinócitos na pele atópica produzem altos níveis de interleucina-7- semelhante à linfopoetina tímica estromal que sinalizam às células dendríticas na direção de polarização Th2. Por induzir a produção de grande quantidade de citocinas como as GM-CSF ou quimiocinas, inflamação cutânea difundida pode afetar o sistema imunitário adaptativo, alterar o fenótipo de monócitos circulantes (BRATTON e colaboradores, 1995; NOVAK e colaboradores, 2002) e aumentar a produção de prostaglandina E na dermatite atópica (CHAN e colaboradores, 1993).

IgE antígeno-específico é a maior estrutura de identificação para alérgenos nos mastócitos e basófilos. Este pode ser o instrumental para a indução de tolerância alérgeno-específica ou nos mecanismos anti-inflamatórios (BRUYNZEEL-KOOMEN e colaboradores, 1986).

1.1.9.2.2 A resposta imunológica sistêmica

Muitos pacientes com dermatite atópica têm eosinofilia no sangue periférico e aumento da concentração sérica de IgE refletindo a predominante resposta imune Th2 nesta doença (ALLAN e colaboradores, 2005).

Células mononucleares do sangue periférico dos pacientes com DA têm uma diminuída capacidade de produzir IFN- γ , que está inversamente correlacionada com concentrações séricas de IgE (LEUNG & BIEBER, 2003). Níveis séricos de interferon- γ (IFN- γ) têm sido demonstrados como diminuídos nos pacientes com DA, esta associação pode ser devido a deficiência de produção de interleucina-18 pelos pacientes com DA, um indutor da produção de interferon- γ (HIGASHI e colaboradores, 2001) . Entretanto, um aumento nas frequências de células T alérgeno-específicas produzindo IL-4, IL-5 e IL-13, mas baixo IFN- γ , estão presentes nos pacientes com DA, e além disso contribuem para a predominância de Th2 (ALLAN e colaboradores, 2005).

Estas mudanças imunológicas são importantes porque as interleucinas 4 e 13 são citocinas que estão criticamente envolvidas na indução de IgE. Estas citocinas também induzem a expressão de moléculas de adesão vascular como VCAM-1, que estão envolvidas na infiltração eosinofílica e regulação negativa da atividade da citocina tipo-Th1. Em contraste, interferon- γ inibe a produção de IgE, proliferação das células Th2, e expressão de receptores da interleucina-4 nas células T. Interleucina 5 participa do desenvolvimento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos (LEUNG & BIEBER, 2003).

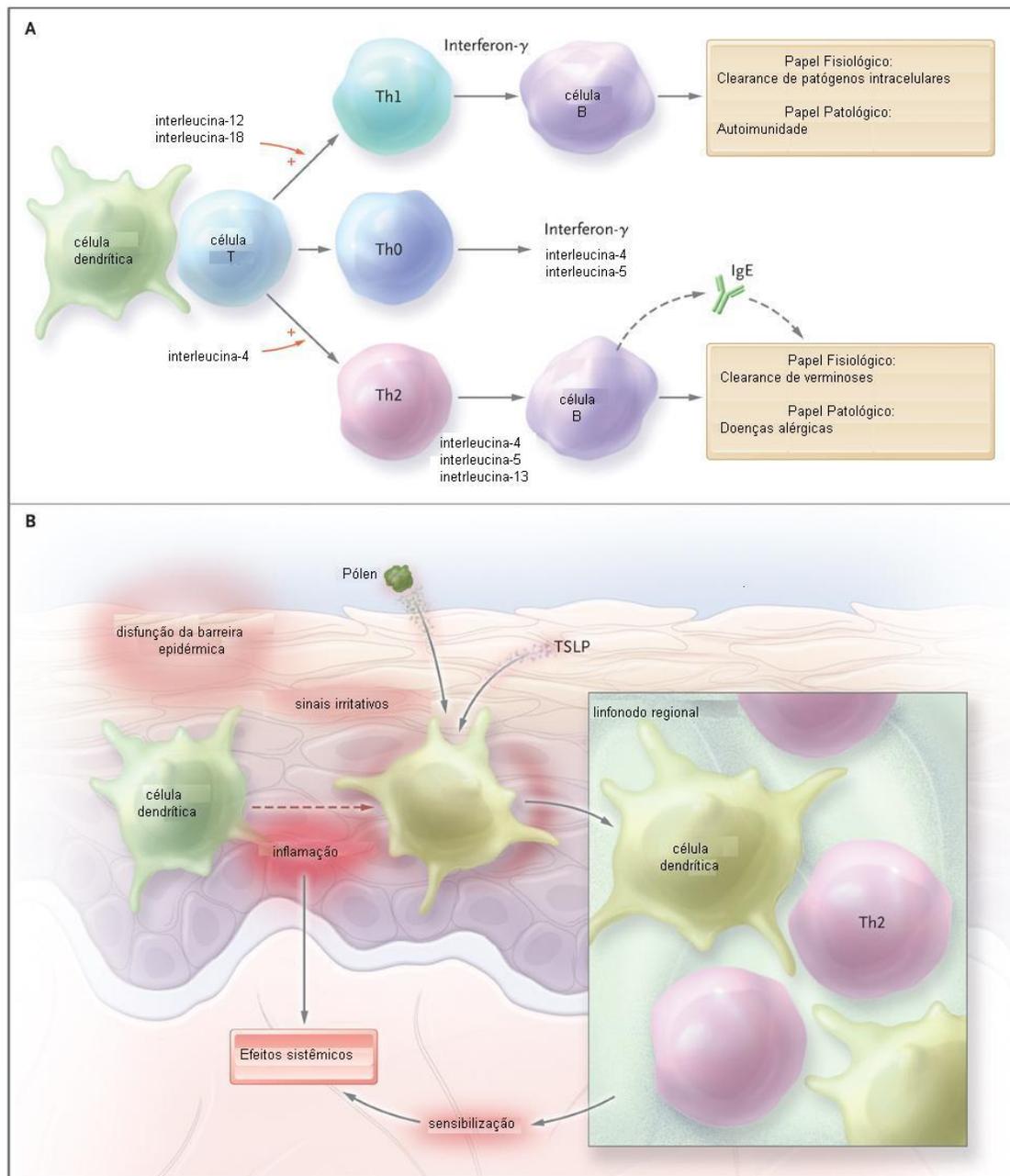


Figura 2 - Adaptada de BIEBER 2008. O Paradigma Th1-Th2 e Seu Papel na Alergia e a Pele como o Local de Iniciação da Sensibilização.

A figura mostra que o efeito de diferenciação do Linfócito T auxiliar (Th) é ditada pela célula dendrítica, o micro-meio-ambiente ou ambos. Na apresentação de antígeno, linfócitos T são submetidos a interleucina-12 e interleucina-18 ou interleucina-4, que polariza-os a linfócitos Th1 ou Th2,

respectivamente. As células Th1 produzem interferon-gama, ao passo que linfócitos Th2 produzem interleucina-4, interleucina-5, e interleucina-13. As células Th0 produzem citocinas tanto Th1 como Th2, provavelmente em resposta ao menos limitado sinal de polarização. Ambos tipos de células T auxiliares têm distintos papéis fisiológicos, e é suposto que um equilíbrio sutil entre Th1 e células Th2 é fornecido sob condições normais. No entanto, uma predominância forte Th2 leva a condições patológicas como superprodução de IgE e doenças alérgicas. A figura 2B mostra inflamação não mediada por IgE. A disfunção da barreira epidérmica, sinais irritativos mecânicos, ou eventos mediados por células T que não envolvem IgE levam a uma reação inflamatória inicial acompanhada por uma alteração da função de células dendríticas. Estas células também são submetidas a citocina tímica linfopoiética estromal (TSLP) localmente produzidas e os mediadores derivados de pólen. Como resultado, as células dendríticas migram aos linfonodos regionais e induzem uma polarização alérgeno-específica Th2. A reação inflamatória também pode ter um efeito sistêmico substancial no sistema imune adaptativo, favorecendo o desenvolvimento de sensibilização IgE mediada.

1.1.9.2.3 O papel da IgE na dermatite atópica

Interações entre susceptibilidade genética, meio-ambiente, anormalidades farmacológicas e fatores imunológicos contribuem na patogênese da DA. Muito do progresso realizado em entender a imunologia desta doença é relacionado à forma extrínseca ou IgE mediada da doença. Claramente a DA tem uma base imunológica como confirmada pela observação nas desordens de imunodeficiência primária de célula T que têm elevadas concentrações de IgE sérica e as lesões eczematosas cutâneas são melhoradas após transplante de medula óssea. Em animais, a dermatite atópica não ocorre na ausência de células T (LEUNG & BIEBER,2003).

A Imunoglobulina E possui um importante papel nas reações induzidas por alérgenos mediadas por células. As células Th2 contribuem para estes mecanismos, que são diferentes das reações de hipersensibilidade tardias convencionais mediadas por células Th1. As reações bifásicas IgE dependentes são muitas vezes associadas com reações alérgicas clinicamente manifestadas e podem ajudar o processo inflamatório da DA. Reações do tipo imediata relacionadas a liberação de mediador pelos mastócitos carreando IgE alérgeno-específico podem ocasionar o prurido e eritema que estão presentes após a exposição a alérgenos relevantes. Deste modo, reações tardias IgE dependentes podem induzir a sintomas mais persistentes. A célula T infiltrada nas reações cutâneas tardias alérgeno-induzidas têm um aumento de RNA mensageiro (RNAm) para IL-3, IL-4, IL-5 e fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) mas não para INF- γ . Estas células são, portanto, similares para a célula Th2 documentadas nas células de dermatite atópica. Além disso, o padrão de adesão molecular expresso nas reações cutâneas tardias é muito similar ao da DA. Uma sustentada reação tardia IgE dependente pode agir no processo inflamatório crônico da DA. Além disso, na pele com DA as células de Langerhans expressam IgE na sua superfície celular e têm uma alta eficiência em apresentar alérgeno para as células T (GALLI e colaboradores, 2003).

A pele com dermatite atópica contém um elevado número de células de Langerhans carreadoras de IgE e células epidérmicas dendríticas inflamatórias expressando receptor de alta afinidade para IgE (Fc ϵ RI). Estas células apresentadoras de antígenos têm um importante papel na apresentação do alérgeno às células Th1 e Th2, respectivamente. Receptores de alta afinidade de IgE contribuem para capturar e internalizar os alérgenos antes de processar e apresentar o antígeno à célula T da pele atópica. Células de Langerhans positivas para estes receptores podem também migrar aos linfonodos e estimular as células T, desse modo contribuindo para a expansão do conjunto de células Th2. A importância clínica destas células está na observação de que Células de Langerhans com receptores de alta afinidade para IgE necessitam

estar presentes para provocar as lesões eczematosas cutâneas na aplicação de aeroalérgenos na pele dos pacientes atópicos (LEUNG & BIEBER, 2003).

O níveis elevados de IgE, presentes na maioria dos portadores de DA, parecem se relacionar com a gravidade da doença e com a atopia respiratória (HALBERT e colaboradores, 1995; WERFEL & KAPP, 1998).

Um substancial número de pacientes portadores de DA não têm sinal de sensibilização IgE-mediada (NOVAK & BIEBER, 2003).

Anormalidades laboratoriais na DA incluem níveis séricos elevados de IgE e eosinofilia. Os níveis séricos de IgE correlacionam-se com a eosinofilia (NKIRUKA e colaboradores, 2006). A severidade da DA tem alguma correlação positiva com a contagem absoluta de eosinófilos e níveis séricos de IgE (DHAR e colaboradores, 2005).

AOKI & CESTARI (2005) descrevem como a IgE colabora na patogenia da DA de várias formas:

a) liberação de histamina ou outros mediadores por basófilos ou mastócitos através de ligações da IgE com alérgenos ou produtos microbianos;

b) moléculas de IgE ligadas a macrófagos são encontrados nas lesões de DA. Estes macrófagos podem liberar mediadores inflamatórios quando provocados por alérgenos ou anticorpos da classe IgG contra IgE;

c) moléculas de IgE ligadas a Células de Langerhans (CL) da epiderme através de receptores de IgE de alta afinidade ($Fc\epsilon RI$) são encontradas nas lesões de DA. A IgE pode oferecer um método eficaz de captura de alérgenos pelas CL, que irão apresentar os antígenos aos Linfócitos T;

d) auto-anticorpos IgE contra proteínas humanas têm sido relatados em doentes com DA grave, sugerindo um possível papel de manutenção da DA crônica.

Estudos recentes têm identificado, no soro de pacientes com DA, auto-anticorpos IgE contra proteínas humanas. Esses dados sugerem que, enquanto as respostas imunes mediadas por IgE são deflagradas por alérgenos ambientais, a inflamação alérgica pode ser mantida por antígenos humanos endógenos (VALENTA e colaboradores, 1996).

Uma nova hipótese para a patogênese da DA propõe três fases. A fase inicial ocorre na infância recente sem elevação de IgE, assim como imuno sensibilização ainda não ocorreu. Esta fase é seguida em 60% a 80% dos pacientes por desenvolverem sensibilização IgE mediada a vários alérgenos ambientais, e fortemente influenciada por fatores genéticos. A terceira fase resulta de auto-antígenos que seguem a coçadura, induzindo a formação de autoanticorpos IgE (BIEBER, 2008).

A IgE sérica tem uma meia-vida de 5 a 7 dias e seus níveis não flutuam em associação direta com as eventuais crises e remissões da doença. Quando a DA é tratada, a melhora clínica não é acompanhada de diminuição dos níveis séricos de IgE. Esses níveis séricos de IgE voltam ao normal quando um paciente com história de DA severa se encontra sem a doença por pelo menos dois anos (HALBERT e colaboradores, 1995).

1.1.9.2.4 Patologia e imunologia da pele

A pele clinicamente não afetada dos pacientes com DA não é normal, revelando um esparso infiltrado de células T perivascular. Lesões cutâneas eczematosas agudas são caracterizadas por edema intercelular epidérmico (espongiose). Células apresentadoras de antígeno (células de Langerhans, células epidérmicas dendríticas inflamatórias e macrófagos) nas lesões cutâneas e em menor extensão na pele sem lesões, têm moléculas IgE. Na derme com lesões agudas há um infiltrado de linfócitos T ativados, principalmente da linhagem CD4 (AKDIS e colaboradores, 2002). Lesões crônicas liquenificadas são caracterizadas por epiderme acantótica com alongamento das cristas, paraqueratose e mínima espongiose. As lesões crônicas liquenificadas têm um aumento de células de Langerhans produtoras de IgE e células dendríticas inflamatórias na epiderme, e macrófagos predominando no infiltrado inflamatório mononuclear dérmico. Estas lesões também contêm eosinófilos, que contribuem

para a inflamação e injúria tecidual através da produção de oxigênio reativo e citocinas pró-inflamatórias e liberação de proteínas grânulotóxicas (LEUNG & BIEBER, 2003).

1.1.10 Dermatite Atópica Extrínseca e Intrínseca

Descrições recentes questionam a existência de duas formas de dermatite atópica: uma extrínseca ou alérgica, associada a doenças respiratórias e susceptíveis a fatores ambientais, como a dieta; e outra denominada intrínseca (ou não alérgica), sem associação com as doenças atópicas respiratórias e não relacionada a fatores ambientais, como a alimentação (LEITE *et. al*, 2007).

A predisposição do indivíduo em produzir anticorpos da classe IgE em resposta a alérgenos presentes no meio ambiente, normalmente é descrito pelo termo atopia. Os níveis de IgE encontram-se aumentados nos portadores da DA, sendo que a gravidade da doença apresenta correlação com os níveis de IgE sérica (WERFEL & KAPP, 1998). Níveis séricos de IgE estão elevados em 43% a 82% dos pacientes com dermatite atópica (JOHNSON e colaboradores, 1974; HALBERT e colaboradores, 1995).

Nos pacientes atópicos que apresentam doença cutânea grave e doença atópica respiratória associada, são encontrados níveis mais elevados de IgE. (HALBERT e colaboradores, 1995).

Duas formas de DA têm sido descritas na literatura: uma intrínseca e outra extrínseca (BOGUNIEWICZ e LEUNG, 2006). A forma intrínseca é também denominada “Síndrome Dermatite Atópica/Eczema Atópico Não-Alérgico” (*Non-Allergic Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome* ou NAADES), variando de 10 a 20% dos pacientes com DA (DONALD *et. al*, 2004).

Pacientes com DA intrínseca expressam níveis de IL-4 mais baixos quando comparados com os portadores de DA extrínseca, e também apresentam uma capacidade diminuída de produzir IL-5 e IL-13. Os pacientes

portadores da forma intrínseca da DA raramente desenvolvem asma ou rinite alérgica (WÜTHRICH & SCHMID-GRENDELMEIER, 2002).

A forma extrínseca de DA, também denominada “Síndrome Dermatite Atópica/Eczema Atópico Alérgico” (“*Allergic Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome*” ou AAEDS) é caracterizada por uma resposta Th2 com produção de IL-4, IL-5 e IL-13, levando a produção de IgE pelos linfócitos B. Esta forma de DA acomete de 70 a 80% dos pacientes (DONALD *et. al*, 2004). Há uma menor produção de INF- γ , uma citocina Th1, com uma inibição adicional da resposta Th2. A forma extrínseca da DA está associada a sensibilização a alimentos e a aeroalérgenos, além de níveis elevados de IgE (BIEBER e NOVAK, 2005).

