Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica: Investigação Clínica

Karine Di Latella Boufleur

Diagnóstico de alergia por componentes em pacientes adultos com dermatite atópica

Orientadora: Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda

Ribeirão Preto

2018

Karine Di Latella Bouffleur

Diagnóstico de alergia por componentes em pacientes adultos com dermatite atópica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Bouffleur, Karine Di Latella

Diagnóstico de alergia por componentes em pacientes adultos com dermatite atópica. 2018-02-02

48 p.: il.

Dissertação de Mestrado (Clínica Médica – opção: Investigação Clínica)
apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Arruda, L.K.P

1. Alergia   2. Dermatite atópica   3. ImmunoCAP-ISAC

Trabalho realizado no Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, com auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Pesquisa - Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, Instituto de Investigação em Imunologia (CNPq- INCT-iii), subprojeto Alergia.

Nome: BOUFLEUR, Karine Di Latella

Título: Diagnóstico de alergia por componentes em pacientes adultos com dermatite atópica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr(a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dr(a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr(a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes que depositaram em mim e em toda equipe do Hospital das Clínicas da USP de Ribeirão Preto a esperança de novos horizontes no manejo e tratamento da dermatite atópica; confiando em nós, pesquisadores, e entregando suas angústias e fragilidades sob os nossos cuidados.

Dedico ainda à Dra Luisa Karla de Paula Arruda, minha orientadora e exemplo de dedicação à vida acadêmica, pesquisa e busca do conhecimento. Sua energia e motivação no ensino e pesquisa nos faz querer ir além.

Dedico este trabalho também aos meus amigos e colegas de pesquisa, Priscila Palhas e Daniel Cordeiro, que dividiram comigo todas as alegrias e angústias ao longo deste caminho e fizeram a jornada mais leve nos momentos de incertezas e dificuldades.

Dedico ao meu esposo, fiel companheiro e incentivador da minha busca pelo conhecimento e crescimento profissional.

Dedico aos meus pais e irmã que sempre acreditaram em mim e me ensinaram valores de vida fundamentais para que eu me tornasse uma pessoa engajada no cuidado com o próximo e seguisse na vida profissional um caminho guiado pelo amor e empatia pelo outro.

Dedico aos meus amigos Luciana Macedo e Geraldo Ribeiro, que compartilharam comigo todos os passos deste caminho e sempre estiveram dispostos a me ajudar em todos os momentos em que eu precisei e me ensinaram o valor da dedicação à vida acadêmica, por suas próprias experiências.

Por fim, dedico à todos amigos do HC, entre eles, professores, residentes, funcionários e alunos, sem os quais este trabalho não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda, que me motivou e me inspirou à vida acadêmica.

À Dra. Renata Nahas Cardili pela parceria e todo apoio no trabalho.

Às amigas Adriana Santos Moreno, Luana Sella Motta Maia e Marina Dias pela contribuição e ajuda nos experimentos laboratoriais.

Às Dras. Janaína Michelle Lima Melo e Thais Nociti Mendonça, e aos colegas residentes pela ajuda na coleta dos dados.

Ao colega Marcelo de Almeida Braga Raposo do Amaral pelo auxílio com a organização das tabelas.

À Daiane Leite da Roza pela ajuda com as análises estatísticas e com os gráficos.

Aos pacientes e familiares, pela colaboração na realização deste trabalho.

Ao meu esposo e familiares que me apoiaram e compreenderam os momentos de ausência em prol da pesquisa.

Ao CNPq - INCT-iii pelo auxílio financeiro que permitiu a realização desse trabalho.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.

(Cora Coralina)

RESUMO

BOUFLEUR, Karine Di Latella. **Diagnóstico por componentes em pacientes adultos com dermatite atópica**. 2018. 48 f. Dissertação de Mestrado em Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Dermatite atópica (DA) é uma dermatose inflamatória, de caráter crônico e recidivante, com alta prevalência mundial, caracterizada por eczema localizado ou generalizado, xerose cutânea e prurido intenso, mais comum em crianças, porém podendo acometer adultos, muitas vezes prejudicando de forma considerável a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. O diagnóstico de alergia inclui testes *in vivo* (testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ou *prick test*) e testes *in vitro* com mensuração de anticorpos IgE no sangue. Está disponível método para detecção de alergia baseado no princípio de diagnóstico por componentes, o *ImmunoCAP Immunosorbent Allergen CHIP* (ImmunoCAP-ISAC) que marca a transição para o diagnóstico molecular de alergia. No presente estudo, tivemos por objetivos determinar o perfil de resposta IgE a alérgenos purificados, naturais ou recombinantes, em pacientes adultos com DA e comparar o valor do diagnóstico de alergia por componentes com métodos diagnósticos existentes. Foram selecionados 39 pacientes adultos com DA dentre aqueles Atendidos nos Ambulatórios de Alergia e Dermatologia do HCFMRP-USP. A idade dos pacientes variou de 14-66 anos (média $\pm$ DP 34,3 $\pm$ 2.1 anos), 64% mulheres. O tempo médio de doença foi de 16 anos. SCORAD médio foi de 36,6 (2-90). Média geométrica (MG) de IgE total foi 1,963 kU/L (24-63,000 kU/L). Alérgenos de ácaros foram dominantes, com sensibilização a Der p1 e a Der f1, Der p2 e Der f2 em 82% e 85% dos pacientes, com MG 27,6; 50; 39,2; 45,4 ISU-E respectivamente, seguidos de gato (38%), cachorro (36%) e pólen de gramíneas (36%). IgE para alérgenos de baratas, fungos, pólen de árvores, látex e veneno de insetos foi encontrada em menos de 20% dos pacientes em baixos níveis. Sensibilização para castanhas (33%) e camarão (31%) foram os alérgenos mais prevalentes entre os alimentos, enquanto a reatividade IgE para leite e ovo esteve presente em 10% ou menos dos pacientes, com baixos níveis de anticorpos IgE na maioria dos casos. Apenas 6 pacientes (15,4%) apresentaram IgE para o panalérgeno tropomiosina, e 3/39 (7,7%) foram negativos para todos os 112 componentes de alérgenos testados no ImmunoCAP-ISAC, com níveis de IgE total de 24, 38,7 e 156 kU/L. Concluimos que o perfil de sensibilização IgE entre os pacientes adultos com dermatite atópica difere daquele entre os pacientes com alergia

respiratória, apresentando menos sensibilização para baratas e para o panalérgeno tropomiosina, e difere ainda do perfil presente em crianças com DA, com predomínio de sensibilização IgE a castanhas e camarão, e baixa taxa de sensibilização a alérgenos de leite de vaca e ovo.

Palavras-chave: dermatite atópica; alergia; ImmunoCAP-ISAC

ABSTRACT

BOUFLEUR, Karine Di Latella. **Component resolved diagnosis in adult patients with atopic dermatitis. 2018.** 48 f. Masters Dissertation - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory, chronic, relapsing dermatosis with a high global prevalence characterized by localized or generalized eczema, cutaneous xerosis and intense pruritus, more common in children, but it can affect adults, often causing considerable damage to the quality of life of patients and their families. The diagnosis of allergy includes in vivo tests (skin tests of immediate hypersensitivity or *prick test*) and in vitro tests with measurement of IgE antibodies in the blood. An allergy detection method based on the principle of component diagnosis is available, ImmunoCAP Immunosorbent Allergen CHIP (ImmunoCAP-ISAC), and marks the transition to the molecular diagnosis of allergy. In the present study, we aimed to determine the IgE response profile to purified, natural or recombinant allergens in adult patients with AD and to compare the value of component allergy diagnosis with existing diagnostic methods. Thirty-nine adult patients with AD were selected from among those attending the Outpatient Clinic of Allergy and Dermatology at HCFMRP-USP. The age of the patients ranged from 14-66 years (mean $\pm$ SD 34,3 $\pm$ 2.1 years), 64% women. The mean duration of illness was 16 years. SCORAD mean was 36,6 (2-90). Geometric mean (GM) of total IgE was 1,963 kU / L (24-63,000 kU / L). Mite allergens were dominant, with sensitization to Der p1 and Der f1, Der p2 and Der f2 in 82% and 85% of the patients, with GM 27,6; 50; 39.2; 45.4 ISU-E respectively, followed by cat (38%), dog (36%) and grass pollen (36%). IgE for cockroach, fungus, tree pollen, latex and insect venom allergens was found in less than 20% of patients at low levels. Sensitization to nuts (33%) and shrimp (31%) were the most prevalent allergens among foods, while IgE reactivity to milk and egg was present in 10% or less of the patients, with low levels of IgE antibodies in most cases. Only 6 patients (15.4%) presented IgE for the pan-allergen tropomyosin, and 3/39 (7.7%) were negative for all 112 allergen components tested on ImmunoCAP-ISAC, with total IgE levels of 24; 38,7 and 156 kU / L. We concluded that the IgE sensitization profile among adult patients with atopic dermatitis differs from that among patients with respiratory allergy, presenting less sensitization to cockroaches and to the pan-allergen tropomyosin, and

also differs from the profile present in children with AD, with a predominance of IgE sensitization to nuts and shrimp, and low sensitization rate to cow's milk and egg allergens.