1.1.11 Fatores Desencadeantes

Interações complexas entre fatores genéticos, ambientais, farmacológicos, imunológicos e função de barreira alterada contribuem para a patogênese da dermatite atópica (PIRES & SITTART, 2005).

1.1.11.1 Alérgenos Alimentares

O alimento pode estar envolvido em até 30% dos casos de DA moderada e grave na infância, o que não pode ser generalizado para outras faixas etárias, onde o alimento não tem sido apontado como um desencadeante importante da DA (SAMPSON, 2003).

Na maioria das crianças os principais alérgenos alimentares envolvidos são o ovo, trigo, leite, soja ou amendoim (SICHERER & SAMPSON, 1999). No Brasil, o amendoim não parece ser um antígeno relevante, diferentemente do que ocorre nos Estados Unidos.

Destaca-se que, em pacientes com DA, tem sido possível isolar LT específicos para antígenos alimentares, tanto a partir da pele sã quanto da pele com lesão, gerando evidência direta de que os alimentos podem contribuir para o processo inflamatório na DA em crianças com pouca idade (CHAMPION *et. al*, 1994).

1.1.11.2 Aeroalérgenos

Diversos estudos têm demonstrado a relevância dos aeroalérgenos em provocar ou agravar as lesões eczematosas da DA.

Ácaro da poeira domiciliar, pêlos e epitélios de gatos e cães, as baratas e os fungos, alérgenos presentes na grama e grãos de pólen são provavelmente os principais aeroalérgenos ligados ao aparecimento de prurido e lesões cutâneas (CHAMPION e colaboradores, 1994; FRIEDMANN, 1999).

Nos primeiros três anos de vida, a exposição precoce a elevadas concentrações de ácaros na infância associa-se a maior risco de desenvolvimento da DA (CASTRO e colaboradores, 2006).

Conforme as crianças atópicas crescem, os alérgenos inaláveis passam a desempenhar um papel mais importante na patogenia da DA. O nível de sensibilização aos aeroalérgenos (IgE específica) está diretamente associado com a gravidade da doença (BOECHA T & RIOS, 2005).

1.1.11.3 Auto-antígenos

A auto-reatividade mediada por IgE tem sido indicada com um fator na patogênese da DA.

O epitélio humano pode desencadear reações cutâneas de hipersensibilidade imediata em pacientes com DA grave, sugerindo a produção de IgE específica contra auto-antígenos cutâneos (BOECHAT & RIOS, 2005).

Auto-antígenos têm sido detectados no soro sob a forma de complexos imunes de IgE e parecem atuar como adjuvantes no mecanismo imunológico (LEUNG, 2000).

Embora as respostas imunológicas mediadas por IgE sejam primariamente iniciadas por alérgenos ambientais, a inflamação alérgica pode ser mantida pela liberação de antígenos endógenos, particularmente nos pacientes portadores da DA grave (BOECHAT & RIOS, 2005).

1.1.11.4 Agentes Infecciosos

A pele dos indivíduos com DA têm maior suscetibilidade à infecção ou à colonização por microorganismos.

Na epiderme são sintetizados peptídeos antimicrobianos, os quais são um componente do sistema imunológico inato, necessários à rápida e eficaz defesa do hospedeiro contra bactérias, fungos e vírus. Os pacientes portadores de DA apresentam uma deficiência dos peptídeos antimicrobianos. Essas alterações na resposta imune inata da pele predispõem os pacientes a infecções cutâneas (CASTRO e colaboradores, 2006).

Crianças com DA possuem maior risco de desenvolver infecções cutâneas por *Staphylococcus aureus*, infecções virais por verrugas vulgares e

molusco contagioso, e por herpes simples, além de infecções fúngicas por fungos dermatófitos e por *Pytirosporium ovale* (LEUNG e BIEBER, 2003).

A pele seca e a coçadura favorecem a colonização por *Staphilococcus aureus*, microorganismo que é capaz de exacerbar ou manter a inflamação cutânea (LUBE, 2003). Os *Staphilococcus aureus* também atuam como alérgenos desencadeando uma resposta IgE específica, onde vários pacientes com dermatite atópica apresentam IgE específica contra as toxinas estafilocócicas presentes na pele. A síntese de IgE contra estas toxinas bacterianas está relacionada à gravidade da DA (NOMURA e colaboradores, 1999).

Alguns estudos sugerem um papel importante para leveduras de *Pityrosporium ovale* na indução da exacerbação da DA (CHAMPION *et. al*, 1994).

1.1.11.5 Fatores Neuro-psico-imunológicos

O estresse emocional é um fator que pode exacerbar a DA.

O estresse pode induzir alterações imunológicas que, combinadas como o prurido cutâneo, podem desencadear exacerbações da DA. Acredita-se que este fenômeno seja mediado por fatores neuroimunológicos, tais como neuropeptídeos (TOYODA e colaboradores, 2002).

Na DA a substância P, o fator de crescimento de nervos e a proteína relacionada ao gene da calcitonina podem desregular a produção de citocinas e outros fatores que resultam tanto na redução da defesa do hospedeiro quanto na piora do prurido cutâneo.(BOECHAT & RIOS, 2005).

1.1.12 Tratamento da Dermatite Atópica

A DA é doença crônica que evolui em surtos e seu tratamento demanda um alto nível de comprometimento dos pacientes e dos seus pais, devendo ser planejada com perspectiva de longo prazo.

O tratamento não é curativo, e uma vez estabelecido o diagnóstico, o objetivo é o controle do eczema, melhorando os sinais e sintomas e, prevenindo as recorrências e exacerbações.

O tratamento da DA baseia-se nos seguintes princípios: 1) tratamento da inflamação por meio de corticosteróides ou de inibidores de calcineurina tópicos; b) controle do prurido com o uso de anti-histamínicos; c) restabelecimento da barreira cutânea através da hidratação; d) controle dos fatores desencadeantes, como infecções, alérgenos ambientais e irritantes (NICOLIE, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

O objetivo principal deste estudo foi de avaliar se há relação entre a gravidade do quadro clínico de pacientes portadores de dermatite atópica, níveis séricos de IgE total e prurido nos pacientes pediátricos portadores de dermatite atópica, do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital Universitário (HUB) da Universidade de Brasília (UnB).

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar se há associação entre a extensão do quadro clínico e níveis séricos de IgE total;
- Avaliar se há associação entre a intensidade do quadro clínico e níveis séricos de IgE total;
- Avaliar se há associação entre a perda de sono e níveis séricos de IgE total;
- Avaliar se há associação entre eosinofilia relativa e níveis séricos de IgE total;
- Avaliar se há associação entre níveis séricos de IgE total e a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliada pelo SCORAD objetivo;
- Avaliar se há associação entre eosinofilia relativa e a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliada pelo SCORAD objetivo;
- Avaliar se há associação entre prurido e a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliada pelo SCORAD objetivo;
- Avaliar se há associação entre perda de sono e a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliada pelo SCORAD objetivo;

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população estudada foi constituída por crianças portadoras de dermatite atópica, na faixa etária de 7 meses a 14 anos. Todas as crianças foram atendidas no Setor de Dermatologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília (HUB) da Universidade de Brasília (UnB), no período de agosto de 2008 a março de 2009.

3.2 ESTRATÉGIA DO ESTUDO

A estratégia adotada para cumprir os objetivos do estudo foi a confluência de dados obtidos durante o atendimento no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica no HUB.

A população alvo deste estudo foi representada por crianças na faixa etária de 0 a 18 anos, presentes à consulta médica naquele ambulatório, por livre demanda. A amostra estudada está representada por crianças na faixa etária de 7 meses a 14 anos, presentes à consulta médica naquele ambulatório no período de agosto de 2008 a março de 2009. Neste período, 74 pacientes foram inicialmente selecionados.

Os pacientes foram avaliados por examinador único e sempre o mesmo examinador, após treinamento específico para aplicação correta do escore SCORAD, através do site <http://adserver.sante.univ-nantes.fr>

O instrumento utilizado foi a coleta de dados a partir dos resultados dos exames laboratoriais e o preenchimento de ficha relativa ao SCORAD (Anexo I).

Utilizou-se também uma escala visual numerada de 0 a 10 para a medição dos sintomas subjetivos de prurido e perda de sono, aplicado aos pacientes, ou pais dos pacientes ou responsáveis após a autorização do termo de consentimento (Anexo II).

Trata-se de estudo de corte transversal, que buscou verificar a associação da gravidade do quadro clínico da dermatite atópica com níveis séricos de IgE total e prurido.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para serem inclusos no estudo os pacientes deveriam ter a dermatite atópica como diagnóstico principal, confirmado por dermatologistas através dos critérios para diagnóstico da dermatite atópica segundo HANIFIN & RAJKA (1980), ser criança ou adolescente de 0 a 18 anos, ser paciente do ambulatório de dermatologia pediátrica do HUB e, ter termo de consentimento livre e esclarecido assinado previamente por seus pais/responsáveis.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão foram observados:

- a não-concordância em participar do estudo por livre e espontânea vontade do possível candidato e/ou responsável;
- o fato de não estar acompanhado dos pais ou responsável;
- a negação em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- a presença de doenças cutâneas que dificultassem o diagnóstico da dermatite atópica;

- Dermatoses pruriginosas diferentes da dermatite atópica;
- Pacientes em uso de medicações que tenham como efeito colateral o prurido;
 - Pacientes portadores de qualquer doença que induza aumento dos níveis sanguíneos de IgE, exceto asma ou rinite alérgica, que serão analisados durante o trabalho.

3.5 GRUPO DE ESTUDO

Dos 74 pacientes inicialmente selecionados, 4 pacientes foram excluídos, embora os pais/responsáveis tenham concordado em participar deste estudo, por não realizarem os exames laboratoriais no período compreendido entre agosto de 2008 a março de 2009.

3.6 INDIVÍDUOS INCLUÍDOS NO ESTUDO

Dos 74 pacientes avaliados clinicamente e realizado o índice SCORAD, 4 pacientes não realizaram os exames para avaliação laboratorial e não tinham em seu prontuário exames recentes. Desta forma, 70 pacientes foram incluídos no estudo.

3.7 DEFINIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE DERMATITE ATÓPICA NO GRUPO ESTUDADO

O diagnóstico de Dermatite Atópica foi comprovado pelo examinador. As crianças que participaram deste estudo tiveram o diagnóstico estabelecido conforme critérios de HANIFIN & RAJKA (1980) (Tab. 1) para a confirmação de dermatite atópica, considerando-se portadores de dermatite atópica os pacientes com existência de pelo menos 3 critérios maiores e 3 critérios menores.

3.8 DEFINIÇÃO DA GRAVIDADE DA DERMATITE ATÓPICA

Para a classificação da gravidade da dermatite atópica foram aplicados os parâmetros de gravidade do índice SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis).

O índice SCORAD consiste na interpretação objetiva da extensão, intensidade da doença, e sintomas subjetivos de prurido e perda de sono.

A extensão da doença é designada pela letra A e é calculada de acordo com a regra dos nove. Tem um peso de 20% do escore.

A intensidade da doença é composta por seis itens: eritema, edema/pápulas, escoriação (efeito do ato de coçar), exsudação/formação de crostas, liquenificação e secura da pele nas áreas não comprometidas. Cada item recebe quatro graus (0=ausente, 1= leve, 2= moderado, 3= severo). A intensidade é designada pela letra B, e seu valor final é dado pela soma dos graus de cada item. Corresponde a 60% do escore.

Os sinais subjetivos avaliados são o prurido e perda de sono. Em uma escala visual que varia de 0 a 10, o paciente ou seus pais/responsáveis atribui valores a estes sintomas. A perda de sono é avaliada levando-se em consideração as últimas três noites. Somam-se os valores de prurido e perda de

sono, para o valor dos sinais subjetivos. Este valor é designado pela letra C. Corresponde a 20% do escore.

É importante que cada item seja escolhido na lesão mais representativa.

O índice SCORAD é dado pela fórmula $A/5 + 7B/2 + C$.

O escore máximo alcançado é 103.

Classifica-se a severidade do eczema de acordo com os seguintes parâmetros:

- índice SCORAD < 25 = leve
- índice SCORAD de 25 a 50 = moderado
- índice SCORAD > 50 = grave

Também é usado para avaliar a gravidade da dermatite atópica o SCORAD OBJETIVO, no qual se calcula com a fórmula $A/5 + 7B/2$. O escore máximo alcançado é de 83.

A severidade de acordo com SCORAD OBJETIVO tem os seguintes parâmetros:

- SCORAD OBJETIVO < 15 = leve
- SCORAD OBJETIVO entre 15 a 40 = moderada
- SCORAD OBJETIVO maior que 40 = grave

3.9 EXAMES LABORATORIAIS

3.9.1 Exames de Coleta Sanguínea

Com o objetivo de auxiliar na caracterização da população estudada, os pacientes foram submetidos a exames sanguíneos laboratoriais.

As amostras foram coletadas diretamente no Laboratório Central de Análise Clínica do Hospital Universitário de Brasília.

Os exames sanguíneos laboratoriais realizados foram Hemograma e dosagem de IgE sérica total.

O hemograma foi realizado pelo equipamento Cell-Dyn 3500 da Abbott.

A dosagem de IgE sérica total foi realizada por nefelometria no equipamento BN II da marca Siemens. Para a dosagem é utilizado o Reagente N Látex IgE mono que é composto por uma suspensão de partículas de poliestireno revestidas de anticorpos monoclonais (rato) contra a IgE humana. As partículas de poliestireno, revestidas de anticorpos específicos contra a IgE humana, ao serem misturadas com amostras contendo IgE formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação é feita por comparação com um padrão de concentração conhecida. Todos os passos são executados automaticamente pelo sistema. O cálculo dos resultados da análise é calculado automaticamente mediante uma função de Logit-Log.

A concentração de IgE no soro de indivíduos clinicamente saudáveis apresenta um amplo intervalo de distribuição. A concentração de IgE no soro de crianças é dependente da idade e os valores de adultos são atingidos por volta dos 7 aos 10 anos. Entre os 10 e 15 anos de idade existem valores elevados (WINTER e colaboradores, 2000; DATI & RINGER, 1982). Nos adultos as concentrações até aproximadamente 100 IU/ml podem ser consideradas como o limite superior (Tabela 5) (DATI & RINGER, 1982)..

Tabela 5 – Valores de referência para IgE no soro

Valores de referência de IgE no soro	IU/ml
Recém-nascidos	< 1,5
Crianças no primeiro ano de vida	< 15
Crianças (1-5 anos)	< 60
Crianças (6-9 anos)	< 90
Crianças (10-15 anos)	< 200
Adultos	< 100

Fonte: Adaptado de DATI & RINGER, 1982

3.9.2 Exame Parasitológico de Fezes

Para realização do exame parasitológico de fezes dos pacientes, foram coletadas duas amostras de fezes, independentes, com o objetivo de pesquisar a presença de ovos e larvas de helmintos e cistos de protozoários. O método utilizado foi o da sedimentação espontânea, também conhecido como Método de Hoffmann, Pons e Janer, ou método de Lutz (LEVENTHAL & CHEADLE, 1999) .

As fezes foram coletadas em recipientes plásticos, limpos, com tampa Plástica rosqueada, contendo formalina a 5% tamponada, da marca Paratest, fabricante Diagnostek, Itu, São Paulo.

A coleta foi realizada pelos responsáveis das crianças e entregue no Laboratório Central do HUB.

O método de Hoffmann, apesar de simples sedimentação, apresenta excelentes resultados na detecção de ovos, cistos e larvas de *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, ancilostomídeos, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschii*, *Chilomastix mesnilli* (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, 2009).

Para evitar o viés de confundimento de elevação dos níveis de IgE sérico nos portadores de determinadas parasitoses intestinais, para os pacientes do estudo fez-se a opção de realizar o exame parasitológico de fezes.

3.10 ÉTICA

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS), tendo sido aprovado sob o registro de projeto nº 101/2008.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados obtidos foi feita através do sistema SPSS, *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15.0. Para testar a associação entre as variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman, o teste de Kruskal-Wallis e o teste U Mann-Whitney. Foi considerado significativo um coeficiente de correlação de Spearman maior que 0,5.

4. RESULTADOS

No presente estudo, foram avaliados 70 pacientes com dermatite atópica, em um estudo de corte transversal, sendo 43 do sexo feminino (61,4%) e 27 do sexo masculino (38,6%), ou seja, uma relação de 1,5:1 entre meninas e meninos (Tabela 6 e Figura 3).