Key words: atopic dermatitis; allergy; ImmunoCAP-ISAC

LISTA DE ABREVIATURAS

Act d - *Actinidia deliciosa*
AD - Atopic dermatites
ADAL - Ambulatório de dermatologia
ALE - Ambulatório de alergia
Aln g - *Alnus glutinosa*
Alt a - *Alternaria alternata*
Amb a - *Ambrosia artemisiifolia*
Ana o - *Anacardium occidentale*
Ara h - *Arachis hypogaea*
Art v - *Artemisia vulgaris*
Asp f - *Aspergillus fumigatus*
Ber e - *Bertholletia excelsa*
Bet v - *Bétula verrucosa*
Bla g - *Blatella germânica*
Blo t - *Blomia tropicalis*
Bos d - *Bos domesticus*
Can f - *Canis familiaris*
Che a - *Chenopodium album*
Cla h - *Cladosporium herbarum*
Cor a - *Corylus avellana*
Cry j - *Cryptomeria japonica*
Cup a - *Cupressus arizonica*
Cyn d - *Cynodon dactylon*
DA - Dermatite atópica
Der f - *Dermatophagoides farinae*
Der p - *Dermatophagoides pteronyssinus*
DP - Desvio padrão
Equ c - *Equus caballus*
Fag e - *Fagus engleriana*
Fel d - *Felis domesticus*
Gad c - *Gadus morhua*

Gal d – *Galus domesticus*

Gly m - *Glycine max*

GM - Geometric mean

HCFMRP-USP - Hospital das clínicas da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo, campus Ribeirão Preto

IC - intervalo de confiança

IgE - Imunoglobulina E

IL - Interleucina

ISU - ISAC standardized units

Jug r - *Juglans regia*

kU/L - Quilo unidade por litro

Lep d - *Lepidoglyphus destructor*

Mal d - *Malus domestica*

Mer a - *Mercurialis annua*

MG - Média geométrica

mm³ - milímetro cúbico

ng/mL - nanogramas por mililitro

p - nível de significância

Par j - *Parietaria judaica*

Pen m - *Penaeus monodon*

Phl p - *Phleum pratense*

Pla a - *Plantanus acerifolia*

Pla l - *Plantago lanceolata*

Pru p - *Prunus persica*

Ole e - *Olea europeae*

Sal k - *Salsola kali*

SD - Standard deviation

SCORAD - Scoring atopic dermatites

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

Th2 - Linfócito T helper 2

Tri a - *Triticum aestivum*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 IMPORTÂNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS	16
1.2 CARACTERÍSTICAS DA DERMATITE ATÓPICA	16
1.3 DIAGNÓSTICO DE ALERGIA	19
1.4 MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DA RESPOSTA IgE <i>IN VITRO</i>	19
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 SUJEITOS E MÉTODOS.....	22
3.1 TIPO DE ESTUDO	22
3.2 SUJEITOS	22
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	22
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
3.5 DETERMINAÇÃO DA IgE TOTAL E ESPECÍFICA	23
3.6 DIAGNÓSTICO DE ALERGIA POR COMPONENTES: ImmunoCAP-ISAC	24
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
3.8 ASPECTOS ÉTICOS	24
4 RESULTADOS	25
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS.....	25
5 DISCUSSÃO	37
6 CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 IMPORTÂNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS

A prevalência das doenças alérgicas tem aumentado significativamente nas últimas décadas (ANTUNES et al., 2017a). Estima-se que, atualmente, 20% da população mundial tenha algum tipo de doença alérgica (WEIDINGER; NOVAK, 2016). A identificação e a redução da exposição a alérgenos é importante componente do diagnóstico e manejo das doenças alérgicas. Em nosso meio, os principais alérgenos são aqueles do interior do domicílio, particularmente os derivados de ácaros e baratas, porém outros alérgenos podem ser relevantes incluindo epitélio de cão e gato, e fungos (ANTUNES et al., 2017a). Além destes, são importantes os alérgenos alimentares, particularmente na dermatite atópica (DA), que comumente se inicia na infância, logo nos primeiros anos de vida, e frequentemente associa-se a quadros de alergia alimentar, asma e rinite, muitas vezes precedendo os mesmos (WEIDINGER; NOVAK, 2016).

1.2 CARACTERÍSTICAS DA DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica é uma dermatose inflamatória crônica e recidivante que se caracteriza clinicamente por presença de eczema. O eczema é caracterizado por lesão mal definida de base eritematosa e pode conter vesículas e edema na fase aguda e por lesão descamativa bem definida com maior liquenificação em sua fase mais crônica (ANTUNES et al., 2017a). Sua prevalência é variável, atingindo aproximadamente 10-20% da população geral mundial (WEIDINGER; NOVAK, 2016). Nos pacientes com idades entre 13 e 14 avaliados pelo estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 2008) as prevalências foram de aproximadamente 11-18% na África, 14% na Ásia, 7% na Índia, 9% na América do norte, 11-16% na Europa, 26% na Oceania e em torno de 14% na América do Sul, sendo 8,4% no Brasil (WILLIAMS et al., 2008).

Pacientes com DA apresentam xerose e prurido cutâneo intenso (ANTUNES et al., 2017a). O prurido na DA pode ser exacerbado após o banho, devendo-se evitar desta forma banhos quentes e demorados. Contato com roupas de lã, infecções cutâneas e urticária podem também exacerbar os sintomas.

Há uma importante associação de DA com outras doenças alérgicas tais como asma e rinite alérgica, geralmente em uma progressão conhecida como marcha atópica, que consiste em

surgimento precoce de dermatite atópica e alergia alimentar seguido por asma e por último rinite (BARBAROT et al., 2018).

A associação de asma com dermatite atópica em adultos está estimada em aproximadamente 45% e a presença de DA é fator de pior prognóstico para asma, estando associada a quadros mais graves e maior número de mortes (ANTUNES et al., 2017a) e com rinite em aproximadamente 22,5% dos casos (ORFALI et al., 2013). Alergia alimentar está associada com DA em crianças em até um terço destas aproximadamente, porém tende a se resolver ainda na infância, não sendo frequente na população adulta. Na infância há maior associação com sensibilização a leite e ovo, porém na idade adulta estes alimentos não são relevantes, mas parece haver maior associação com castanhas e peixes (WEIDINGER; NOVAK, 2016).

A forma do lactente (entre 2 meses e 2 anos de vida) inicia-se precocemente e tem predileção para face, pescoço e couro cabeludo, enquanto que a forma infantil e do adulto tem predileção para dobras flexurais (antecubital e poplíteia) e extremidades (THOMSEN, 2014). Acometimento de face e mãos é frequente em adultos e mulheres podem apresentar eczema em mamilos (ANTUNES et al., 2017a).

A etiologia da DA é multifatorial, com fatores genéticos e ambientais atuando em conjunto na determinação da dermatite. Anormalidades na barreira cutânea levando a alterações de sua função, associadas a desequilíbrio imunológico desencadeado pelo padrão de resposta Th2, caracterizado por aumento de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, estimulação de linfócitos B e produção de IgE, são considerados fatores importantes no desenvolvimento e gravidade da doença (SMITH et al., 2017).

O papel da vitamina D na DA ainda é controverso, mas alguns autores apontam correlação entre gravidade da DA e níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D. Vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que ocorre em 2 formas principais: ergocalciferol (vitamina D2) produzida por plantas, e colecalciferol (vitamina D3), proveniente de alimentos de origem animal. A principal fonte de vitamina D em humanos é a síntese cutânea na presença de luz solar. A vitamina D sofre etapas de hidroxilação em fígado e rim formando os metabólitos 25-hidroxivitamina D (calcidiol) e 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol). Valores de calcidiol abaixo de 20ng/mL são considerados deficientes, entre 21-29 ng/mL insuficientes e acima de 30 ng/mL suficientes (UMAR et al., 2018). Os mecanismos pelos quais a vitamina D atuaria influenciando a gravidade da DA ainda não estão totalmente estabelecidos, mas sabe-se que a vitamina D atua na imunidade inata e adaptativa e que sua deficiência pode exacerbar a DA através de distúrbio da barreira cutânea e desregulação imunológica com subsequente prejuízo da defesa contra alérgenos comuns, como ácaros. (KIM et al., 2017).

IgE sérica aumentada é frequente nos pacientes com DA e embora possa estar elevada em outras situações, como parasitoses, é referida por alguns autores como marcador de gravidade da DA. Entretanto, aproximadamente 20% dos pacientes com DA não apresentam valores elevados de IgE (ANTUNES et al., 2017a). Sabe-se, que a inflamação na DA pode ser IgE mediada e não IgE mediada. Um estudo demonstrou desencadeamento de DA em pacientes alérgicos à Bétula após ingestão de alimentos que possuíam alérgenos com reatividade cruzada para o alérgeno maior de Bétula, Bet v1. Tanto Bet v1 quanto os alérgenos homólogos derivados de alimentos são facilmente digeridos em peptídios que não possuem reatividade para IgE, demonstrando mecanismo não IgE mediado (CAMPANA et al., 2017). Pacientes com DA podem ser sensibilizados ainda a autolérgenos derivados da pele ou derivados de peptídios alimentares que através do sangue chegam até a pele (autoalérgenos endógenos) (ANTUNES et al., 2017b; CAMPANA et al., 2017).

Entre os alérgenos inalantes mais frequentemente envolvidos na DA, observa-se predominância de alérgenos do interior do domicílio, com destaque para ácaros em nossa população, incluindo *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*. Dentre os alérgenos alimentares, destacam-se ovo, leite de vaca e trigo na faixa etária pediátrica. Em adultos, alimentos não são apontados como desencadeantes importantes, sendo a maior prevalência de sensibilização a castanhas e peixes (ANTUNES et al., 2017b; CARABALLO et al., 2016; WEIDINGER; NOVAK, 2016).

São importantes ainda as enterotoxinas estafilocócicas, pelo fato de que a pele dos pacientes com DA apresenta-se frequentemente com xerose, eczema nas fases aguda, subaguda ou crônica, e comumente tem associação com infecções bacterianas. *Staphylococcus aureus* pode ser isolado na pele de pacientes com DA e pode secretar exotoxinas que funcionam também como superantígenos, além de alérgenos, elicitando respostas imunes específicas. Outras infecções frequentes em pacientes com DA são as causadas por vírus e fungos, como herpes simplex vírus e *Malassezia* (BOGUNIEWICZ; LEUNG, 2013; MITTERMANN et al., 2016). O controle da doença é baseado em restaurar a hidratação cutânea (emolientes), amenizar o sintoma de prurido (anti-histamínicos) e controlar o processo inflamatório (drogas imunossupressoras locais e/ou sistêmicas), bem como fornecer orientações ambientais/alimentares ao paciente e sobre infecções secundárias, quando necessário (CATHERINE MACK CORREA; NEBUS, 2012).

Vários estudos, inclusive em população brasileira, têm demonstrado que a repercussão da doença na vida dos pacientes com DA (crianças e adultos) e de suas famílias é alta, sugerindo

a importância desta avaliação no manejo clínico dos mesmos (COGHI et al., 2007; TEJADA et al., 2011).

1.3 DIAGNÓSTICO DE ALERGIA

Para o diagnóstico de alergia, dispõe-se de testes *in vivo* (testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ou *prick test*) e testes *in vitro* com mensuração de anticorpos IgE no soro. O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (a partir de agora denominado teste cutâneo) é largamente utilizado para identificação de reações alérgicas mediadas por IgE, sendo de grande valia para confirmação da sensibilização a um determinado alérgeno. O teste cutâneo é mais comumente realizado pela técnica de puntura (*prick test*), sendo um método rápido, confiável e sensível. Porém, apresenta algumas limitações, entre elas: depende da habilidade do médico, da técnica da puntura (agulha e método), papel dos reagentes (estabilidade, veículo), concentração do alérgeno, grau de pureza, critérios para medir área de pápula/eritema, risco de anafilaxia, exames falso-positivos por reatividade cutânea (p.ex., dermatografismo), e interferência com uso de certas medicações, particularmente os anti-histamínicos (HAMILTON, 2010). O uso do teste cutâneo pode apresentar limitações em pacientes com DA, quando a área de pele envolvida é muito extensa e/ou quando o paciente faz uso tópico de corticosteroide de forma crônica, o que pode diminuir o número de mastócitos na pele e a reatividade cutânea.

A medida da IgE específica é um exame seguro para o paciente, e pode ser realizado em pacientes com história de anafilaxia, ou com DA não controlada, com alta especificidade. Contudo, o custo de cada teste individualmente é alto, tornando-se limitante principalmente quando se usa painel extenso de alérgenos, e os resultados demoram mais tempo.

1.4 MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DA RESPOSTA IgE *IN VITRO*

Para avaliar a resposta a IgE a alérgenos provenientes de alimentos e inalantes podemos utilizar métodos como radioimunoensaio (*Radioallergosorbent Test* RAST), ensaio fluoroenzimático (FEIA) usando o sistema ImmunoCAP (ThermoFisher) ou através de imunoensaio usando a tecnologia de *microarray*, com o sistema ImmunoCAP-ISAC (ThermoFisher). RAST e ImmunoCAP-ISAC são métodos semi-quantitativos, enquanto ImmunoCAP é quantitativo. Com ImmunoCAP ou ImmunoCAP-ISAC é possível detectar anticorpos IgE específicos para componentes de fontes alergênicas diversas, que podem ser

moléculas naturais ou recombinantes. O diagnóstico por componentes pode ser feito para cada alérgeno/componente específico (*singleplex*) usando o sistema ImmunoCAP, ou com avaliação em uma só fase para 112 componentes de 51 fontes alergênicas por *microarray* (*multiplex*) pelo sistema ImmunoCAP-ISAC. Com relação ao desempenho, os ensaios *singleplex* fornecem elevada sensibilidade, enquanto que os ensaios *multiplex* fornecem um padrão de IgE abrangente, utilizando pequena quantidade de soro (30 a 40 µL), sendo uma vantagem particularmente para utilização em crianças (PATELIS et al., 2016). A utilização de extratos alergênicos no ImmunoCAP é uma boa ferramenta de triagem devido ao seu conteúdo abrangente, o que pode ter efeitos positivos e negativos dependendo da abundância por proteína. No entanto, o uso de moléculas de alérgenos permite avaliar de forma mais precisa a sensibilização IgE para cada alérgeno, além de verificar reatividade cruzada entre alérgenos e fornecer ferramentas para uma medicina de precisão em futuro próximo (VAN HAGE; HAMSTEN; VALENTA, 2017).

Muitas fontes biológicas contêm componentes alergênicos com alto grau de reatividade-cruzada, por exemplo, a profilina, que está presente em uma grande variedade de pólenes de plantas e plantas comestíveis. Sensibilização para um panalérgeno faz com que o teste cutâneo ou a IgE específica sejam positivos para múltiplos extratos alergênicos. Consequentemente, quando se usa o método tradicional de medida de IgE específica, fica difícil de avaliar qual o correto alérgeno que está associado aos sintomas do paciente, quando apenas alérgenos com reatividade-cruzada entre si estão envolvidos (HAMILTON, 2010).

Dados obtidos em pacientes com alergia alimentar demonstraram que o diagnóstico por componentes pode ser útil tanto em estabelecer alérgenos relevantes, como para prever a gravidade de reações alérgicas. Estudos com amendoim resultaram em informações importantes e ilustrativas da utilidade do diagnóstico por componentes. Um estudo avaliou alergia a amendoim por componentes em crianças de 3 regiões geográficas diferentes e mostrou que os pacientes espanhóis eram sensibilizados primariamente a Ara h 9, os suecos a Ara h 8 e os provenientes dos EUA a Ara h 1-3. Esses resultados também se correlacionaram com os sintomas clínicos, sendo as manifestações menos graves as relacionadas com Ara h 8 e as mais graves com Ara h 1-3 (VEREDA et al., 2011).

O presente trabalho visa investigar o perfil de reatividade IgE a alérgenos purificados e avaliar a relevância clínica dessa estratégia para o diagnóstico de alergia, através do ImmunoCAP-ISAC, em um grupo de pacientes adultos com dermatite atópica (DA) atendidos nos ambulatórios de Alergia e Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer a relevância clínica do diagnóstico de alergia por componentes em pacientes adultos com dermatite atópica

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e laboratoriais de acordo com a gravidade em pacientes adultos com dermatite atópica
- Avaliar o perfil de resposta IgE a alérgenos purificados, naturais ou recombinantes, em pacientes adultos com dermatite atópica
- Comparar o valor do diagnóstico de alergia por componentes com medidas de IgE específica a extratos alergênicos
- Correlacionar os níveis de vitamina D com a gravidade da doença

3 SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, do tipo coorte transversal, incluindo 39 pacientes em seguimento nos Ambulatórios de Alergia (ALE) e de Dermatologia (ADAL) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3.2 SUJEITOS

Foram selecionados 39 pacientes maiores de 12 anos, com diagnóstico clínico de DA, sem distinção de sexo, raça ou grupo social, assistidos nos Ambulatórios de Alergia e Dermatologia do HCFMRP-USP. Estes pacientes foram submetidos a avaliação clínica e exames laboratoriais, incluindo hemograma, dosagem de vitamina D, IgE total e IgE específica para painel de inalantes e alimentos, e diagnóstico por componentes por ImmunoCAP-ISAC. Os pacientes ou seus responsáveis foram informados pelo médico sobre os métodos de realização dos procedimentos, bem como seus riscos, e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE, quando concordaram em participar do estudo.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade ≥ 12 anos
- Diagnóstico de DA confirmado segundo critérios clínicos
- Concordância do paciente ou responsável legal – TCLE

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não concordância em participar do estudo
- Menores de 12 anos
- Gestação ou amamentação

Os critérios diagnósticos de Hanifin e Rajka foram utilizados para identificação dos pacientes com DA. (HANIFIN; G., 1980) A gravidade da DA foi determinada pelo *Scoring Atopic*

Dermatitis (SCORAD), índice baseado em sinais e sintomas clínicos de acordo com: extensão de comprometimento cutâneo (pontuação de 0 a 100%), intensidade do eritema, edema, exsudação/crostas, escoriações, liquenificação e xerose (pontuação de 0-3), além de sintomas subjetivos como qualidade do sono e intensidade do prurido (pontuação 0-10). (Figura.1). A classificação da gravidade foi definida como leve (SCORAD <25), moderada (SCORAD entre 25 e 50) e grave (SCORAD >50) (WOLLENBERG et al., 2016)

1.Extensao: (0-100): ____ (A)

2.Intensidade (B):

- Eritema ____
- Edema/pápulas ____
- Exsudação/crostas ____
- Escoriação ____
- Liquenificação ____
- Xerose (pele sem lesões) ____
- SOMA: ____

3.Sintomas subjetivos (C):

- Perda de sono 0-10: ____
- Prurido 0-10: ____ (últimos 3 dias)

SCORAD
 $A/5 + 7 B/2 + C = \underline{\hspace{2cm}}$

Figura 1: Escore de gravidade da dermatite atópica SCORAD

3.5 DETERMINAÇÃO DA IgE TOTAL E ESPECÍFICA

Níveis séricos de IgE total e específica a painel de inalantes e alimentos foram determinados usando o sistema ImmunoCAP (Thermo Fisher, Brasil) e os resultados expressos em kU/L.

Foram considerados positivos valores de IgE superiores ou iguais a 0,1 kU/L, conforme especificação do fabricante.