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes conforme o gênero

Sexo	Frequência	Porcentagem
Feminino	43	61,4 %
Masculino	27	38,8 %
Total	70	100 %

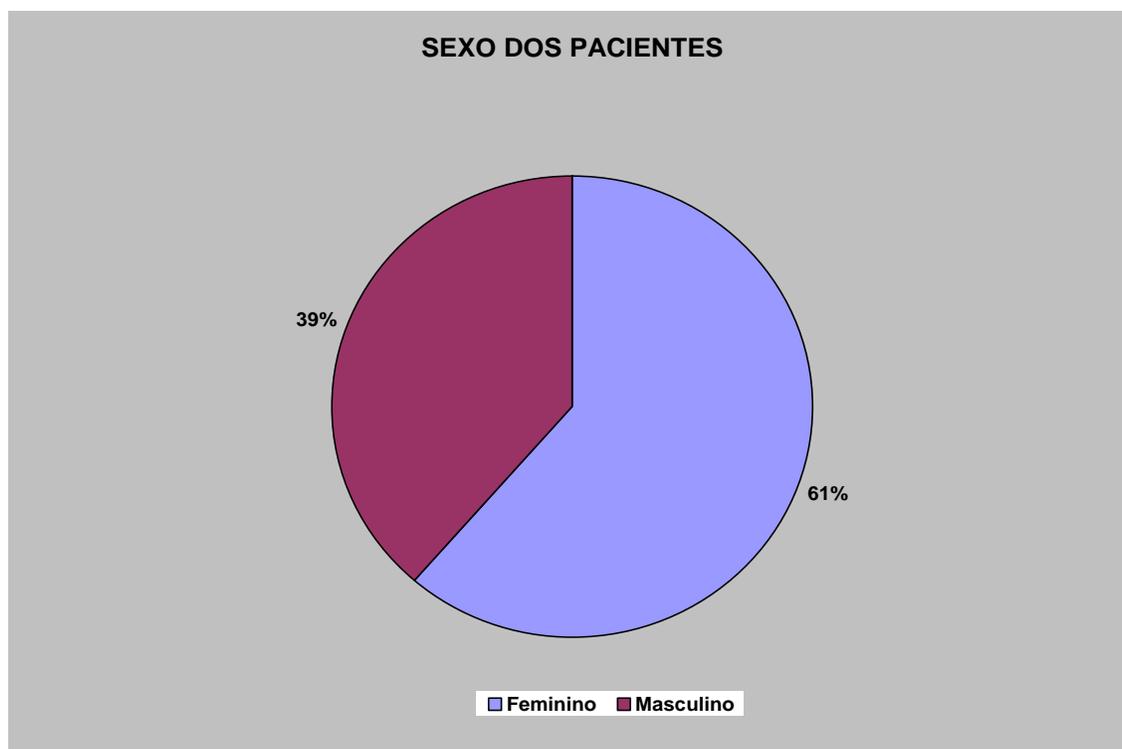


Figura 3- Distribuição dos pacientes em porcentagem conforme o gênero

Entre os pacientes analisados, segundo a faixa etária, 11 pacientes tinham entre 0 a 2 anos (15,7%), 54 pacientes tinham entre 2 a 12 anos (77,1%) e 5 pacientes eram maiores de 12 anos (7,1%) (Tabela 7 e figura 4).

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes conforme a faixa etária

	Freqüência	Porcentagem
0 a 2 anos	11	15,7 %
2 a 12 anos	54	77,1 %
Maiores de 12 anos	5	7,1 %
Total	70	100 %

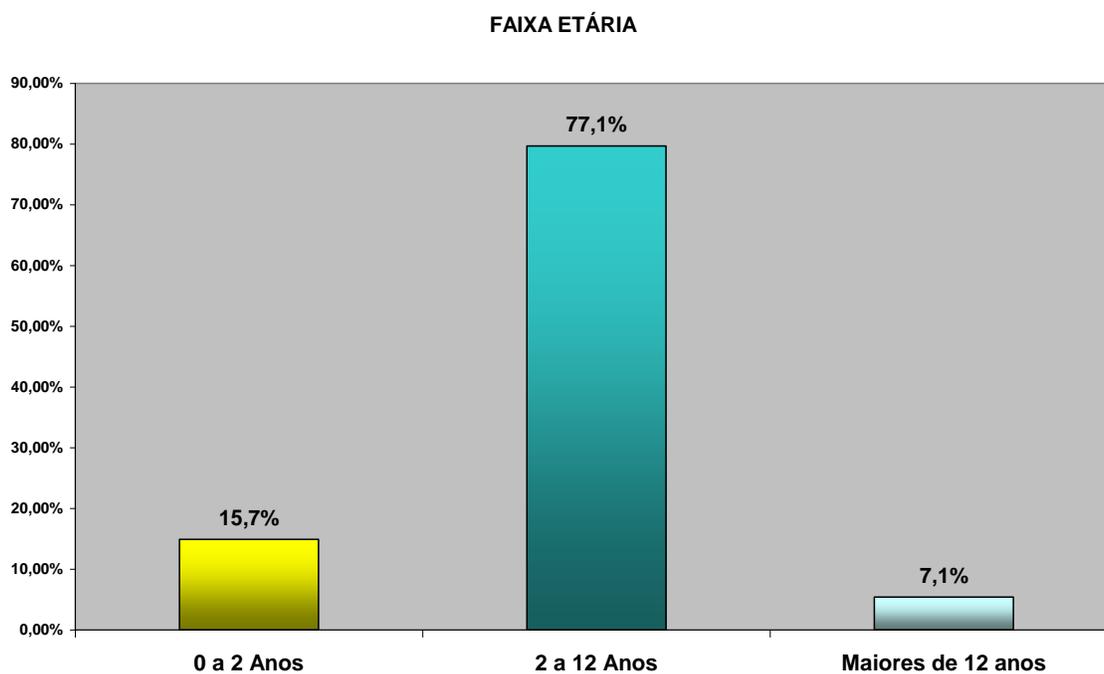


Figura 4 – Distribuição dos pacientes em porcentagem conforme faixa etária

Do total dos pacientes acompanhados neste estudo, 48 pacientes apresentavam antecedentes pessoais de asma ou rinite ou ambos (Tabela 8 e figura 5).

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes conforme antecedente de atopia

Antecedente de Atopia	Freqüência	Porcentagem
Não	22	31,4 %
Asma	10	14,3 %
Rinite	17	24,3 %
Asma e Rinite	21	30,0 %
Total	70	100 %

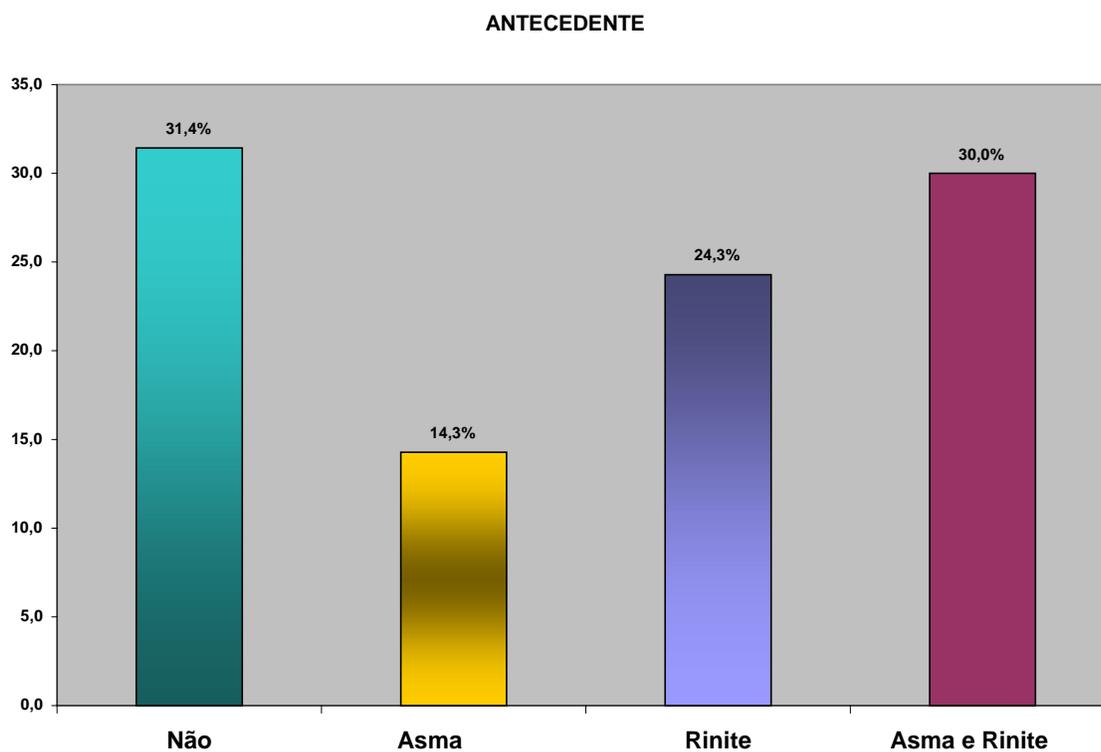


Figura 5 – Distribuição dos pacientes em porcentagem conforme antecedente pessoal de atopia

No exame parasitológico de fezes, dos 70 pacientes avaliados, em 61 não foram encontrados ovos e larvas de helmintos e/ou cistos de protozoários no material examinado (87,2%), 6 pacientes apresentaram cisto de *Giardia lamblia* (8,5%) e 3 pacientes apresentaram cisto de *Entamoeba coli* (4,3%) (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes conforme resultado do exame parasitológico de fezes

Parasitas	Freqüência	Porcentagem
Negativo	61	87,2 %
<i>Giardia lamblia</i> – cisto	6	8,5 %
<i>Entamoeba coli</i> – cisto	3	4,3 %
Total	70	100 %

4.1 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE

Para se avaliar a gravidade da dermatite atópica dos 70 pacientes do estudo, utilizou-se o SCORAD e o SCORAD OBJETIVO.

- Índice SCORAD:

- índice SCORAD < 25 = leve
- índice SCORAD de 25 a 50 = moderado
- índice SCORAD > 50 = grave

No índice SCORAD, do total de pacientes, 23 (32,9%) apresentavam DA leve, 34 (48,6%) apresentavam DA moderada e 13 (18,5%) apresentavam DA severa (figura 6).

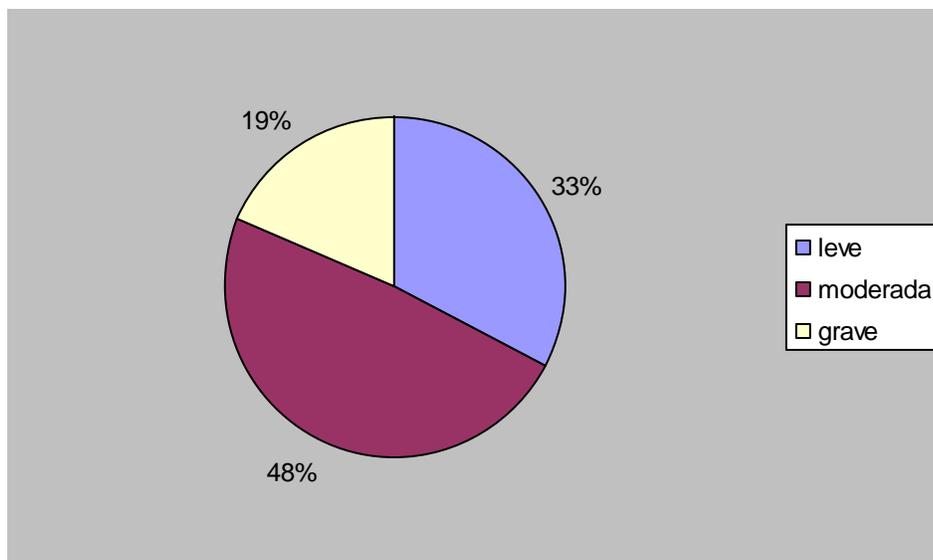


Figura 6 - Distribuição dos pacientes quanto à gravidade da dermatite atópica (em %) conforme o SCORAD

- SCORAD OBJETIVO:

- SCORAD OBJETIVO < 15 = leve
- SCORAD OBJETIVO entre 15 a 40 = moderada
- SCORAD OBJETIVO maior que 40 = grave

No SCORAD OBJETIVO, dos 70 pacientes, 16 (22,9%) apresentavam DA leve, 42 (60%) DA moderada e 12 (17,1%) DA grave (Figura 7).

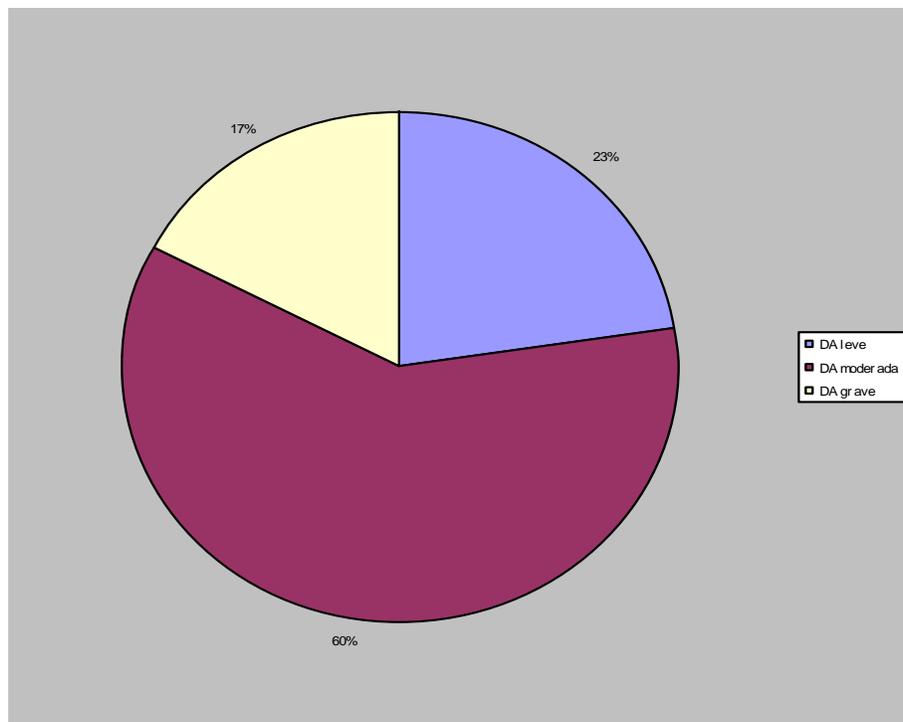


Figura 7 - Distribuição dos pacientes quanto à gravidade da dermatite atópica (em %) segundo o SCORAD OBJETIVO

4.2 DISTRIBUIÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE IGE SÉRICA TOTAL

Os níveis séricos de IgE variaram de 4,4 IU/ml até 8830 IU/ml. A média de IgE sérica encontrada nos pacientes estudados foi de 1054 IU/ml, sendo que 21 (30%) pacientes tinham níveis menores do que 100 IU/ml, 30 (42,9%) pacientes tinham níveis entre 100 IU/ml a 1000 IU/ml e 19 (27,1%) pacientes acima de 1000 IU/ml (Figura 8 e Figura 9).

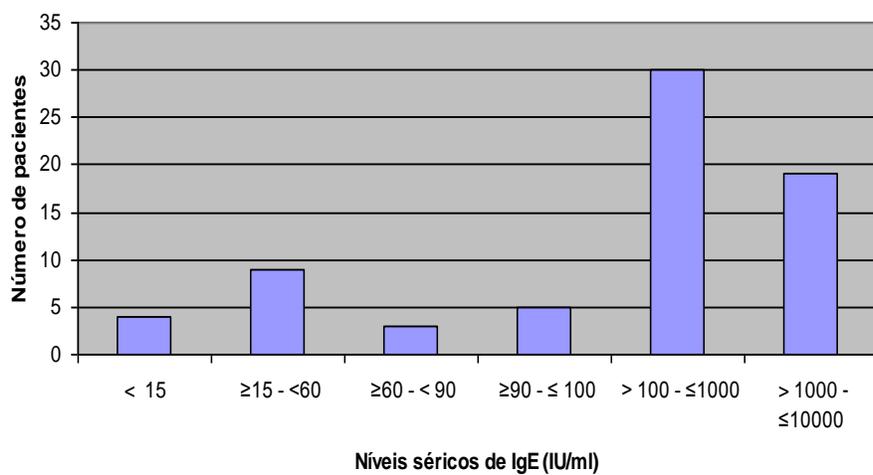


Figura 8 - Distribuição dos pacientes quanto ao nível sérico de IgE total

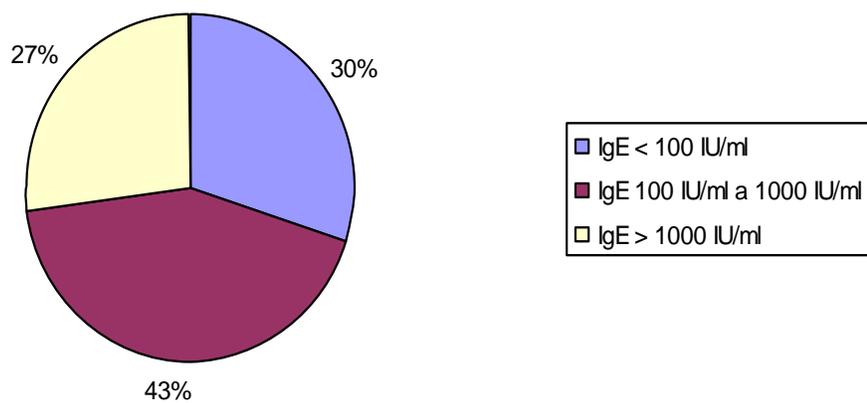


Figura 9 – Distribuição dos pacientes em porcentagem de acordo com nível sérico de IgE total

4.3 NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL QUANTO AO GÊNERO DOS PACIENTES

Os pacientes do gênero masculino apresentaram uma média de IgE sérica total de 1310 IU/ml, enquanto no gênero feminino a média de IgE sérica total foi de 894 IU/ml (figura 10).