3.6 DIAGNÓSTICO DE ALERGIA POR COMPONENTES: ImmunoCAP-ISAC

Trinta microlitros (30 µL) de soro do paciente foram aplicados ao chip, que contém 112 componentes alergênicos purificados naturais ou recombinantes de 51 fontes de alérgenos diferentes, incluindo alérgenos inalantes, alimentos e venenos de insetos himenópteros. Anticorpos IgE presentes no soro, específicos para alérgenos ligados a superfície do chip, se ligam, durante período de incubação de 3 horas. Após lavagem com solução tampão, anticorpos IgE ligados foram detectados com anti-IgE marcada com substância fluorescente. O chip foi lido em um fluorômetro (Thermo Fisher Brasil), e os sinais de fluorescência foram interpolados em ISU (*ISAC Standardized Units*), como estimativas semi-quantitativas de anticorpos IgE no soro original. Os valores de unidades ISAC (ISU) propostos para quantificar níveis de anticorpos IgE são: ISU<0,3 – não detectável; ISU 0,3–0,9: Baixo; 1–14,9: moderado/alto; > 14,9: muito alto. Essa classificação foi utilizada no presente estudo, sendo considerados positivos, portanto, valores iguais ou superiores a 0,3 ISU.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram avaliados por estatística descritiva, em que foi possível a caracterização da amostra quanto às variáveis coletadas. Para verificar a associação entre as variáveis qualitativas, os dados foram submetidos ao Teste Exato de Fisher (Fisher, 1935). Utilizou-se a metodologia de análise de variância (ANOVA) (Montgomery, 2000). Para as comparações foram utilizados contrastes ortogonais baseados na distribuição t. Análise kappa foi utilizada para avaliar concordância entre os testes.. Todas as análises estatísticas foram realizadas com a utilização do *software* estatístico SAS. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP sob o número 170807/2013.

4 RESULTADOS

Trinta e nove pacientes adultos com dermatite atópica foram incluídos no presente estudo, e foram avaliados quanto ao perfil de sensibilização IgE através do ImmunoCAP-ISAC, além de dosagens de anticorpos IgE por ImmunoCAP, vitamina D, e realização de hemograma. Alguns pacientes foram avaliados quanto à reatividade cutânea para alérgenos inalantes e alimentares através de *prick test*, porém como o número de pacientes foi pequeno os dados não foram apresentados no presente trabalho.

Os 39 pacientes selecionados incluíram 12 pacientes com DA leve, 19 pacientes com DA moderada, e 8 pacientes com DA grave.

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

A mediana da idade foi de 34 anos para os grupos de DA leve e moderada, sendo a idade mínima de 15 anos em ambos grupos e a máxima de 67 anos para o primeiro grupo e 64 para o segundo. No grupo de DA grave, a mediana da idade foi de 40 anos variando de 17 a 59 anos (Tabela 1). Quinze pacientes eram do sexo feminino e catorze do sexo masculino, estando as pacientes do sexo feminino distribuídas da seguinte forma: 10 no grupo DA leve, 13 no grupo DA moderada e 2 no grupo DA grave, sendo significativamente menos presentes no grupo com DA grave. A mediana do tempo de doença foi de 17 anos para os pacientes com as formas leves e moderadas da doença e de 25,5 anos para aqueles com a forma grave.

História familiar de atopia esteve presente em 63,6% dos pacientes com a forma leve, 47,3% moderada e 12,5% grave, sendo significativamente menos frequente em pacientes com DA grave.

Dentre as doenças alérgicas associadas, houve associação de dermatite atópica e asma em 33,3% dos pacientes com forma leve da doença, 47,3% moderada e 25% grave. Rinite em 50% dos pacientes com forma leve, 52,6% moderada e 37,5% grave. A presença de asma e rinite foi significativamente menor entre os pacientes com DA grave. Dermatite de contato ocorreu em 33,3%, 15,7% e 0% nos grupos de pacientes com DA leve, moderada e grave, respectivamente, sendo significativamente menos frequente em pacientes com DA grave. Associação com conjuntivite alérgica esteve presente em 8,3% daqueles com forma leve, 5,2% com forma moderada e 25% com forma grave. História de alergia alimentar esteve presente em 5,2% dos pacientes com DA moderada (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com a gravidade da dermatite atópica

Características Demográficas e Clínicas	Dermatite atópica leve n = 12	Dermatite atópica moderada n = 19	Dermatite atópica grave n = 8	p
Idade mediana (faixa)	34 (15-67)	34 (15-64)	40 (17-59)	n.s.
Gênero feminino	10 (83,3%)	13 (68,4%)	2 (25%)*	0,003
Tempo de doença em anos, mediana (faixa)	17 (4-62)	17 (4-64)	25,5 (11-44)	n.s.
História familiar de alergia	7 (63,6%)	9 (47,3%)	3 (37,5%)*	0,04
Asma	4 (33,3%)	9 (47,3%)	2 (25%)	n.s.
Rinite	6 (50%)	10 (52,6%)	3 (37,5%)	n.s.
Asma + rinite	3 (25%)	9 (47,3%)	1 (12,5%)*	0,02
Dermatite de contato	4 (33,3%)	3 (15,7%)	0 (0%)*	0,03
Conjuntivite alérgica	1 (8,3%)	1 (5,2%)	2 (25%)	n.s.
História de alergia alimentar	0 (0%)	1 (5,2%)	0 (0%)	n.s.

*teste exato de Fisher

n.s. não significante

Com relação às características laboratoriais, os pacientes tiveram mediana de valores de eosinófilos em sangue periférico de 400/mm³; 600/mm³; e 750/mm³ na DA leve, moderada e grave, respectivamente. Quando comparados os grupos, não houve diferença significativa entre eles.

Os níveis de IgE total foram mais elevados conforme a gravidade da dermatite atópica, com média geométrica variando de 641 kU/L nos pacientes com DA leve a 11,681 kU/L nos pacientes com doença grave. Quando comparados os grupos obtivemos:

-DA leve versus DA moderada p = 0,6031, IC 95% -9733,54 a -5732,77

-DA leve versus DA grave p = 0,0001, IC 95% -29927,88 a -10782,99

-DA moderada versus DA grave p = 0,0002, IC 95% -27194,06 a -9516,04

Os níveis de vitamina D mostraram valores inversamente proporcionais à gravidade da DA. Níveis de vitamina D foram significativamente mais baixos em pacientes com DA grave quando comparados a pacientes com DA leve, conforme abaixo:

- DA leve versus DA moderada $p = 0,4111$, IC 95% -4,78 a 11,42
- DA leve versus DA grave $p = 0,0282$, IC 95% 1,26 a 21,14
- DA moderada versus DA grave $p = 0,0844$, IC 95% -1,12 a 16,89

Houve correlação inversa significativa entre níveis de vitamina D e SCORAD, e níveis de vitamina D e IgE total. (Tabela 2)

Tabela 2: Medianas de SCORAD e vitamina D e média geométrica de IgE total por grupos de gravidade de dermatite

	SCORAD mediana	Vitamina D ng/mL mediana	IgE total kU/L média geométrica
Dermatite atópica leve	14,5	29,6	641
Dermatite atópica moderada	39,1	21,9	1880
Dermatite atópica grave	61,3	17,5	11681

Tabela 3: Características laboratoriais dos pacientes de acordo com a gravidade da dermatite atópica

Características laboratoriais	Dermatite atópica leve n = 12	Dermatite atópica moderada n = 19	Dermatite atópica grave n = 8
Eosinófilos em sangue periférico/mm ³ mediana (faixa)	400 (200-2.200)	600 (100-1.400)	750 (100-2.100)
IgE total kU/L média geométrica (faixa)	641 (24-11.600)	1.880 (38,7-17.640)	11.681 (484-63.000)
Vitamina D ng/mL mediana (faixa)	29,6 (17,9-40,6)	21,9 (14,8-66,1)	17,5 (8,5-32,8)
Vitamina D deficiente/insuficiente	6/11 (54,5%)	14/19 (73,6%)	7/8 (87,5%)

Análise dos resultados do ImmunoCAP revelou frequência elevada de IgE detectável para alérgenos inalantes. Entretanto, a frequência de positividade (93,7%) e os níveis de IgE (média 83,6 kU/L) para ácaros foram mais elevados que para gato, cachorro, baratas, fungos e pólen de gramas, com diferença de até 18 vezes nos valores médios, indicando o papel relevante de sensibilização a ácaros em pacientes adultos com DA em nosso meio (Tabela 4, Figura 2).

Tabela 4: Perfil de reatividade a alérgenos inalantes determinado pela medida de IgE específica por ImmunoCAP

Alérgenos inalantes	No. de pacientes avaliados	No. positivos	% positivos	Níveis de IgE específica kU/L, média (DP); faixa
Ácaros	32	30	93,7	83,6 (33,2); 0,26-100
Gato	32	25	78,1	23,2 (33,4); (0,13-100)
Cachorro	32	28	87,5	27,2 (35,3); (0,14-100)
Baratas	28	20	28	15,8 (21,8); (0,16-76,1)
Pólen de gramas	25	17	68	4,6 (8,8); (0,12-34,9)
Fungos	27	17	62,9	7,4 (20,4); (0,25-86,1)

Figura 2: IgE específica aos principais alérgenos inalantes, medida por ImmunoCAP em pacientes adultos com dermatite atópica (valores em kU/L)

Quanto à análise para alérgenos alimentares, utilizando o mesmo método, observou-se maior frequência de positividade (82,3%), bem como valores elevados de IgE (média 13,1 kU/L) para castanhas, seguida por trigo e peixe, mostrando a relevância destes alérgenos na população adulta de pacientes com dermatite atópica (Tabela 5, Figura 3).

Comparações entre frequências de sensibilização para cada alérgeno entre os 3 grupos de gravidade da DA não mostrou diferenças significantes.

Tabela 5: Perfil de reatividade a alimentos determinado pela medida de IgE específica por ImmunoCAP

Alérgenos alimentares	No. de pacientes avaliados	No. positivos	% positivos	Níveis de IgE específica kU/L, média (DP); faixa
Leite de vaca	33	24	72,7	2,2 (6,2); (0,12-30,7)
Ovo	33	23	69,7	5,61 (14,6); (0,10-67)
Trigo	32	24	75	7,0 (12,6); (0,16-54,1)
Soja	33	23	69,7	2,4 (3,9); (0,11-15)
Amendoim	32	24	75	3,7 (6,1); (0,15-23,8)
Peixe	27	19	70,3	19,4 (32,0); (0,24-100)
Camarão	16	10	62,5	25,5 (41,7); (0,16-100)
Castanhas	17	14	82,3	13,1 (29,9); (0,11-100)

Figura 3: IgE específica aos principais alérgenos alimentares, medida por ImmunoCAP em pacientes adultos com dermatite atópica (valores em kU/L)

A análise do perfil de sensibilização dos pacientes com DA através de ImmunoCAP-ISAC revelou maior porcentagem de sensibilização a ácaros quando comparados aos demais aeroalérgenos. Entre os componentes de ácaros, as porcentagens mais elevadas puderam ser observadas para os componentes Der p2, Der f1 e Der f2 (84,6%), Der p1 (82%) e Blo t5 (76,9%) (Tabela 6, Figura 4). Em seguida dos ácaros, tivemos 38,4% de positividade para componentes de cachorro e gato (Can f5 e Fel d1 respectivamente). Positividade para baratas não se mostrou frequente nesta população de pacientes com DA, com frequência máxima de 12,8% para o componente Bla g7. (Tabela 6).

Sensibilização para pólenes não foi relevante para a maioria dos componentes avaliados e mesmo naqueles com maior frequência de positividade, os valores médios de ISU foram baixos. Resultados semelhantes foram observados para fungos. (Tabela 7)

Tabela 6: Perfil de reatividade IgE a componentes de alérgenos de ácaros, gato, cachorro, cavalo e barata determinado por ImmunoCAP-ISAC

Alérgenos inalantes	No. positivos	% positivos	Níveis em ISU, média (DP); faixa
Ácaros			
Der p1	32	82	30,4 (25,2); 0-78,7
Der p2	33	84,6	61,6 (50,2); 0-130,3
Der p10	6	15,3	14,3 (38,7); 0-131,5
Der f1	33	84,6	53,3 (47,0); 0-132,3
Der f2	33	84,6	55,6 (47,4); 0-129,7
Blo t5	30	76,9	16,8 (32,6); 0-132,4
Lep d2	19	48,72	8,6 (17,9); 0-68,7
Gato			
Fel d1	15	38,4	12,0 (27,0); 0-103,5
Fel d2	2	5,1	0,3 (1,6); 0-9,2
Fel d4	6	15,3	1,3 (5,2); 0-27,6
Cachorro			
Can f1	14	35,9	14,3 (28,2); 0-129,2
Can f2	7	17,9	4,1 (12,7); 0-71,5
Can f3	3	7,6	0,7 (3,6); 0-22,3
Can f5	15	38,4	10,6 (21,8); 0-82,5
Cavalo			
Equ c1	6	15,3	2,9 (10,3); 0-49,3
Equ c3	1	2,5	0 (0,1); 0-0,5
Baratas			
Bla g1	0	0	n.a.
Bla g2	3	7,6	0 (0,1); 0-0,6
Bla g5	1	2,5	0 (0); 0-0,5
Bla g7	5	12,8	14,2 (38,6); 0-128,9

n.a. não aplicável

Figura 4: IgE específica a alérgenos principais de ácaros, medida por ImmunoCAP-ISAC, em pacientes adultos com dermatite atópica (valores em ISU-E)

Tabela 7: Perfil de reatividade IgE a componentes de alérgenos de pólen de gramas, de árvores e de arbustos, e a componentes de alérgenos de fungos, determinado por ImmunoCAP-ISAC

Alérgenos inalantes	No. positivos	% positivos	Níveis em ISU, média (DP); faixa
Pólen de gramas			
Cyn d1	14	35,9	1,9 (8,0); 0-50,5
Phl p1	5	12,8	0,9 (2,9); 0-11,6
Phl p11	1	2,5	0 (0,5); 0-3,5
Phl p12	2	5,1	0,1 (0,5); 0-3,5
Phl p2	0	0	n.a.
Phl p4	12	30,7	1,8 (8,8); 0-55,6
Phl p5	1	2,5	0 (0); 0-0,4
Phl p6	0	0	n.a.
Phl p7	3	7,6	0,8 (4,4); 0-27,7
Pólen de árvores			
Aln g1	2	5,1	0 (0,4); 0-2,9
Bet v1	1	2,5	0,1 (1,1); 0-6,8
Bet v2	0	0	n.a.
Bet v4	1	2,5	0 (0); 0-0,3
Cor a1.0101	0	0	n.a.
Cry j1	6	15,3	1 (5,7); 0-35,7
Cup a1	3	7,6	1 (5,9); 0-36,8
Ole e1	0	0	n.a.
Pla a1	0	0	n.a.
Pla a2	10	25,6	1,4 (7,0); 0-44,0
Pla a3	7	17,9	1 (3,6); 0-19,5
Pólen de arbustos			
Amb a1	1	2,5	0 (0,1); 0-0,6
Art v1	0	0	0 (0); 0-0
Art v3	4	10,2	0,2 (1,3); 0-8,0
Che a1	2	5,1	0 (0); 0-0,4
Mer a1	1	2,5	0,3 (2,0); 0-12,8
Par j2	8	20,5	0,2 (0,4); 0-2,1
Pla l1	0	0	n.a.
Sal k1	0	0	n.a.
Fungos			
Alt a1	1	2,5	2,3 (14,5); 0-91,0
Alt a6	4	10,2	0,1 (0,5); 0-2,6
Asp f1	0	0	n.a.
Asp f3	3	7,6	0,1 (0,5); 0-2,5
Asp f6	2	5,1	0,2 (1,5); 0-9,9
Cla h8	1	2,5	0 (0); 0-0,5

n.a. não aplicável

Com relação aos componentes de alérgenos alimentares, maior frequência de positividade foi encontrada para castanhas: Jur r2 (33%) com valor médio de 1,6 ISU, frutas: Pru p3 (25,6%) com valor médio de 0,6 ISU e camarão: Pen m2 (30,7%) com valor médio de 12,9 ISU. Frequência de positividade e valores médios de IgE para leite e ovo foram baixos (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8: Perfil de reatividade IgE a componentes de alérgenos de leite de vaca, ovo, trigo, soja e amendoim, determinado por ImmunoCAP-ISAC

Componentes de alérgenos alimentares	No. positivos	% positivos	Níveis em ISU, média (DP); faixa
Leite			
Bos d4	2	5,1	0,2 (1,3); 0-8,3
Bos d5	3	7,6	0,5 (2,6); 0-16,0
Bos d6	2	5,1	0 (0,4); 0-2,7
Bos d8	2	5,1	0 (0,2); 0-1,1
Bos d lactoferrin	2	5,1	0 (0,2); 0-1,5
Ovo			
Gal d1	2	5,1	0,1 (0,8); 0-5,0
Gal d2	3	7,6	0,6 (2,9); 0-16,7
Gal d3	4	10,2	0,2 (0,9); 0-5,8
Gal d5	3	7,6	0,3 (1,5); 0-8,4
Trigo			
Tri a14	3	7,6	0,4 (1,8); 0-11,1
Tri a19.0101	1	2,5	0 (0,3). 0-2,1
Tri a aA_TI	2	5,1	0 (0,1); 0-0,6
Fag e2	0	0	n.a.
Soja			
Gly m4	1	2,5	0 (0); 0-0,3
Gly m5	2	5,1	0 (0,4); 0-2,4
Gly m6	4	10,2	0,2 (0,8); 0-4,1
Amendoim			
Ara h1	0	0	n.a.
Ara h2	0	0	n.a.
Ara h3	1	2,5	0,6 (3,8); 0-24,2
Ara h6	0	0	n.a.
Ara h8	0	0	n.a.
Ara h9	6	15,3	0,8 (2,4); 0-11,7

n.a. não aplicável

Tabela 9: Perfil de reatividade IgE a componentes de alérgenos de peixe, camarão, castanhas e frutas, determinado por ImmunoCAP-ISAC

Componentes de alérgenos alimentares	No. positivos	% positivos	Níveis em ISU, média (DP); faixa
Peixe Gad c1	4	10,2	1 (5,5); 0-33,9
Camarão Pen m1 Pen m2 Pen m4	6 12 3	15,3 30,7 7,6	15,4 (40,3); 0-131,1 12,9 (30,3); 0-128,7 0,5 (3,1); 0-19,5
Castanhas Ana o2 Ber e1 Cor a1.0401 Cor a8 Cor a9 Jug r1 Jug r2 Jug r3	4 2 0 5 6 2 13 6	10,2 5,1 0 12,8 15,3 5,1 33,3 15,3	0,8 (4,4); 0-27,3 0 (0,3); 0-2,3 0 (0); 0-0 0,4 (1,7); 0-8,2 0,6 (1,9); 0-10,6 3,3 (20,8); 0-130,2 1,6 (5,9); 0-33,1 0,4 (1,5); 0-8,9
Frutas Act d1 Act d2 Act d5 Act d8 Mal d1 Pru p1 Pru p3	5 1 1 0 0 0 10	12,8 2,5 2,5 0 0 0 25,6	0,2 (1,1); 0-6,6 0,1 (0,6); 0-3,8 0 (0,1); 0-0,8 n.a. n.a. n.a. 0,6 (1,6); 0-7,4

n.a. não aplicável

Análise de concordância entre os testes (ImmunoCAP e ImmunoCAP-ISAC) através de Estatística kappa mostrou elevada concordância apenas para ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*: kappa 1,000 e *Blomia tropicalis*: kappa 0,8679) (Tabelas 10 e 11).

Não houve diferença significativa entre a porcentagem de positividade de IgE para alérgenos inalantes e alimentares, por ImmunoCAP e ImmunoCAP-ISAC, nos pacientes com DA leve, moderada ou grave (dados não mostrados).