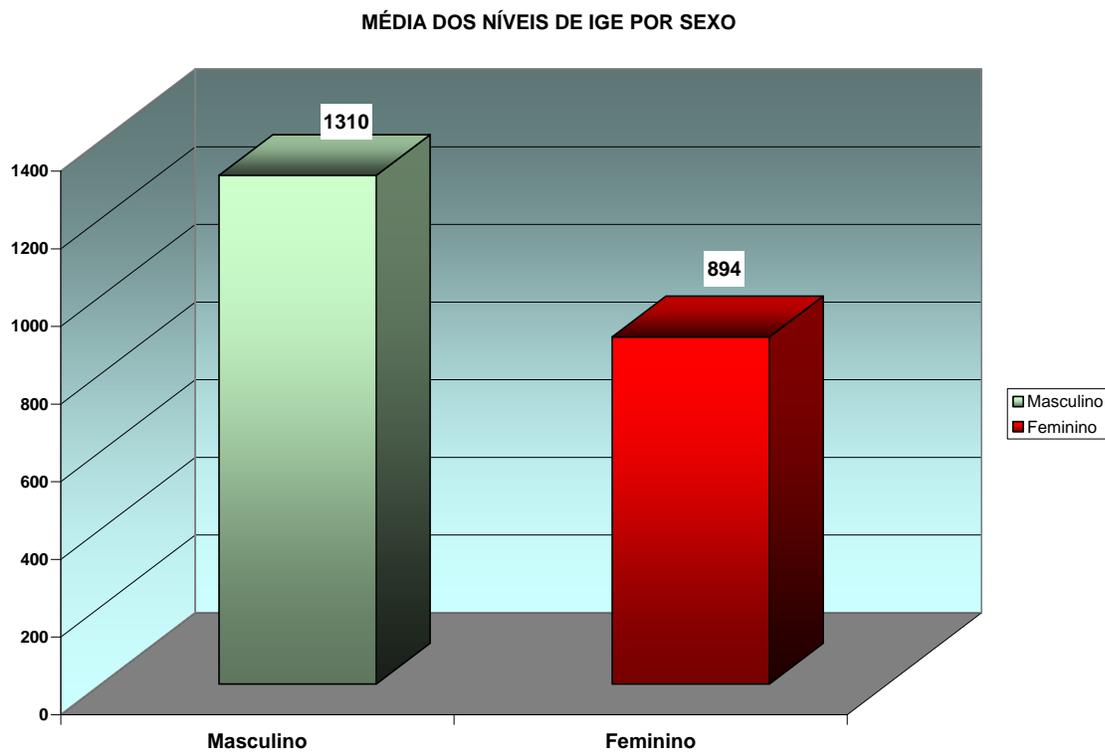


Figura 10 – Níveis séricos de IgE total conforme gênero dos pacientes

4.4 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME ÍNDICE SCORAD E MÉDIA DE NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL

Pelo índice SCORAD, 23 pacientes (32,9%) apresentaram dermatite atópica leve com média de IgE total de 940 IU/ml, 34 pacientes (48,6%) apresentaram dermatite atópica moderada com média de IgE total de 888 IU/ml e 13 pacientes (18,5%) com dermatite atópica grave e média de IgE total de 1691 IU/ml (figura 11).

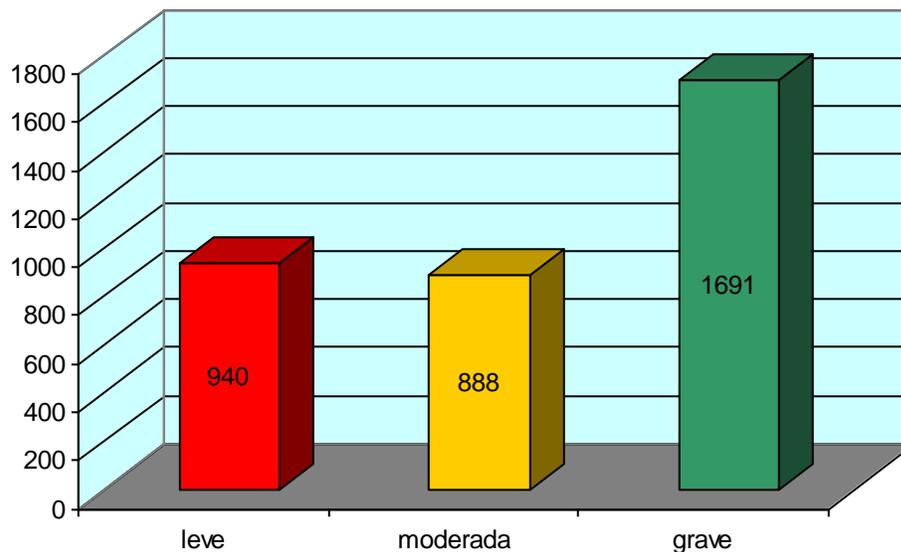


Figura 11 - Média de níveis séricos de IgE conforme gravidade do quadro clínico pelo SCORAD

4.5 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME SCORAD OBJETIVO E MÉDIA DE NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL

Fazendo a relação da gravidade clínica da DA conforme SCORAD OBJETIVO com os níveis séricos de IgE total, os pacientes com quadro clínico leve tiveram uma média de 1051 IU/ml, os pacientes com quadro clínico moderado tiveram uma média de 866 IU/ml, e nos pacientes com quadro grave a média encontrada foi de 1607 IU/ml (fig. 12).

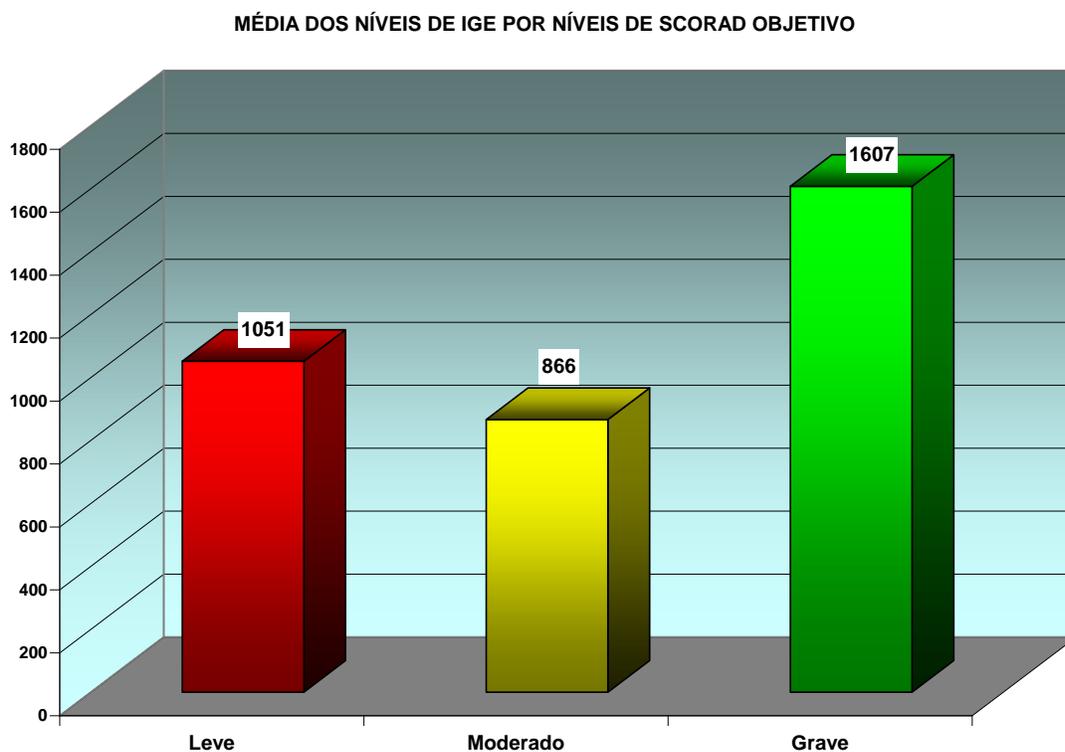


Figura 12- Média dos níveis séricos de IgE conforme gravidade do quadro clínico pelo SCORAD OBJETIVO

4.6 DISTRIBUIÇÃO DO PRURIDO NOS PACIENTES

Dos 70 pacientes estudados, 10 pacientes (14,3%) não apresentaram prurido nos últimos 3 dias e avaliaram o prurido com escore zero, enquanto 6 pacientes referiram prurido intenso que interferiu enormemente nas atividades diárias avaliando o prurido com escore 10.

Neste estudo, para o prurido, 25 pacientes (35,7%) atribuíram escores de 0 a 4, 25 pacientes (35,7%) atribuíram escores de 5 a 7, e 20 pacientes (28,6%) atribuíram escore de 8 a 10 (fig. 13).

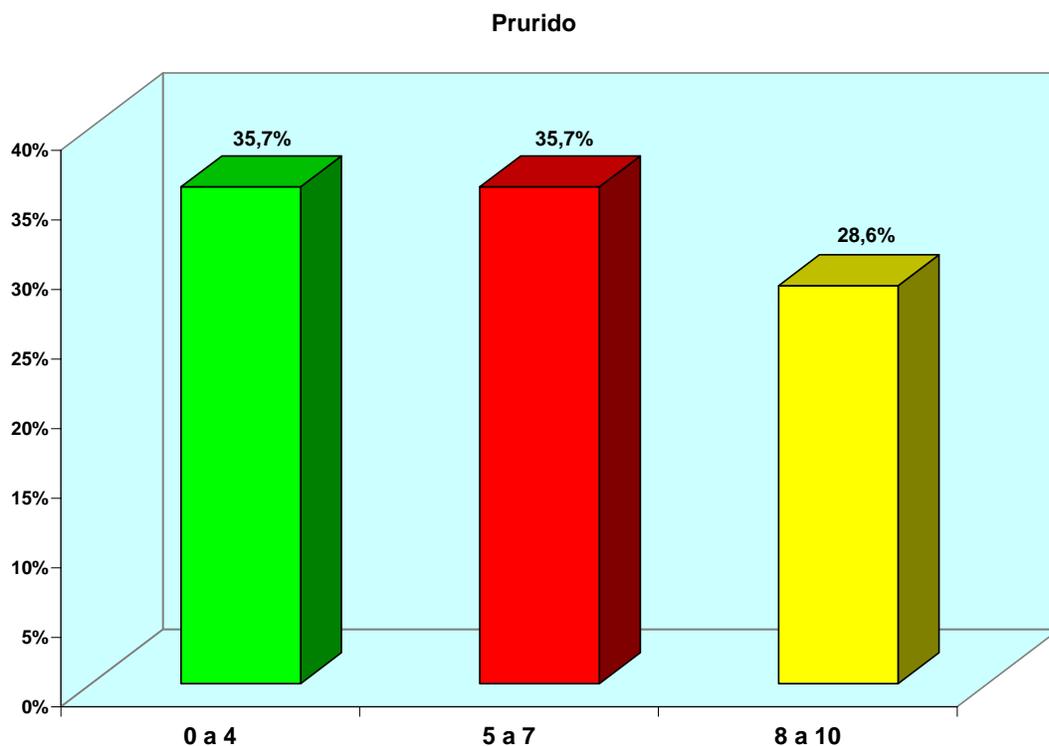


Figura 13 - Distribuição dos pacientes segundo escore atribuído ao prurido

De acordo com a gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD objetivo em relação ao prurido, nos pacientes com quadro leve o escore médio atribuído ao prurido foi de 2,3, nos pacientes com quadro clínico moderado o

escore médio para o prurido foi de 5,2 e nos pacientes com quadro clínico grave o prurido recebeu escore médio de 7,6 (figura 14).

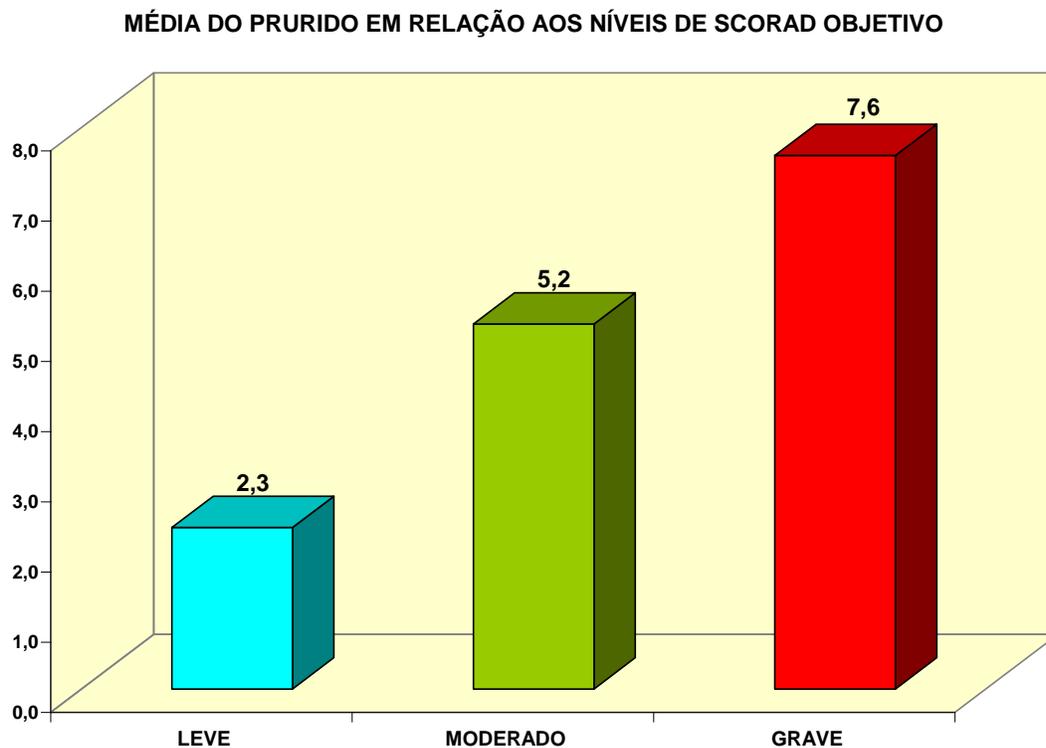


Figura 14 – Distribuição do prurido segundo a gravidade do quadro clínico avaliado pelo SCORAD OBJETIVO

4.7 DISTRIBUIÇÃO DA PERDA DE SONO NOS PACIENTES

Neste estudo, dos 70 pacientes avaliados, 35 pacientes (50%) relataram não apresentar alteração do sono nas últimas três noites e atribuíram um escore zero para este sintoma subjetivo, enquanto 7 pacientes (10%) referiram não ter conseguido conciliar o sono nas últimas três noites e atribuíram um escore 10 para este sintoma.

De acordo com a gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD objetivo em relação à perda de sono, nos pacientes com quadro leve o escore médio atribuído à perda de sono foi de 1,3, nos pacientes com quadro clínico moderado o escore médio para perda de sono foi de 2,2 e nos pacientes com quadro clínico grave a perda de sono recebeu escore médio de 7,5 (figura 15).

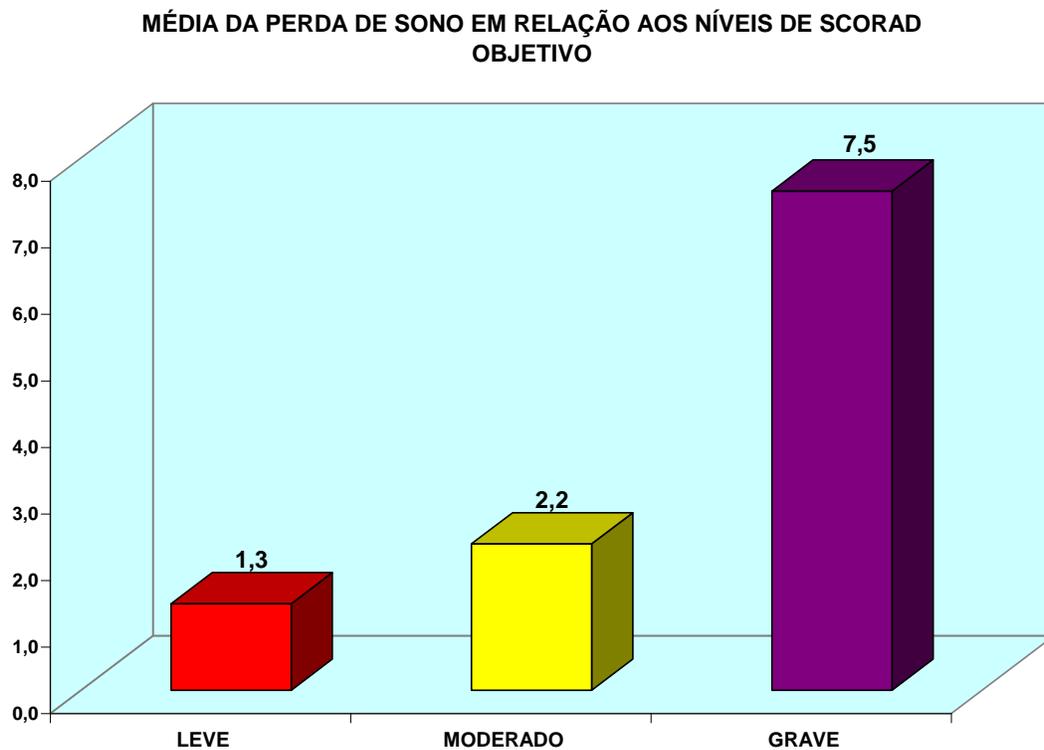


Figura 15 – Distribuição da perda de sono segundo a gravidade do quadro clínico avaliado pelo SCORAD OBJETIVO

4.8 DISTRIBUIÇÃO DE EOSINOFILIA RELATIVA NOS PACIENTES

Do grupo estudado, 30 pacientes (42,9%) apresentaram ao hemograma eosinófilos entre 1% a 4%, e 40 pacientes (57,1%) apresentaram eosinofilia acima de 4%. A contagem relativa dos eosinófilos variou de 1% a 23% (figura 16).