Tabela 10: Análise da concordância entre resultados do ImmunoCAP e ImmunoCAP-ISAC para alérgenos inalantes

Alérgeno	ImmunoCAP número de positivos (%)	ImmunoCAP-ISAC número de positivos (%)*	Estatística kappa
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	29/31 (93,5%)	33/39 (84,6%)	1,0000
<i>Blomia tropicalis</i>	24/28 (85,7%)	30/39 (76,9%)	0,8679
Gato	25/32 (78,1%)	15/39 (38,4%)	0,0016
Cachorro	28/32 (87,5%)	15/39 (38,4%)	0,2308

*Pelo menos 1 componente
Estatística kappa
> 0.75 = concordância excelente
0.50 a 0.75 = concordância boa
< 0.5 = concordância pobre

Tabela 11: Análise da concordância entre resultados do ImmunoCAP e ImmunoCAP-ISAC para alérgenos alimentares

Alérgeno	ImmunoCAP número de positivos (%)	ImmunoCAP-ISAC número de positivos (%)*	Estatística kappa
Leite de vaca	24/33 (72,7%)	3/39 (7,6%)	0,1834
Ovo	23/33 (69,7%)	4/39 (10,2%)	0,2096
Trigo	24/32 (75%)	3/39 (7,6%)	0,1429
Soja	23/33 (69,7%)	4/39 (10,2%)	0,1441
Amendoim	24/32 (75%)	6/39 (15,3%)	0,1163
Peixe	19/27 (70,3%)	4/39 (10,2%)	0,0652

*Pelo menos 1 componente
Estatística kappa
> 0.75 = concordância excelente
0.50 a 0.75 = concordância boa
< 0.5 = concordância pobre

5 DISCUSSÃO

A prevalência de dermatite atópica tem aumentado na população mundial nos últimos 30 anos e estudos recentes demonstram que tem havido aumento tanto na persistência até idade adulta quanto nos casos iniciados neste período da vida. (WEIDINGER; NOVAK, 2016) No entanto, poucos são os trabalhos na literatura que estudam esta patologia na idade adulta, tendo em vista ser uma afecção que acomete principalmente crianças e que tem início até os 5 anos de idade em cerca de 95% dos casos na população mundial. (THOMSEN, 2014) Com relação à gravidade, estima-se prevalência de aproximadamente 20-37% de DA moderada e 10-34% de DA grave. (BARBAROT et al., 2018).

A gravidade da DA está associada a vários fatores, incluindo: início precoce do quadro, antes de 1 ano de idade; presença de mutação no gene da filagrina; e sensibilização IgE precoce na vida. (EICHENFIELD, 2017). Filagrina é uma proteína estrutural que participa da formação da barreira epidérmica através da agregação de filamentos intermediários, estabelecendo a estrutura e função do estrato córneo, além de influenciar a diferenciação celular e contribuir para o fator de hidratação natural. Esta molécula parece ter papel importante no comportamento da DA, em alguns pacientes, sendo que até 50% dos pacientes com DA apresentam mutações com perda de função no gene desta proteína. Há evidências de que esta perda de função favoreça perda de água transepidérmica, penetração de alérgenos e colonização cutânea por *Staphylococcus aureus*. Isso pode explicar o motivo da mutação se associar a níveis mais elevados de IgE total e mais sensibilização alérgica nesses pacientes, além maior gravidade da doença. (WERFEL et al., 2016) Em estudos recentes que avaliaram persistência da doença, parece haver relação com idade de início, sendo que pacientes que desenvolvem a doença antes dos 2 anos de idade tem maior chance de remissão até a adolescência, comparados àqueles que desenvolvem a doença mais tardiamente. Maior gravidade no momento do diagnóstico também determina maior chance de persistir. Além disso, quanto maior o tempo de doença, maior a chance de continuar persistindo. Parece haver também discreto predomínio de persistência em mulheres. (KIM et al., 2016) Em nosso trabalho, a idade média de início de doença encontrada foi de 13 anos, o que pode justificar a persistência da doença até a idade adulta e a predominância de quadro moderado a grave (69% dos pacientes).

Em um trabalho americano de 2013, que avaliou apenas pacientes adultos com dermatite atópica, a prevalência da patologia na população dos Estados Unidos ficou em torno de 10,2%, com predomínio no sexo feminino (11,1% x 9,1%). Neste mesmo trabalho, a

associação com asma em algum período da vida foi de 21,1% e rinite de 15,7%. (SILVERBERG; HANIFIN, 2013)

Em nosso estudo também encontramos maior prevalência de DA em pacientes do sexo feminino, correspondendo a 83,3% dos pacientes avaliados com DA leve e 68,4% daqueles com DA moderada. Apenas naqueles com DA grave houve predomínio de pacientes do sexo masculino (75%), com diferença significativa em relação aos outros grupos. Trabalho holandês que avaliou 211 pacientes com dermatite atópica mostrou também queda de prevalência de mulheres de 72,3% no grupo leve e moderada para 51,4% no grupo grave. (RÖCKMANN et al., 2014)

Encontramos associação com asma em até 47,3% dos pacientes no grupo com doença moderada, sendo de 33,3% na DA leve e 25% na DA grave. Estudos recentes mostram associação de asma e DA em torno de 45%. (ANTUNES et al., 2017a) Quanto à rinite, encontramos prevalência de até 52,6% nos pacientes com DA moderada (sendo de 50% na DA leve e 37,5% na DA grave), e a associação de asma e rinite se fez presente em 47,3% dos pacientes com dermatite atópica grave (25% nos quadros leves e 12,5% nos graves). Trabalhos recentes mostram prevalência de asma e rinite em pacientes adultos com dermatite atópica em torno de 60%. (HOWELL et al., 2015) Em publicação brasileira que avaliou 80 pacientes adultos com DA a prevalência de asma associada a DA foi de 22,5%, rinite associada a DA 21,2% e a associação das 3 patologias de 45%. (ORFALI et al., 2013)

Associação com alergia alimentar foi pobre em nosso trabalho, conforme esperado, dada a baixa incidência de acometimento em pacientes adultos. Há insuficiência de dados na literatura para estimar tal prevalência na população adulta, porém sabe-se que acomete em torno de 30% dos pacientes pediátricos com DA grave e de início precoce, apresentando queda importante nos pacientes com quadros mais tardios e brandos. (WEIDINGER; NOVAK, 2016) Em nosso trabalho, tal associação esteve presente apenas em 5,2% dos pacientes com DA moderada e ausente nos demais grupos.

Foi avaliada ainda a prevalência de dermatite de contato (DC) e conjuntivite alérgica nos pacientes com DA e constatou-se coerência com relação à literatura mundial que sugere prevalência estimada de dermatite de contato em 1/3 dos pacientes com dermatite atópica (OWEN; VAKHARIA; SILVERBERG, 2018), tendo sido encontrada em até 33,3% dos pacientes com DA leve e 15,7% dos pacientes com DA moderada. Curiosamente não houve presença de DC entre os pacientes com DA grave. Interroga-se se, devido ao grupo DA grave apresentar níveis de IgE total mais elevados, com diferença significativa comparada aos outros grupos, não teria um perfil de resposta Th2 mais intensa do que nos outros grupos, visto que

perfil de resposta mais Th1 poderia favorecer a DC. (RUNDLE et al., 2017) Além disso, é possível que os pacientes com DA leve estejam nesta categoria de gravidade devido a melhor adesão ao tratamento, que tem como pilar o uso de emolientes e corticoides tópicos, que são agentes comuns de sensibilização nos pacientes com DA. (OWEN; VAKHARIA; SILVERBERG, 2018)

Com relação aos achados laboratoriais, evidenciou-se no presente estudo relação diretamente proporcional entre os níveis crescentes de IgE total e o SCORAD, reforçando a correlação de níveis mais elevados de IgE total conforme gravidade da DA. (ANTUNES et al., 2017a; LASKE; NIGGEMANN, 2004)

Em todos os grupos de pacientes, os níveis de vitamina D foram considerados insuficientes ou deficientes para mais de 50% dos pacientes de cada grupo, variando de 54,5% a 87,5% nos grupos DA leve e grave respectivamente, com 73,6% no grupo DA moderada. Os valores absolutos de vitamina D foram (mediana) de 29,6 ng/mL na DA leve, 21,9 ng/mL na moderada e 17,5 ng/mL na grave. A relação entre vitamina D insuficiente ou deficiente e gravidade da DA é ainda controversa, no entanto diversas publicações recentes estabelecem relação inversa entre níveis de vitamina D e gravidade da dermatite atópica. (UMAR et al., 2018)

Dos 39 pacientes selecionados para avaliação no presente estudo, todos foram submetidos à avaliação do perfil de sensibilização a componentes de aeroalérgenos e alimentos através do método ImmunoCAP-ISAC. Este método caracteriza-se por ser um ensaio semi-quantitativo, sendo os respectivos resultados apresentados em unidades normalizadas ISAC (ISU), com a indicação dos níveis de anticorpos IgE específicos dentro de um intervalo de medida de 0,3-100 ISU-E.

Avaliação da sensibilização para alérgenos de fontes alimentares e inalatórias através do método ImmunoCAP também foi realizada para a maioria dos pacientes. Dentre os pacientes avaliados através de ImmunoCAP, a positividade para os aeroalérgenos se deu com predomínio de ácaros (93,7%), seguido de cachorro (87,5%) e gato (78,1%). Pólen de gramas teve 68% de positividade, fungos 62,9% e baratas 28%.

Para os alérgenos alimentares a positividade se deu na seguinte ordem: castanhas (82,3%), trigo (75%), amendoim (75%), leite de vaca (72,7%), peixe (70,3%), ovo (69,7%), soja (69,7%) e camarão (62,5%). As médias de IgE foram altas para todos os alérgenos avaliados com exceção de leite de vaca e soja (moderados).

Em publicação austríaca recente, que avaliou perfil de sensibilização de 179 pacientes com DA moderada e grave, foi observado predomínio de sensibilização a gato, seguido de pólen

de gramas, árvores e cães. Ácaros ocuparam pequena parcela de pacientes sensibilizados. (MITTERMANN et al., 2016) Há escassez de publicações nacionais avaliando perfil de sensibilização para pacientes com dermatite atópica, especialmente na população adulta, porém alguns estudos avaliando sensibilização alérgica geral ou avaliando pacientes com doenças respiratórias como asma mostram predomínio de sensibilização na população brasileira para ácaros, apresentando prevalências de até 91,2% para *Dermatophagoides pteronyssinus* em São Paulo e 93,7% para *Blomia tropicalis* na mesma cidade. (CARABALLO et al., 2016) Diferenças de representatividade de alérgenos, como a observada entre a população austríaca e a brasileira, mostram a importância de se conhecer as particularidades de cada população.

Em estudos mais recentes, evidencia-se a sensibilização na DA tanto por via gastrointestinal, no caso de alérgenos alimentares quanto por via cutânea devido à deficiência de barreira cutânea nestes pacientes. (ANTUNES et al., 2017a) Apesar do fato de que a fragilidade de barreira cutânea no paciente com DA propicie uma maior sensibilização, na maioria dos casos, especialmente em pacientes adultos, não há correlação clínica com alergia alimentar. (RÖCKMANN et al., 2014)

Com relação aos alérgenos alimentares mais prevalentes de acordo com a literatura mundial estão ovo, leite de vaca e amendoim e dados nacionais são escassos. (ANTUNES et al., 2017a) Sabe-se porém, que alergias a ovo, leite e trigo normalmente tendem a resolver ainda na infância, com queda dos valores de IgE específica, enquanto aquelas a castanhas, amendoim e peixe tendem a persistir até a idade adulta. (WEIDINGER; NOVAK, 2016) dado que corrobora tanto com uma maior prevalência de sensibilização a castanhas e peixe encontrados no presente estudo (82,3% e 70,3% respectivamente) quanto de valores médios de suas IgE's específicas mais elevados do que dos demais alérgenos alimentares (13,1 kU/L para castanhas e 19,4 kU/L para peixe).

Avaliação da resposta IgE mediada aos alérgenos por multiplex, como ImmunoCAP-ISAC tem se mostrado uma importante ferramenta no diagnóstico das doenças alérgicas, especialmente das alergias alimentares, visto que extratos alérgicos podem não ser capazes de incluir o alvo molecular de reatividade de IgE, e diferentes componentes de um mesmo extrato alérgico podem induzir fenótipos diferentes de alergia. Por exemplo, na alergia ao amendoim, sensibilização a epítomos de carboidratos irrelevantes podem determinar quadros leves com sintomas apenas locais, enquanto sensibilização a proteínas de estocagem pode determinar reações sistêmicas graves. Conhecer estas particularidades permite melhor abordagem do paciente e propicia estratégias de tratamento e controle mais eficientes. (VAN

HAGE; HAMSTEN; VALENTA, 2017) Pacientes com dermatite atópica frequentemente são polissensibilizados e apresentam valores elevados de IgE total e alérgeno-específicas. Conhecer o padrão de sensibilização de cada paciente de forma individual, através técnicas de *microarray*, permite abordar o paciente de forma personalizada seja para administrar a ele um tratamento individualizado e baseado no seu padrão de reatividade através de imunoterapia alérgeno-específica, como para profilaxia com controle de exposições específicas e ainda para evitar restrições desnecessárias a diferentes alérgenos com expressões clínicas irrelevantes. (CAMPANA et al., 2017)

No presente estudo, a análise do perfil de sensibilização dos pacientes com DA através de ImmunoCAP-ISAC evidenciou maior porcentagem de sensibilização a ácaros quando comparada aos demais aeroalérgenos. Entre os componentes de ácaros, as maiores porcentagens puderam ser observadas para Der p2, Der f1 e Der f2 (84,6%), Der p1 (82%) e Blo t5 (76,9%). Todos estes 5 componentes possuem homologia molecular com alérgenos e podem apresentar reatividade cruzada. (MATRICARDI et al., 2016) Positividade para componentes de cachorro e gato (Can f5 e Fel d1 respectivamente) vieram em seguida, com frequência de 38,4% em ambos. Ambos são alérgenos principais de suas espécies e, portanto, são marcadores de sensibilização espécie específica. Sensibilização a cavalo esteve presente em 15,3% dos pacientes, representada pelo componente Equ c1. Este componente, quando positivo na presença de Fel d1 também positivo ou Can f1/ Can f3/ Can f5 positivos denota sensibilização primária a gato ou cachorro, mas não ao cavalo. (MATRICARDI et al., 2016) Baratas são importantes fontes alergênicas nos trópicos e estão entre os principais alérgenos relacionados a asma e rinite nesta população (CARABALLO et al., 2016), no entanto, neste estudo alergia a barata não se mostrou frequente, alcançando positividade máxima em 12,8% dos pacientes avaliados e para o componente Bla g7 (tropomiosina da barata), que pode ter reatividade cruzada com outras tropomiosinas como aquela do ácaro (Der p 10), que no presente estudo apresentou frequência de prevalência bem semelhante (12,8% x 15,3% respectivamente). (Tabela 6). Os alérgenos principais específicos de barata incluem Bla g1 e Bla g2 e no presente trabalho houve nenhuma ou baixa positividade para estes alérgenos.

Sensibilização para pólenes não foi relevante para a maioria dos componentes avaliados e mesmo naqueles com maior frequência de positividade, os valores médios de ISU foram baixos. O mesmo ocorreu para fungos. Sensibilização para alérgenos de fora do domicílio, como pólenes e mofos tem sido reportada nos trópicos, entretanto a relevância é principalmente nas alergias respiratórias e as taxas de sensibilização não alcançam aquelas presentes nos pacientes com asma sazonal e rinite nos locais de clima temperado. Isso pode

ser devido a pequena exposição ou conhecimento limitado sobre a flora nativa. No Brasil, *Lolium multiflorum*, é a principal causa de alergia a pólen. (CARABALLO et al., 2016; FILHO, 2012)

Com relação aos componentes de alérgenos alimentares, maior frequência de positividade e de valores médios foi encontrada para castanhas: Jur r2, assim como encontrado no ImmunoCAP, e compatível com perfil de sensibilização no adulto com DA (maior persistência na idade adulta sensibilização a castanhas, peixes, frutos do mar). (WEIDINGER; NOVAK, 2016) Reatividade a frutas foi particularmente mais elevada para alérgeno de pêssego Pru p3, na ausência de Pru p1. O significado deste achado é que pacientes positivos para Pru p3 teriam sensibilização primária e risco de reações graves. Pru p 3 pertence à família de proteínas nsLTPs que inclui os alérgenos mais frequentemente envolvidos em reações alérgicas alimentares na região do Mediterrâneo. Estima-se que 11% da população adulta espanhola apresente positividade para Pru p3. (MATRICARDI et al., 2016) Neste estudo encontramos 25,6% de positividade. Este componente possui alta reatividade cruzada com castanhas e avelãs, o que pode explicar a alta frequência de ambos no presente estudo. Positividade para leite e ovo foi baixa neste estudo, em concordância com observações prévias de que sensibilização predominante para leite e ovo não é comum em pacientes adultos com dermatite atópica, tendo maior relevância na população pediátrica. O ovo parece ser o alimento mais envolvido na alergia alimentar em pacientes pediátricos com DA. (ANTUNES et al., 2017b; WEIDINGER; NOVAK, 2016)

Análise de concordância entre os testes ImmunoCAP e ImmunoCAP-ISAC através de Estatística kappa revelou concordância elevada apenas para ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* kappa 1,000 e *Blomia tropicalis* kappa 0,8679). A avaliação de concordância entre testes para os demais alérgenos incluindo gato, cachorro, leite, ovo, trigo, soja, amendoim, peixe e camarão foi baixa, mostrando discordância entre os testes, com positividade no ImmunoCAP superior a positividade no ImmunoCAP-ISAC. As razões para essas diferenças não são completamente conhecidas. O ImmunoCAP utiliza método quantitativo, com ligação completa do alérgeno, com *cut-off* menor do que o ImmunoCAP-ISAC, e, portanto, faixa mais ampla de detecção. Além disso, o ImmunoCAP não sofre interferência de anticorpos IgG alérgeno-específicos como acontece com o ImmunoCAP-ISAC. Considera-se que o ImmunoCAP apresenta boa acurácia e é um bom exame para triagem, com boa precisão e reprodutibilidade. Embora possua boa acurácia, o extrato alérgico utilizado no ImmunoCAP é composto de diferentes alérgenos/antígenos, sendo alguns com pouca ou nenhuma relevância clínica. Este fato pode fazer com que resultados

positivos no ImmunoCAP não tenham associação clínica relevante. (VAN HAGE; HAMSTEN; VALENTA, 2017). Neste aspecto, o método de ImmunoCAP-ISAC é inovador, pois ao identificar positividade específica para determinados componentes alergênicos, torna possível estimar a relevância clínica daquela positividade, já que componentes diferentes de extratos alergênicos podem determinar fenótipos clínicos diversos. Além do mais, o conhecimento de moléculas de diferentes alérgenos que possuem reatividade cruzada entre si permite identificar alergia verdadeira. Quanto ao custo, dependendo da quantidade de componentes a serem avaliados, o custo final do ImmunoCAP pode ser superior ao do ImmunoCAP-ISAC. Vantagens adicionais do ImmunoCAP-ISAC incluem o uso de quantidades muito pequenas de soro e disponibilidade de extenso painel de alérgenos para avaliação da resposta IgE. Entretanto, o método pode ainda gerar resultados positivos irrelevantes, devendo ser realizada correlação com a apresentação clínica do paciente.