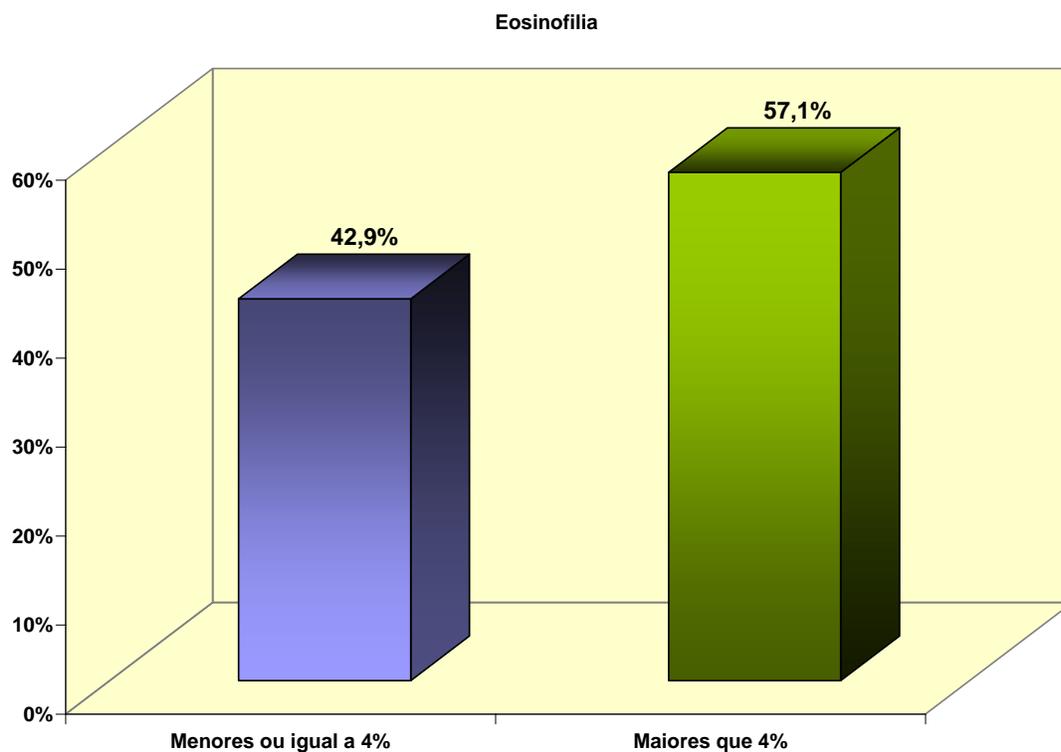


Figura 16 - Distribuição dos pacientes segundo eosinofilia relativa

4.9 CORRELAÇÃO ENTRE SCORAD E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL

			SCORAD	IGE
Spearman's rho	SCORAD	Correlation Coefficient	1,000	0,245
		Sig. (2-tailed)	.	,041
		N	70	70
	IGE	Correlation Coefficient	0,245	1,000
		Sig. (2-tailed)	,041	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman = 0,245.

4.10 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL E PRURIDO

			IGE	PRURIDO
Spearman's rho	IGE	Correlation Coefficient	1,000	0,184
		Sig. (2-tailed)	.	,128
		N	70	70
	PRURIDO	Correlation Coefficient	0,184	1,000
		Sig. (2-tailed)	,128	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,184.

4.11 CORRELAÇÃO ENTRE EXTENSÃO DO QUADRO CLÍNICO E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL

			EXTENSÃO %	IGE
Spearman's rho	EXTENSÃO %	Correlation Coefficient	1,000	0,360
		Sig. (2-tailed)	.	,002
		N	70	70
	IGE	Correlation Coefficient	0,360	1,000
		Sig. (2-tailed)	,002	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,360.

4.12 CORRELAÇÃO ENTRE INTENSIDADE DO QUADRO CLÍNICO E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL

			INTENSIDADE	IGE
Spearman's rho	INTENSIDADE	Correlation Coefficient	1,000	0,208
		Sig. (2-tailed)	.	,084
		N	70	70
	IGE	Correlation Coefficient	0,208	1,000
		Sig. (2-tailed)	,084	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,208.

4.13 CORRELAÇÃO ENTRE PERDA DE SONO E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL

			PERDA DE SONO	IGE
Spearman's rho	PERDA DE SONO	Correlation Coefficient	1,000	0,236
		Sig. (2-tailed)	.	,049
		N	70	70
	IGE	Correlation Coefficient	0,236	1,000
		Sig. (2-tailed)	,049	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,236.

4.14 CORRELAÇÃO ENTRE EOSINOFILIA RELATIVA E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL

			HEMOGRAMA	IGE
Spearman's rho	EOSINOFILIA RELATIVA	Correlation Coefficient	1,000	0,154
		Sig. (2-tailed)	.	,204
		N	70	70
	IGE	Correlation Coefficient	0,154	1,000
		Sig. (2-tailed)	,204	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,154.

4.15 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL E GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO AVALIADA PELO SCORAD OBJETIVO

			IGE	SCORAD OBJETIVO
Spearman's rho	IGE	Correlation Coefficient	1,000	0,234
		Sig. (2-tailed)	.	,051
		N	70	70
SCORAD OBJETIVO	SCORAD OBJETIVO	Correlation Coefficient	0,234	1,000
		Sig. (2-tailed)	,051	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,234.

4.16 CORRELAÇÃO ENTRE EOSINOFILIA RELATIVA E A GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO AVALIADA PELO SCORAD OBJETIVO

			HEMOGRAMA	SCORAD OBJETIVO
Spearman's rho	EOSINOFILIA RELATIVA	Correlation Coefficient	1,000	-0,228
		Sig. (2-tailed)	.	,058
		N	70	70
SCORAD OBJETIVO	SCORAD OBJETIVO	Correlation Coefficient	-0,228	1,000
		Sig. (2-tailed)	,058	.
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= - 0,228.

4.17 CORRELAÇÃO ENTRE PRURIDO E A GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO AVALIADA PELO SCORAD OBJETIVO

			SCORAD OBJETIVO	PRURIDO
Spearman's rho	SCORAD OBJETIVO	Correlation Coefficient	1,000	0,58
		Sig. (2-tailed)		,000
		N	70	70
	PRURIDO	Correlation Coefficient	0,58	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,58.

4.18 CORRELAÇÃO ENTRE PERDA DE SONO E A GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO AVALIADA PELO SCORAD OBJETIVO

			SCORAD OBJETIVO	PERDA DE SONO
Spearman's rho	SCORAD OBJETIVO	Correlation Coefficient	1,000	0,54
		Sig. (2-tailed)		,000
		N	70	70
	PERDA DE SONO	Correlation Coefficient	0,54	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	
		N	70	70

Os valores em vermelho referem-se ao coeficiente de correlações de Spearman= 0,54.

5. DISCUSSÃO

A dermatite atópica ocasiona transtornos ao paciente e em toda a estrutura familiar deste, podendo comprometer as atividades rotineiras, atividades de trabalho e lazer, desempenho escolar e o sono. Entretanto a falta de uma definição padronizada e de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da DA dificulta a uniformização do diagnóstico e a realização de estudos epidemiológicos (CASTRO e colaboradores, 2006).

No presente estudo, observamos um discreto predomínio feminino, com 43/70 (61,4%) meninas e 27/70 (38,6%) meninos, em uma relação de 1,5:1.

Este discreto predomínio feminino também tem sido descrito por outros autores. AHUJA e colaboradores (2003) descreve que meninas têm uma leve preponderância sobre meninos no desenvolvimento da doença.

LEUNG & BIEBER (2003) referem que embora não existam estudos demonstrando diferença de gênero importante para o desenvolvimento da dermatite atópica, há uma discreta predominância do sexo feminino.

MISERY e colaboradores (2007) em uma série de 266 pacientes observaram 34,2% do sexo masculino e 65,8% do sexo feminino.

O estudo mundial de prevalência mundial da dermatite atópica ISAAC encontrou uma relação de 1,3:1 de pacientes do sexo feminino para o sexo masculino em crianças na faixa de 5 a 7 anos de idade. No Brasil, YAMADA e colaboradores (2000) referem que não houve diferença na prevalência da dermatite atópica entre os gêneros masculino e feminino.

A faixa etária dos pacientes do **presente estudo** variou de 7 meses a 14 anos, com idade média de 6 anos. Podendo ocorrer em todas as faixas etárias, com mais frequência na infância, a DA é a doença crônica cutânea mais comum em crianças com menos de 11 anos de idade (CHARMAN & WILLIAMS, 2002; BOECHAT & RIOS, 2005). Alguns autores informam que mais de dois terços dos pacientes manifestam a doença no primeiro ano de vida, e até os cinco anos de idade as lesões aparecem em 85% a 90% dos pacientes aproximadamente. (EIGENMANN e colaboradores, 1998; LEUNG & BIEBER, 2003).

ILLI (2004), refere que um total de 45% de todos os casos de dermatite atópica tem início dentro dos primeiros seis meses de vida, 60% inicia durante o primeiro ano de vida, e 85% inicia antes dos cinco anos de idade. Mais de 50% das crianças que são afetadas nos primeiros 2 anos de vida não têm nenhum sinal de sensibilização mediada por IgE, mas eles podem tornar-se sensibilizados durante o curso da dermatite atópica. Refere ainda que mais de 70% das crianças têm remissão espontânea da DA antes da adolescência.

No presente estudo, segundo a faixa etária, 11 pacientes tinham entre 0 a 2 anos (15,7%), 54 pacientes tinham entre 2 a 12 anos (77,1%) e 5 pacientes eram maiores de 12 anos (7,1%), o que está em acordo com a literatura científica, uma vez que quase a totalidade dos pacientes encontram-se antes da faixa etária dos 12 anos.

Alguns autores relatam melhora da dermatite atópica na fase da adolescência. LEVY e colaboradores (2003) referem que a maioria dos pacientes demonstram melhora da DA no início da adolescência. SIMPSON & HANIFIN (2006) citam que as taxas de remissão até a adolescência variam de 40% a 80%.

Na idade adulta a prevalência da dermatite atópica é pequena. LEUNG & BIEBER (2003) citam a dermatite atópica com uma prevalência de 1% a 3% em adultos. No Brasil, COLGHI (2005) relata uma prevalência de 2% a 7% de dermatite atópica em adultos.

A tríade atópica caracteriza-se por dermatite, rinite (rinoconjuntivite) e asma, podendo se alternar ou coexistir por períodos variáveis ao longo da vida, sendo comum o predomínio de uma dessas três manifestações (BOECHAT & RIOS, 2005). A DA pode ser a primeira manifestação clínica entre as doenças atópicas na infância, precedendo o desenvolvimento de outras desordens atópicas, como a asma e a rinite alérgica (LEUNG & BIEBER, 2003; LEUNG e colaboradores, 2004).

HANIFIN & CHAN (1999) referem que a asma e a rinite são doenças muito associadas com a DA, sendo encontradas em 20 a 60% dos pacientes. Outros estudos referem que 50% a 80% das crianças com dermatite atópica irão

desenvolver asma ou rinite alérgica até os cinco anos de idade (BERGMANN e colaboradores, 1998; SPERGEL & PALLER, 2003) .

Nos 70 pacientes **deste estudo**, encontramos 48 (68,5%) pacientes que apresentavam antecedentes pessoais de asma ou rinite ou ambos. Do total, 10 (14,3%) pacientes apresentavam asma, 17 (24,3%) rinite, e 21 pacientes (30%) com associação de asma e rinite, estando de acordo com a literatura.

Os autores HANIFIN e RAJKA, em 1980, estabeleceram pela primeira vez, critérios para a realização do diagnóstico de dermatite atópica. Segundo os autores, para se firmar o diagnóstico de DA o paciente precisava apresentar três ou mais critérios chamados maiores, além de três ou mais denominados menores (Tabela 1). Os critérios de HANIFIN & RAJKA continuam os mais importantes para a correta confirmação da doença (PIRES & CESTARI, 2005).

Neste estudo, os 70 pacientes avaliados tiveram diagnóstico clínico confirmado através dos critérios diagnósticos de HANIFIN & RAJKA (1980). Todos os pacientes apresentaram no mínimo 3 critérios maiores e 3 critérios menores. Quando o exame clínico é realizado por um médico com experiência, é atribuída uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 78% aos critérios de HANIFIN & RAJKA (WILLIAMS e colaboradores, 1994).

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação quanto à gravidade das manifestações clínicas. Foi usado como critério para avaliar a gravidade o índice SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), de autoria e publicação do Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) (1993). O SCORAD é um escore clínico amplamente usado na Europa para avaliação da severidade da DA (HON e colaboradores, 2006). É um índice que atribui valores a determinados sinais e sintomas da DA. O índice SCORAD combina uma avaliação da extensão da doença, usando a regra dos nove, com seis aspectos clínicos de intensidade da doença: eritema, edema/papulação, exsudação/crostas, escoriações, liquenificação e xerose. A xerose é avaliada na pele não inflamada. Exceto a xerose, os demais aspectos clínicos são avaliados na área mais representativa, e cada item é avaliado conforme a sua intensidade, e classificado numa escala de 0 a 3. Somado a isto,

dois sintomas subjetivos (prurido e perda de sono) são avaliados em duas escalas visuais, recebendo um escore de 0 a 10. O SCORAD recebe um escore que varia de 0 a 103. Os sintomas subjetivos podem ser excluídos desta avaliação, e o SCORAD é renomeado para SCORAD OBJETIVO, variando o seu escore de 0 a 83, o qual é muitas vezes usado em ensaios clínicos.

Apesar do fato que SCORAD ser o melhor sistema validado e ser compatível com ensaios clínicos, para alguns autores é o mais complicado e consome tempo para uso na rotina clínica (GELMETTI & COLONNA, 2004). ORANJE e colaboradores (1997) defendem que o tempo necessário para este sistema de escore é de cerca de 5 a 10 minutos dependendo da experiência do médico avaliador. Quando comparado com o escore EASI, o SCORAD tem a seu favor o fato de que este sistema ser menos complexo e ser validado (GELMETTI & COLONNA, 2004).

Os sistemas de escore tem limitações óbvias. Eles frequentemente mostram uma pobre reprodutibilidade inter e intra observador, devido às diferenças de avaliação dos médicos (HOLM e colaboradores, 2007).

O SCORAD mostra ser mais confiável, pois em um estudo ORANJE e colaboradores (1997) demonstraram que a maioria das avaliações de 98 investigadores não experts estavam de acordo com as avaliações de investigadores experts, indicando que o SCORAD pode ser usado por investigadores de diferentes disciplinas.

O SCORAD é um índice que pretende avaliar a severidade da dermatite atópica. O SCORAD torna possível a padronização da medida da severidade por uma total aproximação da avaliação de sinais e sintomas. Atualmente é o escore mais amplamente usado para a avaliação da severidade da doença. É o mais preciso e específico sistema de escore para DA (GELMETTI & COLONNA, 2004).

Existe confusão entre o correto uso do índice SCORAD e o SCORAD OBJETIVO. O índice SCORAD é influenciado por avaliações subjetivas que podem ser afetadas por fatores sociais e culturais. Entretanto, o ETFAD recomenda o SCORAD OBJETIVO (ORANJE e colaboradores, 2007).

No presente estudo, os instrumentos utilizados para avaliação de escore da DA foram o SCORAD e o SCORAD OBJETIVO.

MISERY e colaboradores, em 2007, realizaram um estudo com 266 pacientes. Quanto à gravidade da DA usaram o sistema SCORAD objetivo, observando que 1,6% da população estudada apresentava dermatite atópica leve, 42,9% com dermatite atópica moderada e 55,6% com dermatite atópica severa.

No presente estudo, no índice SCORAD, 23 pacientes (32,9%) apresentavam DA leve, 34 pacientes (48,6%) apresentavam DA moderada e 13 pacientes (18,5 %) apresentavam DA grave.

Neste estudo, quando os pacientes são reclassificados no SCORAD OBJETIVO, isto é, não se levando em consideração os sintomas subjetivos de prurido e perda de sono, 17 pacientes (24,3%) apresentavam DA leve, 46 pacientes (65,7%) apresentavam DA moderada e 7 pacientes (10 %) apresentavam DA grave.

Prurido é um sintoma característico em várias formas de dermatoses, especialmente na dermatite atópica, onde é também um critério maior de diagnóstico (HANIFIN & RAJKA, 1980). Na DA existe um ciclo prurido-ato de coçar, ou seja, uma forte ação de arranhadura facilita a susceptibilidade de um ciclo vicioso de prurido e exacerbação das lesões cutâneas (KOBLENZER, 1999; STÄNDER & STEINHOFF, 2002).

Prurido intenso e hiper-reatividade cutânea são os pontos cardeais da DA. O prurido desempenha um papel fundamental no aparecimento das lesões eczematosas próprias da DA, provocadas ou intensificadas pelo ato de coçar.