A caracterização clínica dos pacientes com DA envolve diferentes fenótipos e endótipos, sendo que os fenótipos variam de acordo com a faixa etária dos pacientes, idade de início da patologia, gravidade da doença e diferenças étnicas. Com relação a faixa etária, temos diferentes formas de apresentação da doença em bebês, crianças, adolescentes/adultos e idosos. A gravidade da doença também determina diferentes apresentações clínicas e a idade de início muito precoce (3 meses a 2 anos) apresenta altas taxas de remissão até os 2 anos enquanto a parcela de aproximadamente 40% dos restantes pode persistir um pouco mais e tem mais chance de evoluir para marcha atópica. Início na idade adulta (20-60 anos) parece estar mais associado ao sexo feminino e com gravidade de doença mais leve, além de menor sensibilização IgE. O início senil (após 60 anos) tem aumentado e acomete pacientes que já tiveram DA na infância e passaram longo período em remissão e aqueles com primeira manifestação já após os 60 anos. O quadro nestes pacientes tende a ser mais grave. Com relação às diferenças étnicas, trabalhos recentes mostraram que pacientes da Coreia e Japão, além de um esperado perfil de resposta Th2, possuem forte resposta Th17, o que foi compatível com achados histológicos de hiperplasia epidérmica importante e quadro clínico com mais liquenificação das lesões. Além dos fenótipos de DA, endótipos diferentes podem determinar distintas características nestes pacientes e orientar terapêuticas mais direcionadas para cada perfil. Alguns biomarcadores podem prever chance de maior risco para DA antes dos primeiros sinais clínicos. São eles: mensuração da perda de água transepidérmica, mutações no gene da filagrina e SPINK5 e LEKTI, além da linfopoietina tímica estromal. IgE total elevada e presença de anticorpos IgE específicos indicam perfil Th2 e possibilidade de resposta clínica a imunoterapia alérgeno-específica. Este perfil foi característico dos pacientes

em nosso estudo, que também apresentaram associação relevante da dermatite atópica com outras doenças alérgicas como asma e rinite. Além da resposta Th2 característica, estudos recentes revelaram perfis adicionais de respostas imunes. Crianças com DA tem polarização de resposta para Th2, Th9 e Th17, enquanto que adultos tem uma polarização Th22 além de Th2. O conhecimento de fenótipos e endótipos tem importância marcante para a medicina de precisão, com o surgimento de biológicos e pequenas moléculas direcionados à resposta Th2 e a outras vias imunológicas atualmente conhecidas na patogênese da dermatite atópica (BIEBER et al., 2017)

Novas terapias para em DA incluem: mepolizumabe, um anticorpo monoclonal anti IL-5 que não mostrou ser muito relevante no tratamento da DA; omalizumabe, anticorpo monoclonal anti-IgE, que mostrou ser benéfico em 43% dos pacientes estudados em uma metanálise, portanto com eficácia variável em pacientes com DA; e dupilumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, direcionado contra a subunidade alfa do receptor de IL-4 que bloqueia a sinalização tanto para IL-4 quanto IL-13, que mostrou excelentes resultados, com boa eficácia e segurança. (BOGUNIEWICZ, 2017) Em estudos controlados, o uso de dupilumabe resultou em melhora dos escores de gravidade de DA e propiciou melhora marcante do prurido nos pacientes. (HAN et al., 2017) O dupilumabe já foi licenciado para uso na DA, inclusive no Brasil, na dose de inicial de 600mg via subcutânea seguida de administração de doses subsequentes de 300mg a cada 2 semanas. Tem apresentação em caneta auto-injetora, facilitando o uso domiciliar pelo paciente. Outros biológicos ainda em estudo na DA são: nemolizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti receptor da IL-31, que é associada ao prurido na DA; ustekimumabe, anticorpo monoclonal totalmente humanizado anti IL-12/IL-23, licenciado para o tratamento de psoríase, que não mostrou resultados promissores para o controle de DA; tralokinumabe e lebrikizumabe, anticorpos monoclonais anti IL- anti IL-13. (BOGUNIEWICZ, 2017). Dessa forma, caracterizar pacientes com DA de acordo com seu fenótipo e endótipo, através da identificação e uso de biomarcadores, é fundamental atualmente, quando se consideram essas formas de tratamento, particularmente para pacientes com DA grave.

6 CONCLUSÕES

1. O perfil de sensibilização IgE entre os pacientes adultos com dermatite atópica diferiu daquele entre pacientes com asma e rinite em nosso meio, ocorrendo menor sensibilização para baratas e para o pan-alérgeno tropomiosina, e predomínio de sensibilização a ácaros, seguido de cachorro e gato.
2. Perfil de sensibilização a alimentos foi diferente do perfil presente em crianças com DA, sendo que em pacientes adultos com dermatite atópica houve predomínio de sensibilização a castanhas, peixe, camarão e frutas.
3. Excelente concordância entre ImmunoCAP e ImmunoCAP-ISAC foi observada para ácaros, mas não para os demais alérgenos avaliados, com positividade maior no ImmunoCAP que no ImmunoCAP-ISAC. Os resultados sugerem que o ImmunoCAP se destaca como bom método de triagem, de elevada sensibilidade e acurácia, enquanto que o ImmunoCAP-ISAC representa refinamento diagnóstico e possibilidade de vislumbrar no futuro uma medicina mais personalizada.
4. Efeito da reposição de vitamina D em melhorar a dermatite atópica ainda permanece em debate, entretanto nossos resultados indicam que a deficiência ou insuficiência da vitamina D podem contribuir para a gravidade da dermatite atópica em adultos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES, A. A. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 131–156, 2017a.

ANTUNES, A. A. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 157–182, 2017b.

BARBAROT, S. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. **Allergy**, v. 38, n. 1, p. 42–49, 10 jan. 2018.

BIEBER, T. et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 4, p. S58–S64, 2017.

BOGUNIEWICZ, M. Biologic Therapy for Atopic Dermatitis: Moving Beyond the Practice Parameter and Guidelines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 6, p. 1477–1487, 2017.

BOGUNIEWICZ, M.; LEUNG, D. Y. M. The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 132, n. 2, p. 511–2.e5, 2013.

CAMPANA, R. et al. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 17, n. 4, p. 269–277, 2017.

CARABALLO, L. et al. Particularities of allergy in the Tropics. **World Allergy Organization Journal**, v. 9, n. 1, p. 1–44, 2016.

CATHERINE MACK CORREA, M.; NEBUS, J. Management of patients with atopic dermatitis: The role of emollient therapy. **Dermatology Research and Practice**, v. 2012, 2012.

COGHI, S. et al. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 62, n. 3, p. 235–242, 2007.

EICHENFIELD, L. F. Practical Strategies for the Diagnosis and Assessment of Atopic Dermatitis. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 36, n. 2S, p. S36–S38, 2017.

FILHO, N. A. R. Alergia ao pólen de gramíneas: “back to the future”. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 35, n. 2, p. 82–84, 2012.

HAMILTON, R. G. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2 SUPPL. 2, p. S284–S296, 2010.

HAN, Y. et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 3, p. 888–891.e6, 2017.

HANIFIN, J.; G., R. **Diagnostic Features of Atopic Dermatitis Acta Dermatovener (Stockholm)**, 1980.

HOWELL, M. D. et al. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 70, n. 8, p. 887–896, 2015.

KIM, J. P. et al. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 75, n. 4, p. 681–687.e11, 2016.

KIM, S.-H. et al. House Dust Mite Sensitization Is Inversely Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Levels in Patients with Severe Atopic Dermatitis. **Ann Dermatol**, v. 29, n. 4, p. 1013–9087, 2017.

LASKE, N.; NIGGEMANN, B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 15, n. 1, p. 86–88, 2004.

MATRICARDI, P. M. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, p. 1–250, 2016.

MITTERMANN, I. et al. IgE sensitization profiles differ between adult patients with severe and moderate atopic dermatitis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 5, p. 1–15, 2016.

ORFALI, R. L. et al. Atopic dermatitis in adults: Clinical and epidemiological considerations. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, v. 59, n. 3, p. 270–275, 2013.

OWEN, J. L.; VAKHARIA, P. P.; SILVERBERG, J. I. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. **American Journal of Clinical Dermatology**, 2018.

PATELIS, A. et al. Multiplex component-based allergen microarray in recent clinical studies. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 46, n. 8, p. 1022–1032, 2016.

RÖCKMANN, H. et al. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis. **Clinical and Translational Allergy**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2014.

RUNDLE, C. W. et al. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 4, p. 367–374, 2017.

SILVERBERG, J. I.; HANIFIN, J. M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 5, p. 1132–1138, 2013.

SMITH, A. R. et al. The Skin as a Route of Allergen Exposure: Part I. Immune Components and Mechanisms. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, n. 1, 2017.

TEJADA, C. C. D. S. et al. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. **Anais Brasileiros de ...**, v. 86, n. 6, p. 1113–1121, 2011.

THOMSEN, S. F. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. **Hindawi Publishing Corporation**, v. 2014, p. 1–7, 2014.

UMAR, M. et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. **Skin Pharmacology and Physiology**, p. 74–86, 2018.

VAN HAGE, M.; HAMSTEN, C.; VALENTA, R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 4, p. 974–977, 2017.

VEREDA, A. et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. 603–607, 2011.

WEIDINGER, S.; NOVAK, N. Atopic dermatitis. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p. 1109–1122, 2016.

WERFEL, T. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 2, p. 336–349, 2016.

WILLIAMS, H. et al. Is eczema really on the increase worldwide? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 4, 2008.

WOLLENBERG, A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 5, p. 729–747, 2016.