A patogênese do prurido ainda é pouco compreendida (STÄNDER & STEINHOFF, 2002; NOVAK e colaboradores, 2003), mas parece associar-se ao processo inflamatório crônico e a liberação de mediadores químicos. O limiar para o prurido encontra-se diminuído na DA, tornando a pele hiper-reativa a estímulos inespecíficos. Baixa umidade do ambiente, excesso de suor, roupas sintéticas ou de lã, sabões e detergentes, entre outros agentes irritantes, podem aumentar o prurido e o ato de coçar.

A coçadura muitas vezes é intermitente durante o dia, porém costuma exacerbar-se durante a noite, às vezes sendo incontrolável e prejudicando o sono. É comum o paciente coçar-se enquanto dorme ou acordar para se coçar, chegando até mesmo a provocar ferimentos (STORES e colaboradores, 1998). O desconforto da coceira e o aspecto das lesões costumam trazer transtornos psicológicos que podem envolver toda a família. O paciente se coça e se fere incessantemente, muitas vezes com raiva e ressentimento, gerando angústia e sentimento de culpa. As relações familiares costumam ficar tensas e distorcidas, e a auto-estima do indivíduo é muito prejudicada (DAUD e colaboradores, 1993).

Devido ao alto impacto na qualidade de vida, muitos dos pacientes medem a severidade do eczema pela intensidade do prurido, mais propriamente do que pelo aparecimento das lesões cutâneas (STÄNDER & STEINHOFF, 2002)

Redução do prurido e do ato de coçar é a mais efetiva estratégia terapêutica para aumentar a qualidade de vida dos pacientes com DA e para prevenir um agravamento das lesões cutâneas (FINLAY, 2001; GREAVES & KHALIFA, 2004) .

Neste estudo, de acordo com a gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD objetivo em relação ao prurido, nos pacientes com quadro leve o escore médio atribuído ao prurido foi de 2,3, nos pacientes com quadro clínico moderado o escore médio para o prurido foi de 5,2 e nos pacientes com quadro clínico grave o prurido recebeu escore médio de 7,6. Esses achados indicaram que pacientes com quadro clínico mais graves foram os que tiveram maiores sintomas de prurido. Este dado aponta para a associação entre prurido e gravidade do quadro clínico da DA.

Na China, HON e colaboradores (2008) avaliaram 133 pacientes em um período de 36 meses, onde avaliavam a qualidade de vida dos portadores da DA, e observaram que prurido e distúrbio do sono foram os dois mais comumente afetaram a qualidade de vida, em 50% e 47% respectivamente. Significativamente prurido e distúrbio do sono afetaram ambos os gêneros similarmente, mas foi geralmente mais comum em crianças mais jovens (63%

contra 43% para prurido e 61% contra 40% para distúrbio do sono em crianças mais jovens contra crianças mais velhas, respectivamente). Concluem que prurido e distúrbio do sono são os mais importantes sintomas da DA e os mais severamente afetados.

Sono e prurido são usualmente avaliados por um escore visual, uma escala enumerada de 0 a 10, no qual o paciente atribui valores a estes sintomas, o que necessita objetividade. No presente estudo, pelo índice SCORAD utiliza-se a avaliação destes sintomas nas 3 noites anteriores à consulta médica.

Na maioria dos pacientes com DA, é possível identificar evidências pessoais e/ou familiares de manifestações relacionadas a atopia, em que a produção exagerada de imunoglobulina E (IgE) é o ponto de partida para o desenvolvimento da reação alérgica. A IgE está normalmente no plasma em concentrações muito baixas (menos que 1 µg/ml), mas em atópicos graves e em certas condições patológicas, como infestações parasitárias, esses níveis podem ultrapassar 1.000 µg/ml (BOECHAT & RIOS, 2005).

Recentes estudos sugerem uma associação entre fenótipos atópicos e níveis séricos de IgE (BURROWS e colaboradores, 1989). Em contraste com a asma, essa associação não tem sido provada para dermatite atópica (KIM e colaboradores, 1997; Shida e colaboradores, 2001).

Os níveis de IgE total nos trabalhos científicos são variáveis, não havendo um valor aceito universalmente. O valor de corte para este trabalho foi de valores de IgE maiores de 100 IU/ml (DATI & RINGER, 1982). GRIMBACHER e colaboradores (2002) mencionam que o nível sérico de IgE em pessoas com dermatite atópica usualmente é por volta de 1000 IU/ml mas podem ser tão alto como 10.000 IU/ml.

Indivíduos atópicos produzem grande quantidade de IgE em resposta a antígenos comuns no meio ambiente, enquanto os não atópicos, somente pequenas quantidades. Portanto, o aumento de IgE sérica total, ou específica para determinados alérgenos, pode ser útil na caracterização da atopia (ibid.).

LASKE & NIGGEMANN (2004) avaliaram a associação entre a severidade do eczema definido pelo índice SCORAD e níveis séricos de IgE em

345 crianças com dermatite atópica. Os autores compararam nos níveis séricos de IgE e sensibilização alérgica entre crianças no quartil superior de SCORAD (percentil 75% a 100%) e no quartil inferior de SCORAD (percentil 0 a 25%). A média do nível de IgE sérica no quartil superior de SCORAD foi significativamente maior do que no quartil inferior de SCORAD (5443 kU/l vs. 488 kU/l, $p < 0,001$). Concluem que os resultados sugerem que níveis séricos de IgE correlacionam-se com o grau do eczema.

LEE e colaboradores (2006) em um estudo com 75 pacientes com DA, sendo 40 pacientes do sexo masculino e 35 pacientes do sexo feminino, demonstraram que o nível sérico de IgE total reflete o estado de prurido. IgE reflete não somente a inflamação mas também a intensidade subjetiva do prurido. O nível sérico de IgE estava elevado em 82% dos pacientes com DA. Comentam que embora evidência direta do envolvimento de IgE no prurido seja obscura, os múltiplos aspectos de inflamação induzida por IgE podem conduzir a inflamação na DA e subsequentemente ao prurido.

No presente estudo, 70% dos pacientes estudados apresentavam níveis de IgE sérica total superiores a 100 IU/ml. A média de IgE encontrada nos pacientes estudados foi de 1054 IU/ml, sendo que, 21 (30%) pacientes tinham níveis menores do que 100 IU/ml, 30 (42,9%) pacientes tinham níveis entre 100 IU/ml a 1000 IU/ml e 19 (27,1%) pacientes acima de 1000 IU/ml. A média de IgE para a gênero feminino foi 893 IU/ml e para o gênero masculino foi 1310 IU/ml, estando de acordo com a literatura científica, mas sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,177$), não estando em acordo com a maioria das publicações da literatura.

SPALDING e colaboradores (2000) encontraram uma média de IgE de 78,5 IU/ml para o gênero masculino e 30,2 IU/ml para o gênero feminino, enquanto em estudo de WEBER e colaboradores (2005) a mediana nos pacientes masculinos foi de 2067 IU/ml e nos pacientes do sexo feminino foi de 1440,89 IU/ml, os dois trabalhos com diferença entre os níveis de IgE estatisticamente significativa.

Os níveis elevados de IgE sérica não são específicos das doenças atópicas, podendo também ocorrer nas parasitoses intestinais. Segundo MACHADO (1994) a determinação de IgE sérica total é método de pouco valor para o diagnóstico de atopia em nosso meio devido à presença de parasitoses simultaneamente.

Desta forma, **neste estudo**, todos os 70 pacientes realizaram o exame parasitológico de fezes. Em 61 pacientes (87,2%) não foram encontrados ovos e larvas de helmintos e/ou cistos de protozoários no material examinado, em 6 pacientes foram evidenciados cisto de *Giardia lamblia* (8,5%) e 3 pacientes apresentaram cisto de *Entamoeba coli* (4,3%).

COPPER e colaboradores (2003) descrevem que os geohelmintos, além de estimular o anticorpo específico, também induzem, de forma inespecífica, uma síntese exagerada e policlonal da IgE. Em decorrência desse fato, esses parasitas encontram-se associados a altos níveis circulantes de IgE total. Os geohelmintos compreendem *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis*.

Neste estudo, não foram encontrados geohelmintos, portanto, as parasitoses encontradas não constituem viés de confundimento para elevação dos níveis de IgE.

Níveis muito elevados de IgE devem suscitar possíveis diagnósticos diferenciais. A síndrome de Job ou síndrome de hiper-IgE caracteriza-se por níveis muito elevados de IgE sérica maiores que 2000 IU/ml, eosinofilia, infecções recorrentes principalmente no trato respiratório inferior e pele, e eczema grave. Ainda acompanhada de hipertelorismo ocular e protusão mandibular na maior parte dos pacientes. Também podem existir anormalidades dentárias e ósseas (NKIRUKA e colaboradores, 2006). Nos pacientes **deste estudo**, 12/70 pacientes (17,1%) apresentaram nível sérico de IgE total acima de 2000 IU/ml.

Muitas investigações apontam para um achado de correlações entre parâmetros laboratoriais e a severidade da dermatite atópica. IgE sérica total e

contagem de eosinófilos tem sido registradas com tendo correlação com a severidade da DA., mas resultados antagônicos também têm sido relatados.

MACKIE e colaboradores (1979) observaram os níveis de IgE sérica seguindo os pacientes individualmente através das exacerbações e das remissões, devida à rápida flutuação que pode ser vista na severidade das lesões. Mostraram que os níveis séricos de IgE tendem a permanecer elevados nas fases quiescentes da doença. Nenhuma flutuação rápida ou mais gradual no estado clínico foi associada com as variações observadas nos níveis de IgE sérico. As observações sugerem que a elevação de IgE é um fenômeno secundário na dermatite atópica e não está diretamente relacionada com sinais ou sintomas cutâneos.

HON e colaboradores (2007) avaliaram uma série de 117 crianças chinesas, através do índice SCORAD, com média de idade de 10,7 anos. O nível sérico de IgE total tinha correlação com a extensão e a intensidade da DA. Também existiu uma correlação significativa entre IgE e prurido e perda se sono somente nas mulheres. Níveis de IgE e contagem de eosinófilos correlacionaram-se significativamente entre pacientes com doença leve, moderada e grave.

No presente estudo, pelo índice SCORAD, 23 pacientes (32,9%) apresentaram dermatite atópica leve com média de IgE total de 940 IU/ml, 34 pacientes (48,6%) apresentaram dermatite atópica moderada com média de IgE total de 888 IU/ml e 13 pacientes (18,5%) com dermatite atópica grave e média de IgE total de 1691 IU/ml.

No presente estudo, para a correlação entre a gravidade do quadro clínico da DA avaliado pelo índice SCORAD e os níveis séricos de IgE total, apesar da média de IgE total nos pacientes com DA grave ser maior (1691 IU/ml), o coeficiente de correlação de Spearman foi de 0,245. Foi considerado significante um coeficiente de correlação de Spearman maior que 0,5. Portanto, trata-se de uma correlação fraca e positiva, onde se concluiu que as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra. Esta avaliação está de acordo com os achados do trabalho de WEBER e colaboradores (2005).

Este achado pode ser explicado pelas observações de Mackie e colaboradores (1979) no qual os níveis de IgE podem permanecer elevados nas fases quiescentes da DA, uma vez que a média de IgE nos quadros mais leves foi superior à média encontrada nos pacientes com quadro clínico moderado.

WEBER e colaboradores (2005) ao avaliarem as variáveis IgE e prurido, demonstraram que os pacientes que tinham prurido diariamente tinham uma mediana de IgE de 388,50 IU/ml, enquanto aqueles que referiam prurido semanal de 365 IU/ml, e os pacientes com prurido com intervalo superior de uma semana de 86 IU/ml.

HON e colaboradores (2007) acharam uma correlação significativa entre IgE e prurido somente nas mulheres com $r = 0,32$. YOSIPOVITCH e colaboradores (2002) usaram para avaliar o prurido uma escala visual e não encontraram diferenças entre os gêneros dos pacientes.

No presente estudo, na correlação entre os níveis séricos de IgE total e prurido, o coeficiente de correlação de Spearman foi de 0,184, o que evidenciou uma correlação fraca e positiva, onde as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra.

Estes achados podem ser explicados pela demora de flutuação dos níveis de IgE e por ser o prurido um sintoma subjetivo avaliado nos 3 dias que precedem a avaliação do escore, pode ter sido influenciada por fatores externos como estresse ou períodos de acalmia.

Além disso, outro fator que pode explicar esses achados neste estudo, é o fato de outros mediadores químicos estarem implicados no prurido, como a Interleucina-31. SONKOLY e colaboradores (2006) demonstraram que a IL-31 estava significativamente mais elevada no prurido atópico quando comparado com processos inflamatórios não pruriginosos de pacientes com psoríase. Nos pacientes com DA expressaram significativamente níveis maiores de IL-31 quando comparados com os sujeitos controle. YOSIPOVITCH & PAPOIU (2008) também citaram a IL-31 como um novo mediador associado com prurido na dermatite atópica.

GRIMSTAD e colaboradores (2008) em um estudo de modelo animal com

ratos tratados com anticorpos anti IL-31 observaram redução do ato de coçar, porém não influenciaram o desenvolvimento da dermatite. Fato que corrobora a não correlação entre IgE e prurido.

Da correlação da extensão do quadro clínico e níveis séricos de IgE, o coeficiente de correlação de Spearman foi de 0,360. Logo, conclui-se ser uma correlação fraca e positiva. Ou seja, as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra.

Da correlação entre intensidade do quadro clínico e níveis séricos de IgE, o coeficiente de correlações de Spearman foi de 0,208. Logo, conclui-se que a correlação foi fraca e positiva. Ou seja, as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra.

Da correlação entre gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD OBJETIVO e níveis séricos de IgE, o coeficiente de correlações de Spearman foi igual a 0,234. Logo, conclui-se que tratou-se de uma correlação fraca e positiva. Ou seja, as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra.

Estes fatos podem ser explicados, conforme HON e colaboradores (2006) que registraram uma correlação entre células T cutâneas indutoras de quimiocinas (CTACK) e o SCORAD total, a extensão e os componentes da intensidade do quadro clínico, mas não com os sintomas subjetivos de perda de sono e prurido. Os achados coincidiram com a observação de que CTACK, um marcador imune cutâneo-específico, correlacionou-se com os sinais objetivos de extensão e intensidade, mas não com os fatores subjetivos de prurido e perda de sono da DA.

HON e colaboradores (2006) em outro estudo com uma série de 182 pacientes chineses com DA, avaliaram o nível de perda de sono correlacionada com prurido, e o nível do prurido correlacionado com extensão ou severidade da DA em crianças de acordo com o índice SCORAD. As correlações entre os diferentes componentes do SCORAD foram analisados pelo coeficiente de correlação de Spearman. Como resultado observaram que a perda de sono estava fortemente correlacionada com prurido ($r=0,57$), embora os dois sintomas

subjetivos estivessem somente fracamente correlacionados com sinais objetivos de extensão e intensidade. A correlação entre prurido, extensão e intensidade foi de $r=0,42$ e $r=0,38$, respectivamente, e as correlações entre perda de sono e extensão e intensidade foram $r=0,38$ e $r=0,34$ respectivamente.

No presente estudo, da correlação entre a perda de sono e níveis séricos de IgE, o coeficiente de correlações de Spearman foi igual a 0,236. Logo, concluiu-se que há uma correlação fraca e positiva. Ou seja, as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra. Podendo ser explicado pela correlação de perda de sono com prurido como demonstrado por HON e colaboradores (2006).

Os sintomas subjetivos não estão correlacionados com o índice objetivo de severidade da doença da DA para alguns pacientes. HON e colaboradores (2006) consideram que cada sintoma subjetivo de prurido e perda de sono registrados pelos pais/cuidadores foram imprecisos, ou que mecanismos outros que a extensão ou severidade são responsáveis pela patogênese destes sintomas.

Vários estudos têm achado correlação entre parâmetros laboratoriais e severidade clínica da DA. PARK e colaboradores (2006) estudaram um grupo de 237 crianças com DA e que foram avaliadas pelo índice SCORAD, o número de eosinófilos no sangue periférico, nível sérico de IgE total e outros parâmetros laboratoriais. Encontraram correlação entre a severidade clínica e a contagem de eosinófilos. Comentaram que os resultados significaram que os eosinófilos tiveram um papel importante na patogênese da DA e que proteínas de grânulos eosinofílicos liberadas na pele poderiam induzir inflamação e eczema e também refletiriam a tendência de atividade inflamatória cutânea. Sugeriram que a contagem de eosinófilos possa ser usada como um marcador da severidade clínica da infância.

DHAR e colaboradores (2005) estudaram 102 pacientes com DA, crianças e adultos, e 107 pacientes controles. Acharam que em pacientes com DA a média da contagem absoluta de eosinófilos foi de 624 e a média dos níveis de IgE foi 278,29; os valores correspondentes foram 121 e 25,8 respectivamente

para os pacientes do grupo controle. Concluíram portanto, que a contagem absoluta de eosinófilos e os níveis de IgE foram significativamente maiores nos pacientes com dermatite atópica do que nos controles. A severidade da doença, ou história pessoal ou familiar de atopia respiratória são importantes fatores na determinação de níveis elevados de eosinófilos no sangue na dermatite atópica.

Segundo DHAR e colaboradores (2005) um estudo japonês avaliou o papel dos eosinófilos na dermatite atópica correlacionando os níveis de Proteína catiônica eosinofílica (ECP), atividade clínica, contagem de eosinófilos e níveis de IgE. Não existiu correlação entre os níveis séricos de ECP e de IgE. Estes achados indicaram que os eosinófilos podem liberar seu conteúdo granular, incluindo ECP, para a circulação periférica e/ou lesões cutâneas inflamatórias e subsequentemente provocariam uma exacerbação clínica. Em seu estudo achou uma correlação significativa entre o índice SCORAD e a contagem eosinofílica.

A resposta de níveis elevados de IgE e eosinofilia observadas nos pacientes com DA poderiam refletir um aumento da resposta de citocinas do tipo Th2 com uma concomitante diminuição na produção de IFN γ (ibid, YOSHIZAWA e colaboradores, 2002).

Na avaliação de marcadores da inflamação e severidade da doença em crianças com dermatite atópica, WOLKERSTORFER e colaboradores (1998) em 37 crianças estudadas, acharam que 7 crianças apresentaram elevação das concentrações de eosinófilos periféricos e este fato estaria correlacionado com a atividade da doença.

YOSHIZAWA e colaboradores (2002) realizaram estudo com 26 pacientes adultos com dermatite atópica. Utilizaram para aferir a gravidade do quadro clínico o sistema de escore seis áreas, seis sinais. Para todos os pacientes realizaram contagem de eosinófilos no sangue periférico, níveis séricos de IgE e dosagens de diversas citocinas. A média da contagem de eosinófilos foi de 871/ μ L e de nível sérico de IgE foi de 9124IU/mL. Na correlação entre parâmetros clínicos e laboratoriais, observaram correlação significativa entre o escore da severidade clínica e contagem de eosinófilos, enquanto a contagem

de eosinófilos não mostrou correlação significativa com níveis séricos de IgE.

No presente estudo, a correlação entre eosinofilia e níveis séricos de IgE total, o coeficiente de correlações de Spearman foi de 0,154. Logo, conclui-se que tratou-se de uma correlação fraca e positiva. Ou seja, as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra. Este achado está em acordo com o estudo de DHAR e colaboradores (2005) e de YOSHIZAWA e colaboradores (2002).

Estudando 21 crianças portadoras de DA, o resultado para níveis séricos de IgE foi extremamente elevada nos pacientes alérgicos. A contagem de eosinófilos da sangue periférico foi mais alta nos pacientes alérgicos do que nos pacientes não alérgicos, mas não houve uma diferença significativa entre os grupos. LEONARDI e colaboradores (2007) não acharam nenhuma correlação entre níveis séricos de IgE e o índice SCORAD, entre eosinófilos e o índice SCORAD.

Na correlação entre eosinofilia e gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD OBJETIVO, o coeficiente de correlações de Spearman foi de -0,228. Conclui-se que houve uma correlação fraca e negativa. Ou seja, as variáveis em questão não influenciaram uma no comportamento da outra. Esse dado está de acordo com a observação de LEONARDI e colaboradores(2007). Uma explicação pode ser o fato de que 68,6% dos pacientes avaliados **no presente estudo** apresentam outras manifestações de atopia, com 44,3% apresentando asma associada com DA. A eosinofilia pode estar presente em ambas manifestações da atopia, podendo ser um confundidor quando considerado como parâmetro da atividade da DA.

GUTGESELL e colaboradores (2002) realizaram estudo com 20 pacientes portadores da DA e observaram entre vários aspectos analisados, que a correlação mais significativa no estudo foi do SCORAD com os parâmetros subjetivos. Prurido e perda de sono são componentes do índice SCORAD, o que poderia ser um viés de confundimento. Entretanto, os autores também correlacionaram o prurido e perda de sono com o SCORAD OBJETIVO (removeram os escores subjetivos do índice SCORAD). Esta análise também

teve correlação estatística altamente significativa. Os autores comentaram que embora os dados mostrassem correlação e não equivalência, eles claramente realçaram o fato de que prurido e perda de sono são aspectos característicos da DA e um importante parâmetro para monitorar como eles refletem uma parte da qualidade de vida dos pacientes.

De acordo com a gravidade do quadro clínico avaliada pelo SCORAD objetivo em relação ao prurido, avaliados **neste estudo**, os pacientes com quadro clínico leve o escore médio do prurido foi de 2,3, os pacientes com quadro clínico moderado o escore médio do prurido foi de 5,2 e nos pacientes com quadro clínico grave o prurido recebeu escore médio de 7,6.

No presente estudo, a correlação entre prurido e a severidade do quadro clínico avaliado pelo SCORAD OBJETIVO, apresentou o coeficiente de correlações de Spearman de 0,58. Esta correlação foi considerada forte e positiva. Ou seja, as variáveis em questão influenciaram uma no comportamento da outra. Este achado está de acordo com a literatura científica.

No presente estudo, a correlação entre perda de sono e a severidade do quadro clínico avaliado pelo SCORAD OBJETIVO, apresentou o coeficiente de correlações de Spearman de 0,54. Esta correlação foi considerada forte e positiva. As variáveis em questão influenciaram uma no comportamento da outra. Este achado está de acordo com o estudo de GUTGESELL e colaboradores (2002).

6. CONCLUSÕES

1. Os níveis séricos de IgE total, apesar de serem mais elevados nos pacientes mais gravemente acometidos, não foram estatisticamente significativos para demonstrar relação com a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica;

2. Os níveis séricos de IgE não demonstraram relação estatisticamente significativa com a intensidade do prurido;

3. Não há correlação entre a extensão do quadro clínico da dermatite atópica e os níveis séricos de IgE total;

4. Não há correlação entre a intensidade do quadro clínico da dermatite atópica e os níveis séricos de IgE total;

5. Não há correlação entre eosinofilia relativa no sangue periférico e os níveis séricos de IgE total;

6. Não há correlação entre os níveis séricos de IgE total e a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliada pelo SCORAD objetivo;

7. Não há correlação entre eosinofilia relativa no sangue periférico e a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliada pelo SCORAD objetivo;

8. Existe correlação entre prurido e a severidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliado pelo SCORAD OBJETIVO;

9. Existe correlação entre perda de sono e a severidade do quadro clínico da dermatite atópica avaliado pelo SCORAD OBJETIVO;

10. Os resultados desta pesquisa tem implicações importantes para futuras pesquisas sobre a dermatite atópica, **já que este é um estudo inédito no Brasil**, especialmente no que se refere à avaliação e correlação entre os dados do SCORAD, SCORAD OBJETIVO, IgE, eosinofilia, prurido e perda de sono. Os dados obtidos permitiram conhecer o perfil dos pacientes frequentadores do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do HUB, no que se refere às características clínicas e alguns aspectos da avaliação laboratorial.

REFERÊNCIAS

ALLAN, J. P.; BIEBER, T.; NOVAK, N. Recent highlights in the Pathophysiology of Atopic Eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 191-197.

AHUJA, A.; LAND, K.; BARNES, C. J. Atopic Dermatitis. *Southern Medical Journal* 2003; 96: 1068-1072.

AKDIS M.; TROUTMANN A.; KLUNKER S. e colaboradores. T cells and effector functions in atopic dermatitis. *ACI Int* 2002; 14:61-64.

AOKI, V.; CESTARI, S. C. P. Fisiopatologia. In: PIRES, M. C.; CESTARI, S. et al. *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2005, p. 61-71.

ARSHAD, S. H.; HIDE, D. W. Effect of environmental factors on the development of allergic diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:235-41.

BELTRANI, V. S. The clinical spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S87-98.

BENDSOE, N.; BJORNBERG, A.; ASNES, A. Itching from wool fibers in atopic dermatitis. *Contact dermatitis*, 1987; 17: 21-22.

BERGMANN, R. L.; EDENHARTER, G.; BERGMANN, K. E.; FORSTER, J. BAUER, C. P.; WAHN, V. et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965-70.

BERTH-JONES, J.; GEORGE, S.; GRAHAM-DROWN, R. A. C. Predictor of atopic dermatitis in Leicester children. *Br J Dermatol* 1997; 136:498-501.

BIEBER, T. Atopic dermatitis. *New Engl J Med* 2008; 358 (14): 1483-94.

BIEBER, T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. *New Engl J Med* 2008; 358: 1483-1494.

BIEBER T.;NOVAK N. New concepts of atopic dermatitis. *Allergy Clinical Immunology International* 2005; 17(1):26-29.

BOECHAT, J. L.; RIOS, J. L. M. São Paulo: Segmento Farma, 2005, p. 11-19.

BOGUNIEWICZ, M.; LEUNG, D. Y. M. Atopic Dermatitis. *Journal Allergy Clinical Immunology* 2006; 117(2): s475-480.

BRATTON, D. L.; HAMID, Q.; BOGUNIEWICZ, M.; DOHERTY, D. E.; KAILEY, J. M.; LEUNG, D. Y. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1995; 95: 211-8.

BRUYNZEEL-KOOMEN, C.; VAN WICHEN, D. F.; TOONSTRA, J.; BERRENS, L.; BRUYNZEEL, P. L. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986; 278:199-205.

BUNNEL-MORRIS, C. E.; LA GRENADE, L.; WILLIAM, H. C. e colaboradores. The prevalence of atopic dermatitis in black Caribbean children in London and Kingston, Jamaica. *Br J Dermatol* 1997; 137(suppl):22.

BURROWS, B.; MARTINEZ, F. D.; HALONEN, M.; BARBEE, R. A.; CLINE, M.G. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-7.

CASTELLANI, M. L.; SALINI, V.; FRYDAS, S.; DONELAN, J.; MADHAPPAN, B.; PETRARCA, C.; VECCHIET, J.; FALASCA, K.; NERI, G.; TETE, S. Interleukin-

31: a new cytokine involved in inflammation of the skin. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 1-4.

CASTRO A. P. M., SOLE D., FILHO N. A. R., JACOB C. M. A., RIZZO M. C. F. V., FERNANDES M. F. M., VALE S. O. R.. 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 Immunopatol* 2006; 29 (6): 267-282.

CHAMPION RH, PARISH WE. Atopic dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1994 p. 589-610.

CHAN, S. C.; KIM, J. W.; HENDERSON, W. R. JR. Altered prostaglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1993; 151: 3345-52.

CHARMAN, C. R.; WILLIAMS, H. C. Epidemiology. In: BIEBER, T.; LEUNG, D. Y. M. *Atopic dermatitis*. 1. ed. New York: Marcel Dekker, 2002, p. 21-42.

COCA, A. F.; COOKE, R. A. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923; 8:163-182.

COLGHI, S. L. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes adultos com dermatite atópica. 2005. 126p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo.

COOKSON, W. O.; MOFFATT, M. F. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:383.

COPPER, P. J.; CHICO, M. E.; RODRIGUES, L. C.; ORDONEZ, M.; STRACHAM, D.; GRIFFIN, G. E. et al. Reduced risk of atopy among school-age

children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 995-1000.

DATI, F.; RINGEL, K. P. Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults. *Clin Chem* 1982; 28: 1556 (Abstract).

DAUD, L. R.; GARRALDA, M. E.; DAVIS, T. J. Psychosocial Adjustment in preschool children with eczema. *Arch Dis Child* 1993; 69: 670-6.

DHAR, S.; MALAKAR, R.; CHATTOPADHYAY, S.; DHAR, S.; BANERJEE, R.; GHOSH, A. Correlation of the severity of atopic dermatitis with absolute eosinophil counts in peripheral blood and serum IgE levels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 246-9.

DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA. Parasitoses intestinais. In: Índice de exames – apoio diagnóstico. Disponível em: <http://www.diagnosticosdaamerica.com.br/exames/parasitose_intestinais.shtml> Acesso em 02 de maio de 2009.

DOLD, S.; VON MUTIUS, E.; RETMER, P. e colaboradores. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67(8): 1018-22.

DONALD Y.M. et al. New insights into atopic dermatitis. *The Journal of Clinical Investigation.* 2004, Vol 113, 651-657.

EMERSON, A.; WILLIAMS, H. C.; ALLEN, B. R. How Much disability does atopic eczema cause compared with other common childhood health problems? *Br J Dermatol* 1997; 137:19.

EIGENMANN, P. A.; SICHERER, S. H.; BORKOWSKI, T. A. e col. Prevalence of IgE-immediate food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.

ENGMAN, M. F.; WEISS, R. S.; ENGMAN JR. M. E. Eczema and environment. *Med Clin North Am* 1936; 20: 651-63.

EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis. *Dermatology*, 1993; 186: 23-31.

FALK, E. Atopic diseases in Norwegian Lapps. *Acta Dermatol (Stockholm)* 1993; Suppl 182:10-14.

FARTASCH M. Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc Res Tech* 1997;38:361-72.

FINLAY, A. Y. Quality of life in atopic dermatitis. *J AM Acad Dermatol* 2001; 45 (Suppl.1): S64-S66.

FLOHR, C.; WILLIAMS, H. C. Epidemiology of Atopic Dermatitis. In: HARPER, J.; ORANJE, A.; PROSE, N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Ed. Blackwell Publishing 2nd ed 2006, p. 181-190.

FREENON, G. L.; JOHNSON, S. Allergic diseases in the adolescent I: description of survey; prevalence of allergy. *Ann Dis Child* 1964; 107:549-559.

FRIEDMANN, P. S. The role of dust mite antigen sensitization and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 869-72.

GALLI, E.; CICCONE, R.; ROSSI, P.; CASATI, A.; BRUNETTI, E.; MANCINO, G. Atopic Dermatitis: Molecular Mechanisms, Clinical Aspects and New Therapeutical Approaches. *Cur Mol Med* 2003; 3: 127-138.

GELMETTI, C.; COLONNA, C. The value of SCORAD and beyond. Towards a standardized evaluation of severity? *Allergy* 2004; 59: S 61-65.

GREAVES, M. W.; KHALIFA, N. Itch: more than skin deep. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 166-172.

GRIMBACHER, B.; BELOHRADSKY, B. H.; HOLLAND, S. M. *Allergy* 2002; 57: 995-1007.

GRIMSTAD, O.; SAWANOBORI, Y.; VESTERGAARD, C.; BILSBOROUGH, J. et al. Anti-interleukin -31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology* 2009; 18: 35-43.

GUTGESELL, C.; HEISE, S.; SEUBERT, A.; STICHTENOTH, D. O.; FRÖLICH, J. C.; NEUMANN, C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 2002; 147: 914-919.

HALBERT, A. R.; WESTON, W. L.; MORELLI, J. G. Atopic dermatitis. Is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(6): 1008-18.

HALKEN, S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (16): 9-32.

HANIFIN, J. M. Pharmacophysiology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1986; 4: 43-65.

HANIFIN, J.M.; CHAN, S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72-77.

HANIFIN, J.M.; THURSTON, M.; OMOTO, M.; CHERILL, R.; TOFTE, S. J.; 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.

HANIFIN, J.M.; RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 92 (Suppl): 44-7.

HIGASHI, N.; GESSER, B.; KAWANA, S.; THESTRUP-PEDERSEN, K. Expression of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001: 108:607-614.

HOFFJAN, S.; EPPLEN, J. T. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005; 83:682-92.

HOLM, E. A.; WULF, H. C.; THOMASSEN, L.; JEMEC G. B. E. Assessment of atopic eczema: clinical scoring and noninvasive measurements. *Br J Dermatol* 2007; 157: 674-680.

HON, K. L. E.; LAM, M. C. A.; LEUNG, T. F.; WONG, K. Y.; CHOW, C. M.; FOK, T. F.; NG, P. C. Are age-specific high serum IgE levels associated with worse symptomatology in children with atopic dermatitis? *Int J Dermatol* 2007; 46: 1258-1262.

HON, K. L. E.; LEUNG, T. F.; WONG, K. Y.; CHOW, C. M.; CHUH, A.; NG, P. C. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 705-709.

HON, K. L. E.; LEUNG, T. F.; WONG, K. Y.; FOK, T. F. Lesson from performing SCORADs in children with atopic dermatitis: Subjective symptoms do not correlate well with disease extent or intensity. *Int J Dermatol* 2006; 45: 728-730.

HOPP, R. J.; BEWTRA, A. K.; WATT, G. D. e col. Genetic analysis of allergic diseases in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73(2):265-270.

IKOMA, A.; RUKWIED, R.; STAENDER, S. e col. Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Arch Dermatol* 2003 Nov; 139 (11): 1475-8.

ILLI, S.; VON MUTIUS, E.; LAU, S. 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.

ISHIZAKA, K.; JOHANSSON, T. Identification of IgE antibodies as carriers of reagenic activity. *J Immunol* 1967; 99:1187-89.

JOHNSON, E.; IRONS, J.; PATTERSON, R. e col. Serum IgE concentrations in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 94-9.

KAKINUMA, T.; NAKAMURA, K.; WAKAGAWA, M.; MITSUI, H.; TADA, Y.; SAEKI, H. et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine levels in closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:535-41.

KIM, T. Y.; PARK, H. J.; LIM, C. W. Eosinophil cationic protein (ECP) level and its correlation with eosinophil number or IgE level of peripheral blood in patients with various skin diseases. *J Dermatol Sci* 1997; 15: 89-94.

KLEIN, P.; CLARK, RAF. An Evidence-Based Review of the Efficacy of Antihistamines in Relieving Pruritus in Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1522-5.

KOBLENZER, C. S.. Itching and the atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S109-S113.

LACOUR, M. Acute infections in atopic dermatitis: a clue for a pathogenic role of Th1 and Th2 imbalance? *Dermatology* 1994; 188: 255-57.

LARSEN, F. S.; HANIFIN, J. M. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22: 1-25.

LASKE, N.; NIGGEMANN, B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:86-88.

LAUGHTER, D.; ISTVAN, J. A.; TOFTE, S. J. E COL. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon Schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:649-55.

LEE, Y. A.; WAHN, U.; KEHRT, R. e colaboradores. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26:470-3.

LEE, C. H.; CHUANG, H. Y.; SHIH, C. C.; JONG, S. B.; CHANG, C. H.; YU, H. S. Transepidermal water loss, serum IgE and β -endorphin as important and independent biological makers for development of itch intensity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1100-1107.

LEITE, R. M. S.; LEITE, A. A. C.; COSTA, I. M. C. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na história da dermatologia. *Anais Brasileiros Dermatologia* 2007; 82(1): 71-8.

LEONARDI, S.; ROTOLO, N.; VITALITI, G.; SPICUZZA, L. LA ROSA, M. Ige values and T-lymphocyte subsets in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 529-534.

LEUNG, D. Y. M. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.

LEUNG, D. Y. M.; BIEBER, T. Atopic Dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.

LEUNG, D. Y. M.; BOGUNIEWICZ, M. Advances in allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S805-12.

LEUNG, D. Y. M.; BOGUNIEWICZ, M.; HOWELL, M. D. et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-657.

LEVENTHAL, R.; CHEADLE, R. PARASITOLOGIA MÉDICA. 4. Ed. Filadélfia, Ed. Premier, 1999.

LEVY, R. M.; GELFAND, J. M.; YAN, A. C. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 29:101-15.

LUBE, J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *J Am Clin Dermatol* 2003; 4: 641-54.

MACHADO, L. Avaliação laboratorial nas alergias mediadas por IgE. In: CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S.; GRUMACH, A. S. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. 1. Ed. 1. reimp. São Paulo: Sarvier, 1994, p. 229-232.

MACKIE, R. M.; COBB, S. J.; COCHRAN, R. E. I.; THOMSON, J. Total and specific IgE levels in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1979; 4: 187-195.

MADISON K. Barrier function of the skin: "La Raison d'Etre" of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 231-241.

MAR, A; TAM, M.; JOLLEY, D.; MARKS, R. The cumulative incidence of atopic dermatitis in the first 12 months among Chinese, Vietnamese and Caucasian infants born in Melbourne, Austrálie. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:597-602.

MARENHOLZ I.; NICKEL R.; RÜSCHENDORF F. et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:866-71.

MISERY, L.; FINLAY, A. Y.; MARTIN, N.; BOUSSETTA, S.; NGUYEN, C.; MYON, E.; TÄIEB, C. Atopic Dermatitis: Impact on the Quality of Life of Patients and Their Partners. *Dermatol* 2007; 215: 123-129.

MORAR, N.; WILLIS-OWEN, S. A.; MOFFATT, M. F.; COOKSON, W.O. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:24-34.

MORREN, M. A.; PRZYBILLA, B.; BAMELIS, M.; HEYKANTS, B.; REYNAERS, A.; DEGREEF, H. Atopic dermatitis,: triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 467-473.

NICOLIE, B. Quel est le traitement des poussées de dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 5193-5224.

NKIRUKA, U. O.; LOVELESS, J. W.; SAINI, S. S. Atopic dermatitis or hyper-IgE syndrome? *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 289-291.

NOMURA, I.; TANAKA, K.; TOMITA, H.; KATSUNUMA, T.; OHYA, Y.; YKEDA, N. et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-6.

NOMURA T.; SANDILANDS A.; AKIYAMA M. et al. Unique mutations in the filaggrin gene in the Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:434-40.

NOVAK, N.; BIEBER, T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252-262.

NOVAK, N.; BIEBER, T.; LEUNG, D. Y. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003: 112 (Suppl 6): S128-S139.

NOVAK, N.; KRUSE, S.; KRAFT, S. et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002; 119:870-5.

OLIVEIRA, Z. N. P.; CESTARI, S. C. P. Quadro clínico. In: PIRES, M. C.; CESTARI, S. et al. *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2005, p. 85-99.

OLIVEIRA, Z. N. P.; RIVITTI. E. Alergia cutânea. In: CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S.; GRUMACH, A. S. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. 1.ed.1.reimp. São Paulo: Sarvier, 1994, p. 98-109.

ONG, P. Y. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Eng J Med* 2002; 347:1151-60.

ORANJE, A. P.; GLAZENBURG, E. J.; WOLKERSTORFER, A.; WAARD-VAN DER SPEK, F. B. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007; 157: 645-648.

ORANJE, A. P.; STALDER, J, F.; TÄIEB, A.; TASSET, C.; LONGUEVILLE, M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group Early treatment Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8; 28-34.

PARK, J-H.; COI, Y-L.; NAMKUNG, J-H; KIM, W-S.; LEE, J-H.; PARK, H-J.; LEE, E-S.; YANG, J-M. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *Br J Dermatol* 2006; 155: 778-783.

PASTORE S.; MASCIA F.; GIUSTIZIERI M. L.; GIANNETTI A.; GIROLOMONI G. Pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp* 2000; 48:497-504.

PIRES, M. C.; CESTARI , S. Definição e Epidemiologia. In: PIRES, M. C.; CESTARI, S. ET AL. *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Diagraphic 2005, p.15-7.

PIRES, M. C.; SITTART, J. A. S. Fatores associados (desencadeantes e agravantes). In: PIRES, M. C.; CESTARI, S. ET AL. *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Diagraphic 2005, p. 49-60.

PROKSCH E.; JENSEN J. M.; ELIAS P. M. Skin lipids in epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 111:S805-12.

RAJKA G, LANGELAND, T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Dermatology Venerology (Stockholm)* 1989; 144(suppl):13-14.

RHODEES, H.; SPORIK, R.; THOMAS, P.; HOLGATE, S.; COGSWELL, J. Early life risk factors for adult asthma a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:720-5.

RYSTED, I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Dermatol Veneareol (Stockholm)* 1986; Suppl 114: 117-120.

SAMPSON, H. A. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 183-198.

SCHAEFER, T.; HEINRICH, J.; WJST, M. E COLABORADORES. Indoor risk factors for atopic eczema in school children from east Germany. *Environ Research Section A* 1999; 81:151-8.

SCHMID-GRENDELMEIER, P.; SIMON, D.; SIMON, H. U.; AKDIS, C. A.; WUTRICH, B. Epidemiology, Clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-9.

SCHULTZ LARSEN, F. V. The epidemiology of Atopic dermatitis. Monographs In Allergy [Monogr Allergy] 1993; Vol. 31, pp. 9-28.

SCHULTZ LARSEN, F. V.; HOLM, N. V. Atopic dermatitis in a population based twin series: concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Veneareol* 1985; Suppl 114: 159.

SELÇUK, Z. T.; COGLAR, T.; ENUNLIS, T. e colaboradores. The prevalence of allergic disease in primary schoolchildren in Erdine, Turkey. *Cin Exper Allergy* 1997; 27:262-269.

SHAH, D.; HALES, J.; COOPER, D. e col. Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: a new approach? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:1012-18.

SHIDA, K.; KOIZUMI, H.; SHIRATORI, I. ET AL. High serum levels of additional IL-18 forms may be reciprocally correlated with IgE levels in patients with atopic dermatitis. *Immunol Lett* 2001; 79: 169-75.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food hypersensitivity and atopic dermatitis. Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114-122.

SIMPSON, E. L.; HANIFIN, J. M. Atopic dermatitis. *Med Clinics North Am* 2006; 90,1: 1-6.

SOMANI, V. K. A study of allergen-specific IgE antibodies in Indian patients of atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:100-4.

SONKOLI, E.; MULLER, A.; LAUERMA, A. I. et al. IL-31:A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-417.

SPALDING, S. M.; WALD, D.; BERND, L. A. G. IgE sérica total em atópicos e não-atópicos na cidade de Porto Alegre. *Ver Assoc Med Brás* 2000; 46: 93-7.

SPERGEL, J. M.; PALLER, A. S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S118-127.

STÄNDER, S.; STEINHOFF, M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; 11: 12-24.

STORES, G.; BURROWS, A.; CRAWFORD, C. Physiologic sleeps disturbance in children with atopic dermatitis: a case control study. *Pediatric Derm* 1998; 15: 264-8.

TAIËB, A. Dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:535-43.

TAMER ,N.; ILHAN, M. N.; POLAT, M.; LENK, N.; ALLI, N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol* 2008 ; 35 :413-8.

TOBIN, D.; BNABARRO, G.; DE LA FAILLE, H. B.; VAN VLATEN, W. A.; VANDER PUTTE, S. C. J.; SCHUURMAN, H. J. Increase Number of immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 613-622.

TOYODA, M.; NAKAMURA, M.; MAKINO, T.; HINO, T.; KAGOURA, M.; MOROHASHI, M. Never growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147:71-9.

TRAUTMANN, A.; AKDIS, M.; KLEEMANN, D.; ALTZNAUER, F.; SIMON, H. U.; GRAEVE, T. et al. T cell-mediated FAZ-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000; 106:25-35.

TRAUTMANN, A.; AKDIS, M.; SCHMID-GRENDELMEIER, P. et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:839-46.

VALENTA, R.; MAURER, D.; STEINER, R. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 203-8.

WAHLGREN, C. F. Itch and atopic dermatitis. *J Dermatol* 1999; 26: 770-779.

WEBER, M. B.; PETRY, V.; WEIS, L.; MAZZOTTI, N. G.; CESTARI, T. F. Avaliação da relação do prurido e níveis sanguíneos de IgE com a gravidade do quadro clínico em pacientes com dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(3): 245-8.

WEIDINGER S.; ILLIG T.; BAURECHT H. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:214-9.

WERFEL, T.; KAPP, A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 1998; 53: 731-739.

WERNER, Y. The water content the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with of the corneometer CM420. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 281-284.

WILLIAMS, H.; FLOHR, C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209-13.

WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, A. e col. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic dermatitis in the ISAAC. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:125-83.

WILLIAMS, H. C. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:522-29.

WILLIAMS, H. C.; STRACHAN, D. P.; HOY, R. Childhood eczema; disease of the advantaged? *B M J* 1994; 308:1132-35.

WINTER W. E.; HARDT, N. S.; FUHRMAN, S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1382-5.

WOLKERSTORFER, A.; LAAN, M. P. et al. Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis. *Br j Dermatol* 1998; 138: 431-435.

WÜTHRICH, B.; SCHIMID-GRENDELMEIER, P. Definition and Diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis. In: Leung; Bieber. *Atopic Dermatitis*. 1 ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 2002).

YAMADA, E.; VANNA, A.; NASPITZ, C e col. International study of asthma and allergy in childhood. Validation of the written questionnaire of eczema component and prevalence of atopic dermatitis among Brazilian children. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2002; 12:34-41.

YOSHIZAWA, Y.; NOMAGUCHI, H.; IZAKI, S.; KITAMURA, K. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 225-229.

YOSIPOVITCH, G.; GOON, A. T. J.; WEE, J.; CHAN, Y. H.; ZUCKER, I.; GOH, C. L. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int j Dermatol* 2002; 41: 212-216.

YOSIPOVITCH, G.; PAPOIU, A. D. P. What Causes Itch in Atopic Dermatitis? *Current Allergy and Asthma reports* 2008; 8: 306-311.

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dermatite atópica: relação entre a gravidade do quadro clínico, níveis séricos de imunoglobulina E e prurido.

Nome da Instituição: **Hospital Universitário de Brasília**

Endereço: Hospital Universitário de Brasília, Área de Dermatopediatria

Nome do paciente: _____ Registro HUB: _____

Você foi convidado (a) a participar de um estudo clínico. Este documento apresenta uma descrição do estudo e tem como objetivo ajudá-lo a decidir se você deseja ou não participar dele. O médico do estudo esclarecerá todas as suas dúvidas sobre esse estudo ou sobre a sua participação no mesmo. O Comitê de ética em Pesquisa, que tem a responsabilidade de avaliar todas as solicitações de realização de pesquisas clínicas com voluntários, analisou e aprovou este estudo para ser conduzido nesta Instituição. Entre em contato com o médico do estudo se você tiver qualquer dúvida durante o estudo.

Pesquisador responsável pelo estudo: Marly Del Nero Rocha

Número do telefone para contato: 3563-4058

Informações sobre o estudo

Este estudo destina-se a pacientes portadores de Dermatite Atópica em acompanhamento regular no Ambulatório de Dermatopediatria do Hospital Universitário de Brasília. O objetivo deste estudo é investigar a relação entre a gravidade do quadro clínico da dermatite atópica, o prurido (coceira) e níveis sanguíneos de imunoglobulina E. Pacientes portadores de dermatite atópica apresentam frequentemente níveis sanguíneos elevados de imunoglobulina E e o prurido é uma das suas principais manifestações.

Compreender e manejar as situações que desencadeiam e pioram o prurido nos atópicos pode levar a melhora significativa do quadro clínico e à redução da gravidade da doença.

Exames do estudo, riscos e desconfortos

- Aproximadamente 100 pacientes participarão deste estudo no Hospital Universitário de Brasília. Você será submetido à coleta de sangue e de exame parasitológico de fezes para a realização do estudo, uma única vez, e não é necessário nenhuma preparação para esta coleta.

- Os riscos e desconfortos a que você será submetido são mínimos, e se relacionam à coleta do sangue. Pode ocorrer dor leve ou pequeno hematoma no local da coleta. O hematoma, se ocorrer, é reabsorvido espontaneamente, e não necessita de tratamento. Não há risco de contaminação nem de transmissão de doenças, uma vez que todo o material utilizado é descartável, e as coletas são feitas sob assepsia.

- Não haverá nenhum prejuízo ou atraso no seu tratamento por conta da realização das coletas de sangue nem pela sua participação no estudo. Todos os procedimentos no seu acompanhamento serão realizados normalmente, independentemente da sua participação no estudo.

Benefícios do estudo

Os exames aos quais você irá se submeter no estudo poderão ajudar na compreensão da sua doença. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode deixar de participar a qualquer momento sem qualquer penalidade ou perda de benefícios. Não há remuneração ou benefício financeiro para os pacientes que participarem do estudo.

Confidencialidade dos registros

A menos que seja exigido por lei, apenas o médico do paciente, o médico e a equipe do estudo, saberão de sua participação neste estudo, bem como do seu diagnóstico. A assinatura deste termo autoriza o acesso, pelos profissionais citados acima, ao resultado do teste realizado com o sangue e as fezes coletadas, e as informações registradas em seu prontuário médico. Será mantida a confidencialidade dos seus dados por todos esses profissionais. As informações que o identificam individualmente não serão divulgadas em nenhum relatório nem publicação.

Custos da participação

Não se espera que você (e/ou seu convênio médico) pague por nenhum dos procedimentos ou exames que são exigidos como parte deste estudo. Você continuará sendo responsável pelos custos de seu tratamento médico habitual, e procedimentos e exames que não fizerem parte do estudo.

TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURAS

Eu li as informações acima deste Termo de Consentimento livre e Esclarecido. Eu entendi os propósitos do estudo, bem como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Eu tive oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de forma satisfatória. Eu entendo que a participação neste estudo é voluntária, que posso recusá-lo ou deixa-lo a qualquer momento, sem que este fato possa afetar meus futuros cuidados médicos. Ao assinar este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo. Eu autorizo o(a) médico(a) a coletar e processar meus dados, incluindo informações sobre minha saúde. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu não estou desistindo de nenhum de meus direitos legais pela assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para o paciente acima citado.

_____ Data ____/____/____

Nome e assinatura da pessoa aplicando o termo
(Se diferente do investigador)

_____ Data ____/____/____

Nome e assinatura do paciente ou representante legal

_____ Data ____/____/____

Nome e assinatura da testemunha
(Se aplicável)

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente acima indicado(a) e fornecerei a este paciente uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado.

_____ Data ____/____/____

Nome e assinatura do investigador

Brasília, ____ de _____ de _____.

ANEXO II - SCORAD

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name First Name

Date of Birth DD/MM/YY

Date of Visit

INSTITUTION

PHYSICIAN

Topical Steroid used:

Potency (brand name)

Amount / Month (6)

Number of flares / Month

45 (8.5)

45 18 45

9 9

45 (8.5)

45 18 45

(6) 9 9 (6)

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	<input type="text"/>
Edema/Papulation	<input type="text"/>
Oozing/Crust	<input type="text"/>
Excoriation	<input type="text"/>
Lichenification	<input type="text"/>
Dryness	<input type="text"/>

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS (average representative area)

0= absence

1= mild

2= moderate

3= severe

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS+SLEEP LOSS

SCORAD A/5+7B/2+C

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10) 0 10

SLEEP LOSS (0 to 10) 0 10

TREATMENT:

REMARKS:

SCORAD

ANEXO III – TERMO DE APROVAÇÃO

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto: 101/2008

Título do Projeto: “DERMATITE ATÓPICA: RELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO, NÍVEIS SÉRICOS DE IMUNOGLOBULINA E E PRURIDO”.

Pesquisadora Responsável: Marly Del Nero Rocha

Data de Entrada: 22/07/2008.

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 101/2008 com o título: “Dermatite atópica: relação entre a gravidade do quadro clínico, níveis séricos de imunoglobulina E e prurido”, analisado na 7ª Reunião Ordinária, realizada no dia 12 de Agosto de 2008.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 13 de Agosto de 2008.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB