DANIEL LORENZINI

Sensibilização de doentes com dermatite atópica
ao *Aleuroglyphus ovatus* avaliada através do
teste epicutâneo

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Dermatologia

Orientadora: Profa. Dra. Cidia Vasconcellos

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lorenzini, Daniel

Sensibilização de doentes com dermatite atópica ao *Aleuroglyphus ovatus*
avaliada através do teste epicutâneo / Daniel Lorenzini. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientadora: Cidia Vasconcellos.

Descritores: 1.Dermatite atópica 2.Testes cutâneos 3.Ácaros 4.*Acaridae*

USP/FM/SBD-218/06

Dedicatória

Aos meus pais, Edemar e Gilda, e meus irmãos, Gustavo e Marta, pelo amor e apoio constantes, mesmo à distância.

Ao meu querido primo, Antônio José Lorenzin, e sua amada família, que me acolheram nesta cidade e com carinho acompanharam minha caminhada.

À Fabiane, minha querida namorada, meu porto seguro no momento mais importante deste estudo, pela sua paciência, amor e incentivo.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Cidia Vasconcellos, minha orientadora, pela sua confiança, paciência e alegria com que se dispôs a me orientar.

Ao Prof. Dr. João Ferreira de Mello, diretor do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual, por sua cordialidade e por ter permitido a realização deste estudo em seu serviço.

Ao Prof. Dr. Federico Montealegre, professor titular de Imunologia da Escola de Medicina de Ponce, que me forneceu o material utilizado nesta pesquisa e pelas palavras de incentivo sempre que conversávamos pessoalmente ou pelo skype.

Ao Dr. Mário Cezar Pires, Chefe do Setor de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual que co-orientou esta pesquisa e facilitou o meu acesso nos diversos setores do hospital.

Ao Dr. Roberto Takaoka, querido amigo, que me ensinou a dermatite atópica além dos livros e por sua dedicação aos pacientes que servirá de exemplo para o meu futuro como profissional.

A Profa. Dra Valéria Aoki, pela sua disposição em me ensinar e pela sua preocupação constante com minha evolução nesta pesquisa.

À Dra. Raquel Leão Orfali, minha grande colega e amiga, pela sua dedicação, paciência, incentivo e, principalmente, por sua retidão. Sua presença nesta minha caminhada foi fundamental para a conclusão deste trabalho.

Às minhas amigas Ana Carolina Handel, Tatiana Biasi e Luciana Celli, as primeiras incentivadoras da minha vinda a São Paulo, pela preocupação constante e companheirismo.

À querida amiga Dra. Bertha Miyuki Tamura, pelos seus conhecimentos e ensinamentos valiosos e, principalmente, por ter-me aberto as portas de sua clínica, fundamental para minha estada nesta cidade.

Aos residentes do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual, que permitiram minha “intromissão” em suas salas e sempre se mostraram dispostos a cooperar com este estudo.

À Alba e demais funcionárias da Sala de Testes do Hospital do Servidor Público Estadual, pela alegria e incentivos dados no dia-a-dia do desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Sérgio Dornelles pelo incentivo dado quando o mestrado não passava de um sonho distante.

Ao Laboratório FDA Allergenic, pelo desenvolvimento dos extratos alergênicos que possibilitaram esse estudo.

Aos amigos Vinícius Ciarlo de Souza e Alexandre Rosa Carneiro, que vêm me acompanhando desde antes da minha vida médica, pela compreensão nas horas difíceis.

À Ana Gilda, minha querida prima e professora de português, que gentilmente corrigiu esse trabalho.

Aos doentes que participaram desse estudo, pela inestimável ajuda, dispondo seu tempo para tornar possível a execução desse trabalho.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	página
Lista de abreviaturas	xiii
Lista de símbolos	xv
Lista de figuras	xvi
Lista de tabelas	xvii
Lista de gráficos	xix
Resumo	xx
Summary	xxii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Histórico	9
3.2 Diagnóstico	10
3.3 Epidemiologia	10
3.4 Gravidade da doença	11
3.5 Etiopatogenia	12
3.5.1 Genética	12
3.5.2 Alterações imunológicas	13
3.5.3 Neuropeptídeos	17
3.5.4 Alterações da fosfodiesterase	18
3.5.5 Fatores psicológicos	19
3.5.6 O papel dos ácaros na dermatite atópica	19
3.5.7 Teste de contato alérgico	22
4 MÉTODOS	24
4.1 Seleção de indivíduos	25
4.2 Avaliação dos doentes	26
4.2.1 Avaliação geral	27
4.2.2 Culturas de <i>Aleuroglyphus ovatus</i> e preparação do extrato	27

4.2.3 Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata por puntura	30
4.2.4 Teste cutâneo de sensibilidade tardia - Patch Test	32
4.3 Ética	33
4.4 Estatística	34
5 RESULTADOS	35
5.1 Caracterização da amostra	36
5.2 Dosagem de IgE sérica	42
5.3 Resposta ao teste cutâneo de leitura imediata ("Skin Prick Test")	44
5.4 Resposta ao teste epicutâneo ("Patch Test")	45
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	58
8 ANEXOS	60
9 REFERÊNCIAS	85

Listas

Lista de abreviaturas e siglas

<i>Ao</i>	<i>Aleuroglyphus ovatus</i>
AB	Asma Brônquica
AR	Alergia Respiratória
<i>Bt</i>	<i>Blomia tropicalis</i>
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclica
CC	Subfamília de quimiocina
CD	Moléculas de superfície celular designadas por números
CGRP	Gene relacionado a calcitonina
DA	Dermatite Atópica
<i>Df</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>
<i>Dp</i>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
<i>et al.</i>	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GM-CSF	Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
HC	Hospital das Clínicas de São Paulo
HSPE	Hospital do Servidor Público Estadual
ICAM	Molécula de adesão intracelular
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
INF- γ	Interferon-gama

LT	Linfócitos T
MHC	Complexo de histocompatibilidade
NP	Neuropeptídeo
p.	Páginas
PBS	Solução salina fosfatada e tamponada
PDE	Fosfodiesterase
PPF	protoparasitológico de fezes
Prof.	Professor
RAST	“radioallergosorbent test”
RA	Rinite Alérgica
SCORAD	Escore de gravidade da dermatite atópica
SPT	“Skin prick test”
SP	Substância P
TCA	Teste de contato atópico
Th	Células T auxiliares
TNF	Fator de necrose tumoral
VCAM	Molécula de adesão celular vascular
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo

Lista de símbolos

cm	Centímetro
g	Grama
°C	Grau Celsius
µm	Micrômetro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm ²	Milímetro quadrado
N ₂	Nitrogênio
χ^2	qui quadrado
%	Por cento
UI	Unidade Internacional
=	Igual a
<	Menor que
>	Maior que

Lista de figuras

	página
Figura 1 Ácaro da poeira domiciliar. <i>Dermatophagoides farinae</i>	20
Figura 2 <i>Aleuroglyphus ovatus</i> , a: fêmea; b: macho.....	22
Figura 3 Incubadora para manutenção de culturas de ácaros vivos a 28°C	29
Figura 4 Aparato para purificação de culturas de ácaros	29
Figura 5 Placa liquenificada de eczema atópico no cavo poplíteo	38
Figura 6 Resultado de teste epicutâneo positivo	46

Lista de tabelas

	página
Tabela 1	Distribuição etária dos indivíduos com dermatite atópica, alergia respiratória e saudáveis estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006 39
Tabela 2	Distribuição dos indivíduos conforme sua condição clínica, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006 41
Tabela 3	Distribuição dos doentes com dermatite atópica segundo escore de gravidade (SCORAD), estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006 42
Tabela 4	Distribuição dos resultados de IgE sérica nos indivíduos com dermatite atópica e alergia respiratória, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006 43
Tabela 5	Distribuição dos resultados obtidos no “prick test” dos doentes com dermatite atópica estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006 45
Tabela 6	Distribuição de doentes com dermatite atópica com resultado positivo ao teste de contato com extrato de <i>Aleuroglyphus ovatus</i> , estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006 47
Tabela 7	Frequência de resultados positivos ao teste de contato do alérgico em comparação à escala de gravidade da Dermatite Atópica, nos indivíduos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006 47

Tabela 8	Frequência de resultados positivos ao teste de contato do alérgico de acordo com a faixa etária nos três grupos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006	48
Tabela 9	Frequência de resultados positivos ao teste de contato atópico em comparação à condição clínica dos indivíduos nos três grupos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006	48
Tabela 10	Frequência de resultados positivos ao teste de contato atópico em comparação à IgE sérica nos três grupos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006	49
Tabela 11	Frequência de resultados positivos ao teste de contato atópico nos doentes com dermatite atópica em comparação ao “prick test” dos principais antígenos, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006	49

Lista de gráficos

	página
Gráfico 1	
Distribuição étnica dos indivíduos com dermatite atópica, alergia respiratória e saudáveis estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006	41
Gráfico 2	
Correlação entre os níveis séricos de IgE e a gravidade da doença (SCORAD) dos doentes com dermatite atópica, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006	43
Gráfico 3	
Correlação dos níveis séricos de IgE entre os doentes com dermatite atópica associada à alergia respiratória e doentes com apenas história pessoal de dermatite atópica, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO e de Dermatologia do HC-FMUSP, de março 2005 a março 2006	44

Resumo

Lorenzini D. *Sensibilização de doentes com dermatite atópica ao *Aleuroglyphus ovatus* avaliada através do teste epicutâneo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 99 p.

INTRODUÇÃO: A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele que possui alta prevalência e etiopatogenia multifatorial. Os ácaros são alguns dos desencadeadores das crises desta enfermidade. **OBJETIVO:** avaliar a frequência de positividade ao teste de contato, utilizando extratos do ácaro *Aleuroglyphus ovatus* em doentes com dermatite atópica, comparando-a à dos doentes portadores de alergia respiratória e à dos indivíduos sem atopia. **MÉTODOS:** Cento e vinte e quatro indivíduos (48 doentes com dermatite atópica, 47 com alergia respiratória e 29 sem atopia) foram avaliados através do teste de contato contendo extrato de *Aleuroglyphus ovatus* nas concentrações de 0,1 %, 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%. O teste de punção com leitura imediata ("prick test") e a dosagem da IgE sérica também foram avaliados. **RESULTADOS:** seis doentes com dermatite atópica, 4 com alergia respiratória e 1 indivíduo sem atopia responderam positivamente ao teste de contato alérgico com *Aleuroglyphus ovatus*. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos estudados. **CONCLUSÃO:** O *Aleuroglyphus ovatus* possui papel relativo na elicitação das crises de dermatite atópica, podendo o teste de contato alérgico com *Aleuroglyphus ovatus* ser usado em caso de dúvida no diagnóstico etiológico.

Descritores: 1. DERMATITE ATÓPICA 2. TESTES CUTÂNEOS. 3. ÁCAROS 4. ACARIDAE

Summary

Lorenzini D. *Sensitization of patients with atopic dermatitis evaluated through Aleuroglyphus ovatus extract atopy patch test* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 99 p.

INTRODUCTION: Atopic dermatitis is a chronic, inflammatory disease of the skin with high prevalence and complex etiopathogenesis. Mites are known to cause flares of this disease. OBJECTIVE: Evaluation of the epicutaneous test response with *Aleuroglyphus ovatus* antigen in patients with atopic dermatitis. METHODS: One hundred and twenty four subjects were patch tested with *Aleuroglyphus ovatus* antigen in concentrations of 0.1 %, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%. Forty eight patients with atopic dermatitis, 47 with respiratory allergy and 29 healthy subjects were studied. Prick test and total serum IgE were also evaluated. RESULTS: six patients with atopic dermatitis, 4 with respiratory allergy and 1 healthy subject had positive responses to *Aleuroglyphus ovatus* atopy patch test. No statistical differences among the studied groups were found. CONCLUSION: This mite must have a relative role in the atopic dermatitis flares and *Aleuroglyphus ovatus* atopy patch test should be reserved for etiopathogenic uncertainties cases.

Descriptors : 1. ATOPIC DERMATITIS 2. SKIN TESTS 3. MITES
4.ACARIDAE

1 Introdução

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória, freqüentemente associada à asma ou rinite alérgica. É uma afecção de curso crônico, com períodos de crise e de acalmia, e, geralmente, desenvolve-se no início da infância como resultado de uma complexa inter-relação entre ambiente e fatores imunológicos e genéticos.¹

A prevalência da DA vem aumentando nos últimos anos, desde a Segunda Guerra Mundial, e hoje se estima que afete até 20% da população geral.^{2,3} A razão para esse rápido crescimento na prevalência é ainda desconhecida, contudo acredita-se que esteja relacionada a mudanças no meio ambiente.^{2,3} O uso de carpetes em apartamentos, por exemplo, aumenta a umidade e o acúmulo de poeira, e a redução dos espaços nas moradias diminui a circulação de ar e aumenta as condições para a proliferação de ácaros.⁴

Os critérios de Hanifin e Rajka, que consideram a presença de sinais maiores e menores, vêm sendo utilizados desde 1980 para o diagnóstico da DA.⁵ Os locais mais freqüentemente acometidos na infância são a face e as áreas extensoras; já no adulto, as lesões costumam atingir áreas de flexão, como o pescoço, a região antecubital, a região poplíteia e a face, preferencialmente a região periorbital⁶. A gravidade da doença pode ser

avaliada pela escala SCORAD⁶, que leva em conta presença, extensão e tipo das lesões (eritema, edema, exsudação, escoriação, liquenificação e xerose), bem como intensidade do prurido e da insônia.

Muitos dos fatores etiopatogênicos da DA permanecem objeto de controvérsia. O *Staphylococcus aureus* é considerado fator desencadeante e/ou agravante da doença, podendo ser isolado da pele em 90 a 100% dos doentes com a doença, nos quais provoca síntese de IgE específica.⁷ A grande maioria dos pacientes com DA apresentam altos níveis de IgE total, estando parte dessa IgE dirigida contra ácaros do pó de casa.⁸ Demonstrou-se que o contato com aeroalérgenos pode exacerbar a DA.⁹ Fungos intra e extradomiciliares também têm sido implicados na doença, bem como os que colonizam a pele, como a *Candida albicans*, *Malassezia furfur* e o *Trichophyton spp.*⁸

Dentre os aeroalérgenos, encontram-se os ácaros, artrópodes de, aproximadamente, 0,5mm de comprimento, largamente estudados nas alergias respiratórias e comprovadamente desencadeadores de asma e rinite alérgica.^{10,11} Costuma-se dividi-los em ácaros da poeira domiciliar e ácaros de estocagem. Entre os ácaros, pode-se citar o *Dermatophagoides pteronyssinus* e o *Dermatophagoides farinae*, exemplos de ácaros da poeira domiciliar, extensamente estudados e avaliados na literatura científica mundial.^{12,13} Neste trabalho será estudado o ácaro *Aleuroglyphus ovatus*, ácaro de estocagem, poucas vezes relatado na literatura.

Nos últimos anos, houve um aumento no interesse quanto à alergenicidade dos ácaros de estocagem e existem evidências de que a sensibilização aos seus alérgenos não esteja limitada somente aos indivíduos com exposição ocupacional.^{14,15} Desde 1923 os ácaros de estocagem têm sido considerados causadores de reações alérgicas, como os casos de asma diagnosticados em operários italianos que trabalhavam com grãos.¹⁶ Van Hage-Hamsten (1985) relatou um número de condições associadas ao contato dérmico e respiratório com ácaros de estocagem.¹⁷

O *Aleuroglyphus ovatus* (Ao) é um ácaro de estocagem com distribuição mundial e tem sido encontrado em farelo estocado, no trigo, em produtos de peixes secos, em ração de animais, massas e biscoitos, entre outros. Pode também ser encontrado em produtos não-estocados, como a poeira domiciliar.¹⁸ Zakhvatkin (1941) e Hughes (1976) relataram sua distribuição pela Europa, antiga URSS, Turquia, Japão, Canadá e Estados Unidos, onde se constituem verdadeiras pestes de produtos estocados e contaminam uma extensa quantidade de grãos. Grãos, especialmente ricos em proteínas e gordura, são freqüentemente contaminados por esse ácaro. Além dos produtos já citados, o *A. ovatus* também foi isolado da poeira em armazéns de estocagem de grãos, em toca de roedores, galinheiros e estábulos.^{19, 20} Sifton *et al* (1991) e Puerta *et al* (1993) reconheceram que esse ácaro é um irritante cutâneo e está associado com alergias respiratórias em humanos.^{18, 21} Geary *et al* (2000) relataram, na Austrália, um caso de dermatite de contato pelo Ao em um técnico que manipulou grãos com esse ácaro.²²

A DA pode ser agravada após contato com alérgenos do ambiente, porém é ainda incerto o mecanismo pelo qual isso ocorre. Acredita-se que a inalação seja o evento inicial, apesar dos poucos estudos. Outro caminho do agravamento da DA é o do contato direto com a pele, já comprovado devido à ocorrência de lesão eczematosa no local, após aplicação de teste de contato.²³ Ocorreria uma ligação entre o antígeno e as células Langerhans, presentes na epiderme, que o processariam para, depois, ligar-se ao complexo de histocompatibilidade classe II (MHCII), presente na superfície dessas células.²⁴ Esse complexo é apresentado ao linfócito T, que se diferenciaria em linfócitos Th2 liberando IL-5, IL-13 e IL-4. Esta última estimulará a liberação de linfócitos B, que irão produzir IgE, enquanto a IL-5 induzirá a produção de eosinófilos. Na cronificação da doença, ocorre a liberação, por parte dos queratinócitos, de IL-12, que produzirá INF- γ , invertendo o padrão de citocinas, com predomínio das secretadas pelos linfócitos Th1.²⁴

Testes de contato com proteínas de alérgenos podem induzir uma hipersensibilidade retardada no local (reação tipo IV), particularmente em pacientes com DA.^{22, 25} Existem vários trabalhos com teste de contato com aeroalérgenos, como ácaros, pólen e pêlo de animais, o Teste de Contato Alérgico (TCA), com resultados positivos.^{25, 26, 27, 28}

2 Objetivos

O Objetivo principal desta pesquisa é avaliar a positividade do teste de contato ao ácaro *Aleuroglyphus ovatus* em doentes com dermatite atópica.

Objetivos específicos:

- 1- avaliar a distribuição de positividade ao TCA-Ao nos doentes com DA;
- 2- avaliar a frequência de positividade ao Ao nas populações de referência (indivíduos sem atopia e indivíduos com alergia respiratória);
- 3- comparar essas frequências.

3 Revisão da literatura

3.1 HISTÓRICO

A DA existe há séculos, havendo referências descritas em documentos do mundo antigo. O primeiro caso registrado em documentos corresponde ao do faraó Menés de Mênfis, em 2900 AC, que sofria de DA e morreu de anafilaxia, provavelmente após a picada de um inseto. Suetônio, historiador romano, descreveu sinais e sintomas de DA no imperador César Augusto (63 a 14 AC).²⁹

No ano de 1923, a palavra atopia foi utilizada para descrever a tríade dermatite atópica, asma brônquica e rinite alérgica.³⁰ Deriva da palavra grega *atopos*, que significa estranho, incomum.³¹

Antigamente, numerosos nomes vinham sendo usados para designar o que se acredita hoje ser DA.³² Em 1892, Besnier foi o primeiro a descrever a associação entre DA, rinite alérgica e asma.³³

Nos anos 30, Hill and Sulzberger classificaram a doença em três estágios evolutivos: lactente (até 2 anos); infância (de 2 a 12 anos); adolescente e adulto (acima de 12 anos).³⁴ Sulzberger e Wise propuseram chamar a doença de dermatite atópica.³⁵

3.2 DIAGNÓSTICO

Em 1980, Hanifin e Rajka publicaram critérios diagnósticos para a DA, que foram aceitos universalmente como padrão para o diagnóstico dessa entidade clínica. Esses critérios são baseados nas principais características clínicas da doença e constituídos por critérios maiores e menores.⁵

Em 1994, o United Kingdom Working Party refinou os critérios de Hanifin e Rajka, transformando-os em critérios mais concisos e em instrumentos válidos para estudos epidemiológicos.^{36, 37, 38}

3.3 EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos de populações com DA devem sempre levar em conta as possíveis variações de resultados baseadas nos critérios utilizados pelos pesquisadores. Apesar dessas limitações, vários estudos recentes apontam para um aumento da prevalência da doença.³⁹

Estudos atuais estimam uma prevalência de, aproximadamente, 10 a 20% em crianças em idade escolar nos Estados Unidos e Europa,^{2,3} um grande aumento quando se compara com os 5% reportados nos anos de 1950.⁴⁰

Enquanto a história familiar (especialmente materna) é dita como um grande fator de risco para desenvolver atopia, muitos especulam que fatores ambientais são responsáveis pelo aumento da prevalência da DA.⁴¹ Esta é maior em países desenvolvidos e áreas urbanas; apesar de as razões serem incertas, existe uma correlação entre a classe social mais elevada e o aumento de casos de DA.⁴² É mais comum em famílias menores e mais ricas, com prevalência aumentada em migrantes, demonstrando uma forte ligação a fatores ambientais que expressariam a doença.⁴³

A DA ocorre mais freqüentemente em mulheres, na razão de 1,5:1;⁴⁴ a maioria dos casos, pelo menos 60%, iniciam-se no primeiro ano de vida,⁴⁵ e não existe diferença racial na prevalência da doença.⁴²

Aproximadamente 60% dos pacientes ficam livres da doença após a idade escolar ou adolescência, entretanto 40% sofrerão recaídas durante toda a vida.⁴⁶

3.4 GRAVIDADE DA DOENÇA

Em 1989, Rajka e Langeland propuseram uma graduação para DA, com o objetivo de facilitar os estudos sobre a doença. Escalonaram a doença em leve, moderada e grave, baseando-se na extensão, na intensidade das lesões e no curso da doença.⁴⁷

Em 1993, a Força Tarefa Européia em Dermatite Atópica realizou um consenso para validação de uma nova escala de gravidade denominada SCORAD, que combina elementos clínicos com dados subjetivos.⁶

3.5 ETIOPATOGENIA

3.5.1 Genética

A herança de atopia sempre foi reconhecida, porém sua transmissão ainda não foi definida. A maior incidência de DA em crianças é associada com a prevalência da doença atópica em seus pais; aproximadamente 27% das crianças sem pais atópicos desenvolvem DA, contra 38% e 50%, respectivamente, de crianças com um ou ambos os pais afetados.⁴⁸ A hereditariedade é comprovada com a alta concordância em gêmeos idênticos.⁴²

Lee *et al.* (2000) estudaram o cromossomo 3q21, sugerindo possíveis genes para CD80 e CD86, moléculas co-estimuladoras na ativação do linfócito T.⁴⁹

Cookson (2001) identificou nos cromossomos 1q21 e 17q25 pacientes com DA sem asma, sugerindo que DA sem asma pode representar um subtipo genético diferente.⁵⁰

3.5.2 Alterações Imunológicas

A. Anormalidades do Sangue Periférico

Diversas anormalidades do sangue periférico têm sido notadas em doentes com DA as quais refletem algumas mudanças celulares e bioquímicas observadas na pele atópica. Essas anormalidades incluem aumento dos níveis de IgE sérica, eosinofilia e ativação crônica de macrófagos.²⁴ O aumento dos níveis séricos da proteína catiônica do eosinófilo e selectina-E solúvel correlacionam-se com a atividade da doença.⁵¹ Esses achados relacionam-se à expressão aumentada das citocinas de padrão Th2 (Interleucinas [IL] 4, 5 e 13) e à redução das citocinas do padrão Th1 (interferon gama). Eles são importantes uma vez que IL-4, IL-5 e IL-13 promovem a produção de IgE a partir dos linfócitos B. Essas citocinas, juntamente com o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e com a IL-1, induzem a expressão da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) pelas células endoteliais, facilitando a migração de linfócitos e eosinófilos para os sítios de inflamação. Isoladamente, a IL-4 está envolvida na diferenciação e no desenvolvimento dos linfócitos Th2, e a IL-5, na diferenciação, recrutamento e sobrevivência dos eosinófilos. Os linfócitos B, na DA, apresentam um aumento da expressão da molécula CD23 (receptor de IgE de baixa afinidade) e da molécula co-estimulatória CD86, que agem como moduladores da produção de IgE.^{24, 52, 53}

B. Alterações nas lesões cutâneas de DA

1. Padrão bifásico da expressão de citocinas na DA

O padrão da expressão local da citocina exerce um importante papel na modulação da inflamação tissular, e na DA esse padrão depende da duração da lesão de pele. A expressão da IL-4, IL-5, IL-13 e IFN- γ em amostras de biópsias de pele em áreas não-acometidas por lesões, em áreas com lesões agudas e em áreas com lesões crônicas foi investigada por hibridização *in situ*.⁵⁴ A pele não-acometida de doentes com DA possui significativamente mais células expressando IL-4 e IL-13 que a pele normal, mas sem aumento da expressão de IL-5 ou INF- γ . Lesões agudas possuem significativamente mais células positivas para IL-4, IL-5, IL-13 (citocinas padrão Th2) que a pele normal ou peles não-acometidas, porém sem expressão significativa de INF- γ . Em lesões crônicas, o padrão predominante é de IL-12 e INF- γ , citocinas de padrão Th1.^{54, 55} O padrão de citocinas presentes no momento da exposição antigênica é um dos maiores determinantes que conduz o direcionamento fenotípico Th1 ou Th2 de um linfócito T auxiliar (Th). As células Th1 são estimuladas pela IL-12, produzida por macrófagos e células dendríticas, enquanto a IL-4 estimula as células tipo Th2. A expressão do receptor de IL-12 é induzida por IL-12 e IFN- γ e inibida pela IL-4 que, por sua vez, inibe a produção de IFN- γ , desviando a resposta para o padrão Th1.²⁴

2. Células de Langerhans e macrófagos associados à IgE

Células de Langerhans e macrófagos que se infiltram nas lesões de DA carregam IgE em suas superfícies. Essas células capturam e internalizam os alérgenos com maior facilidade, ativam linfócitos Th2 de memória e, também, migram para linfonodos, estimulando células T imaturas.²⁴

Os macrófagos possuem receptores de IgE de baixa afinidade, em contraste com os receptores das células de Langerhans, considerados de alta afinidade. Os alérgenos são capazes de agir através de um mecanismo dependente de macrófagos ligados à IgE, estimulando a secreção de leucotrienos, fator de agregação plaquetária, IL-1 e TNF. Além disso, doentes com DA produzem anticorpos anti-IgE, que vão contribuir para a perpetuação da resposta inflamatória.²⁴ Células de Langerhans possuidoras de IgE, presentes nas lesões de pele da DA, são capazes de apresentar alérgenos de ácaros da poeira domiciliar às células T.⁵⁶

3. Eosinófilos

Os eosinófilos estão aumentados no sangue periférico de doentes com DA. Reações de fase tardia mediadas por IgE com infiltrado eosinofílico e neutrofílico são observadas, especialmente em testes cutâneos. Lesões crônicas de DA apresentam depósitos de proteínas granulares que incluem a MBP, a ECP, a EDN e a peroxidase eosinofílica. Essas proteínas parecem

propagar o processo inflamatório alérgico e a modulação da resposta imune; níveis aumentados podem estar associados com a atividade da doença.²⁴

Os eosinófilos produzem também um fator quimiotático de linfócitos (IL-16) e CCL5 (RANTES), um fator de atração de linfócitos e de eosinófilos, e CCL11 (eotaxina), um fator quimiotático exclusivo de eosinófilos.⁵³

4. Mastócitos e Basófilos

O número de mastócitos é maior em lesões crônicas e liquenificadas de DA, porém o que isso significa permanece incerto. Ambos os mastócitos e basófilos produzem mediadores inflamatórios, tais como leucotrienos, prostaglandinas, proteases e fator ativador de plaquetas. São fontes de TNF- α , que, por sua vez, induz a regulação positiva para moléculas de adesão celular, como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1, que recrutam células mononucleares e eosinófilos para o local da inflamação. Ambos produzem ainda, quando ativados, IL-4 e IL-13, citocinas Th2 importantes.⁵³

5. Queratinócitos

Os queratinócitos contribuem ativamente para a patogênese da DA, primeiramente via produção de diversas citocinas e quimiocinas, que são liberadas como consequência da inflamação de base ou do trauma físico ocasionado pela coçadura. GM-CSF é expressa pelos queratinócitos na DA, e promove a sobrevivência, o recrutamento e a ativação das células

dendríticas, monócitos, células T e eosinófilos, perpetuando, assim, a inflamação.⁵³

Estudos recentes evidenciam a presença de quimiocinas CC nos queratinócitos da pele lesada na DA, as quais podem exercer um papel fundamental no recrutamento dos linfócitos CLA⁺ (antígeno linfocitário cutâneo) de memória. Destacam-se as quimiocinas CCL17 ("thymus and activation-regulated chemokine", TARC) e a CCL20 ("liver and activation-regulated chemokine", LARC).^{53,57}

6. Células endoteliais

Células endoteliais de vênulas dérmicas, após ativação, participam vigorosamente do tráfego de células inflamatórias da circulação para a pele, através da expressão de moléculas de adesão e produção de quimiocinas (IL-8). As moléculas de adesão, presentes em ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, são cruciais para a infiltração das células T de memória.⁵³

3.5.3 Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos (NP) são compostos por um pequeno número de resíduos de aminoácidos e funcionam como neurotransmissores e neuromoduladores. Além da sua presença no sistema nervoso central, eles são distribuídos pelo sistema nervoso periférico, incluindo a pele. Na pele humana, os NP encontrados são o VIP (vasoactive intestinal peptide), o CGPR (calcitonin gene-related peptide) e a substância P (SP). O VIP e o

CGPR são encontrados ao redor de vasos e glândulas sudoríparas ecrinas. Os nervos sensoriais cutâneos que liberam NP podem agir como moduladores das funções dos queratinócitos, células de Langerhans, mastócitos, células endoteliais e células imunológicas. Além disso, leucócitos mononucleares, mastócitos e eosinófilos são capazes de produzir precursores dos NP.^{53, 57}

Na DA, os níveis de VIP estão aumentados e os de SP estão reduzidos na pele lesada do atópico, e ainda uma aposição próxima das fibras nervosas com os mastócitos foi observada.^{53, 57} Teoricamente, os NP poderiam ter papel significativo nas características da DA, tais como alterações vasculares, prurido, sintomas associados à sudorese e infiltração leucocitária.^{42, 57}

3.5.4 Alterações da fosfodiesterase

Monócitos de doentes de DA apresentam atividade aumentada da enzima fosfodiesterase-cAMP (cAMP-PDE) e, conseqüentemente, níveis reduzidos de cAMP (monofosfato de adenosina cíclica), em decorrência de uma hidrólise de cAMP aumentada. Isso leva a um desequilíbrio imune, caracterizado pelo aumento da síntese de IgE pelos LB e pela produção de IL-4 pelos LT. Também ocorre aumento de IL-10 e prostaglandina E2, o que leva à inibição da produção de IFN-. Inibidores da PDE atuam sobre os superantígenos, diminuindo sua atividade, e reduzem a expressão dependente de IL-12 dos receptores CLA+ dos linfócitos T.^{24,53,57}

3.5.5 Fatores Psicológicos

O estresse psicológico foi demonstrado, nos anos 50, como causador de um rápido início da resposta clínica prurido/coçagem em doentes com DA. Neste estudo, a reparação da barreira cutânea estava diminuída em estudantes durante os exames finais, em comparação com estudantes em férias. Exacerbação de doenças de pele, como a DA, por estresse psicológico pode ser explicada pela perturbação na função de barreira da pele.⁵⁸

3.5.6 O papel dos ácaros na dermatite atópica

Os ácaros pertencem à classe dos aracnídeos, e na subordem *Acaridae* encontram-se várias famílias de importância nos quadros alérgicos. O *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), o *Dermatophagoides farinae* (Df), que são ácaros da poeira domiciliar (**figura 1**), são os mais estudados.⁵⁹ Dentre os ácaros de estocagem, a *Blomia tropicalis* (Bt) parece ser a de maior relevância na deflagração de alergias no nosso país.⁶⁰

Figura 1 - Ácaro da poeira domiciliar. *Dermatophagoides farinae*
Fonte: Wharton, 1970

Um dos mais importantes eventos na história das doenças alérgicas foi a descoberta por Voorhorst *et al.* (1967) de que ácaros da poeira eram uma enorme fonte de alérgenos presentes na poeira domiciliar.⁶¹

Os ácaros da poeira doméstica são encontrados em camas, carpetes e móveis, entre outros. Os principais critérios que definem se os ácaros podem viver em um determinado ambiente são umidade, temperatura e disponibilidade de alimento.⁶²

Recentemente, houve um aumento de interesse na alergenicidade dos ácaros de estocagem. Existem evidências de que a sensibilização aos seus alérgenos não está limitada a indivíduos com exposição ocupacional, como pensado anteriormente.^{14,15} Várias espécies de ácaros de estocagem foram identificadas em grãos estocados, na farinha e também em amostras da poeira domiciliar, apesar de não pertencerem à família predominante

nesse meio ambiente, a família *Pyroglyphidae*, cujas espécies (*Dp* e *Df*) são as maiores fontes de alérgenos da poeira domiciliar.⁶¹ Vários estudos têm demonstrado que os ácaros de estocagem são fontes de alérgenos sensibilizantes em fazendas.¹⁷ Sensibilização aos ácaros de estocagem foi confirmada em indivíduos com asma e/ou rinite alérgica que vivem em comunidades agrárias, por “prick test”(SPT), RAST e testes de provocação nasal e brônquica.¹⁷

A primeira descrição da presença de ácaros na poeira domiciliar, no Brasil, foi a do *Dp*, feita por Amaral (1967 e 1968) em São Paulo.⁶³ Desde então, outros autores detectaram a presença de ácaros na poeira doméstica no Brasil;^{64,65,66} observaram também a prevalência de ácaros das famílias *Glycyphagidae* (*Bt*) e *Acaridae* nessa poeira.^{67,68}

Baggio e Ambrózio (1992) observaram na poeira domiciliar 51,85% de *Bt*, 36,05% de *Dp* e 12,1% de ácaros da família *Acaridae*, entre estes: *Ao*, *Chortoglyphus arcuatus*, *Tyrophagus putrescentiae* e *Suidasia pontificia*.⁶⁹

O *Ao* (**figura 2**) é um ácaro da família *Acaridae*,^{70,71} que foi, inicialmente, classificado como ácaro de estocagem, isolado em silos de farelo, trigo e ração de galinha com larga distribuição mundial,^{72,73,74} tendo sido descrito como agente sensibilizante de doença ocupacional de fazendeiros.^{17,73,75}

Posteriormente detectado na poeira doméstica,^{69,76} passou a ser citado como alérgeno sensibilizante também em populações urbanas.¹² Poucos são os estudos destinados à frequência da sensibilização ao *Ao*,

sendo que os trabalhos publicados, em sua maioria, não o tiveram como enfoque principal da pesquisa.^{18,77,78}

Figura 2 - *Aleuroglyphus ovatus*, **a:** fêmea; **b:** macho
Fonte: Departamento de Agricultura dos Estados Unidos

3.5.7 Teste de Contato Alérgico

O TCA tem atraído muito interesse nos últimos anos como um modelo para o estudo da fisiopatogenia da DA e como um teste complementar para o diagnóstico de proteínas alergênicas causadoras ou mantenedoras da doença, tanto por contato com aeroalérgenos como por alimentos.⁷⁹

O nome TCA foi criado por Ring *et al.* (1989)⁸⁰ para descrever um teste epicutâneo com alérgenos capazes de deflagrar sensibilização mediada por IgE e avaliar essas reações cutâneas eczematosas.²³ É postulado que ativação da IgE associada a células T alérgeno-específicas por aeroalérgenos, possivelmente via ativação de células de Langerhans, pode levar à eliciação de reações cutâneas eczematosas no TCA.²³ Desde então, essa reação tem sido usada em diversos estudos científicos.^{23,81,82}

Os aeroalérgenos mais comuns utilizados no TCA são os ácaros da poeira doméstica (*Dp*, *Df*), do pêlo de animais (especialmente o gato) e do pólen de grama. Outros aeroalérgenos usados são os de árvores, pólen, mofo e baratas.⁸¹

Darsow *et al.* (1999), em um estudo recente, reportaram seus achados em 253 pessoas adultas com DA, em 7 centros de estudo na Alemanha.⁸² Eles foram testados com o TCA, com diferentes aeroalérgenos diluídos em vaselina. Anamnese detalhada, “prick test” e RAST foram também realizados. Eles reportaram exacerbação do eczema prévio nesses doentes. Existia ainda concordância entre os resultados do TCA, “prick test”, RAST (ácaros domésticos, pêlo de gato e pólen de grama) e a história do paciente.

Os desfechos dos estudos mostram uma variedade de resultados bastante relevante devido a diferenças em suas elaborações.^{23,25,81,82} A padronização do TCA ainda não foi alcançada.^{25,83,84}

4 Métodos

4.1 SELEÇÃO DE INDIVÍDUOS

No período de março de 2005 a março de 2006, foram selecionados 53 doentes de DA (segundo os critérios maiores e menores de Hanifin e Rajka, 1980),⁵ podendo ou não apresentar alergia respiratória, com idades entre 2 e 40 anos, de ambos os sexos, com a doença em remissão no momento do teste. Esses doentes fazem parte dos ambulatórios de Alergia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE) e de Dermatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo (HC-FMUSP). Foram analisados também dois grupos, o primeiro abrangendo 50 pacientes com alergia respiratória, asma e rinite e um segundo, não-atópico, abrangendo 30 indivíduos.

Foram excluídos:

- doentes com quadro agudo de dermatite atópica, ou crise de asma brônquica e rinite alérgica;
- doentes impossibilitados de interromper o uso de anti-histamínicos;
- doentes que tiveram exposição solar nas últimas quatro semanas;
- doentes em uso de corticóides sistêmicos e tópicos nos locais onde seriam alocados o teste ou uso de outras drogas imunossupressoras;

- doentes gestantes ou em amamentação;
- sinais ou sintomas de imunossupressão;
- doentes com doenças associadas graves;
- doentes que não tenham concordado em participar do projeto.

4.2 AVALIAÇÃO DOS DOENTES

Os doentes foram entrevistados e preencheram uma ficha com dados de sua história clínica (**ANEXO A**). Doentes com DA foram avaliados, quanto ao comprometimento cutâneo, utilizando-se a escala de gravidade de DA, o SCORAD⁶, ver no **ANEXO B**.

Os doentes foram submetidos a exames laboratoriais gerais, realizados nos Laboratórios Centrais do Complexo HC-FMUSP e do HSPE.

O grupo controle de pessoas saudáveis foi formado por indivíduos sem história pessoal de alergia, com exame de sensibilização imediata (“prick test”) negativo e IgE sérica em níveis normais.

4.2.1 Avaliação geral

- Dosagem de IgE sérica, realizada no Laboratório Central do HSPE, utilizando-se o método luminométrico (Immulite 2000, DPC, Los Angeles/EUA). Foram considerados normais os níveis até 100 UI/mL no soro.
- Hemograma completo para verificar a existência de eosinofilia periférica. Foram considerados normais níveis abaixo de 5,0%.
- PPF (protoparasitológico de fezes) 3 amostras. Foi considerada normal a negatividade nas 3 amostras.

4.2.2 Culturas de *Aleuroglyphus ovatus* e preparação do extrato

O ácaro *Ao*, preparado para os extratos alergênicos, foi fornecido pelo Laboratório de Imunoquímica da Escola de Medicina de Ponce, Porto Rico, Estados Unidos. Os extratos do ácaro foram feitos de colônias vivas *in vitro*, na fase máxima de seu crescimento, isto é, aos 28 dias. Previamente ao processo, as culturas vivas, mantidas em incubadoras (**figura 3, a e b**) à temperatura de 28°C e umidade de 65%, foram observadas microscopicamente para verificar sua pureza, de acordo com Krantz.⁸⁵ Um total de 0,1g de *Ao* foi agitado com 5mL de ácido láctico a 80%, em uma placa de Petri com 8,5 cm de diâmetro. Os ácaros adultos foram identificados por microscópio ótico e transferidos para um recipiente de vidro; uma gota de solução de Hoyer foi adicionada, e o recipiente foi selado e colocado sobre superfície aquecida a 37° C por 24 horas. Após esse período,

os recipientes foram colocados sob microscópio, com aumento de 40 vezes (Olympus, Japão), para a identificação dos ácaros. Após o exame microscópico, as culturas de *Ao* estavam livres de contaminação por qualquer outra espécie de ácaro. Os corpos dos ácaros sem contaminação do meio de cultura foram obtidos como descrito a seguir: culturas vivas contendo ácaros, partículas fecais e meios de cultura foram colocados sobre uma tela reticulada número 150, adaptada a um funil de 6 polegadas de diâmetro que, por sua vez, foi conectado a uma ampola cônica de 50mL. Esse conjunto foi exposto a uma lâmpada de 40watt por 4 horas (**figura 4**). Ácaros vivos tendem a fugir da luz através da tela reticulada. Dessa forma, no fundo da ampola foram encontrados apenas ácaros vivos. Os ácaros vivos que passaram foram alocados em um agitador de peneiras com malhas mais finas e, após 4 horas, aqueles que permaneceram entre as malhas foram considerados sem contaminação do meio de cultura. Um total de 0,5g desses ácaros foi examinado em estereoscópio SZ-STBL (Olympus, Japão), sendo detectado um grau de pureza de 99,5%. Os corpos de ácaros continham partículas fecais em seu interior.

Figura 3 - Incubadora para manutenção de culturas de ácaros vivos a 28°C, **a**: fechada, **b**: aberta. Cortesia do Dr. Federico Montealegre, Universidade de Ponce, Porto Rico, EUA

Figura 4 - Aparato para purificação de culturas de ácaros: culturas vivas contendo ácaros, partículas fecais e meios de cultura colocados sobre tela reticulada número 150 adaptada a funil de 6 polegadas de diâmetro conectado a ampola cônica de 50mL, todo o conjunto é exposto a lâmpada de 40watt por 4 horas. Cortesia do Dr. Federico Montealegre, Universidade de Ponce, Porto Rico, EUA

Os extratos de comida de peixe, utilizados nas culturas, foram preparados de um total de 100g de TetraFin (TetraWerke, Melle, Germany), moídos por um moedor de café Krup Type 203B, e o resultado foi secado e filtrado como descrito nas culturas de ácaros.

O extrato alergênico de *Ao* foi produzido pelo laboratório FDA Allergenic a partir de cultura total de ácaros a 85% de corpo de ácaros. A extração foi efetuada em PBS fenicada conforme procedimentos internos da empresa. A purificação do extrato foi realizada por diálise e, posteriormente, por clarificação e esterilização em membrana 0,22µm. A dosagem de proteínas pelo método de Kjeldahl foi de 1mg N₂/mL. A partir desses extratos foram preparadas as diluições para o “prick test”.

As preparações para o teste de contato, nas concentrações de 0,1 a 2,0%, em vaselina semi-sólida, foram feitas a partir da cultura total de *Ao*, na quantidade de 1,5 X 10⁶ ácaros %.

4.2.3 Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata por puntura

Os doentes foram submetidos à avaliação de sensibilidade imediata por puntura, com extrato de *Aleuroglyphus ovatus*, ácaro objeto deste estudo, com extrato de alimento de peixes, que é substrato da cultura do *Ao*, e com extratos da bateria para inalantes, a saber:

- 1- *Dermatophagoides pteronyssinus*;
- 2- *Dermatophagoides farinae*;
- 3- *Blomia tropicalis*;

- 4- pólen – gramíneas, tais como *Dactylis*, *Festuca*, *Lolium*, *Phleum* e *Poa*;
- 5- pêlo de cão;
- 6- fungos – mofo, tais como *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Mucor mucedo* e *Rhizopus nigricans*;
- 7- pêlo de gato;
- 8- penas de pato e galinha;
- 9- fungos do ar, tais como *Alternaria alternata* e *Cladosporium herbarum*;
- 10- ácaros de estocagem, tais como *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor* e *Acarus siro*;
- 11- *Blatella germânica*;
- 12- Lã.

O teste por puntura foi realizado através da técnica de escarificação com puntor de plástico (ALKO do Brasil, Rio de Janeiro, Brasil), na porção volar do antebraço direito.⁸⁶

Uma pequena gota de cada extrato foi colocada com um distanciamento de pelo menos 2 cm entre cada uma delas.⁸⁷ Em seguida, um puntor de plástico foi introduzido através da gota na superfície epidérmica. O puntor foi delicadamente girado sobre ele mesmo em ambas as direções, facilitando a penetração do extrato, sendo retirado, em seguida, sem provocar sangramento. Para cada extrato foi utilizado um puntor de plástico para evitar a mistura entre os extratos, sendo descartado a seguir.

A leitura foi realizada após 20 minutos, considerando positivos os que atingiram, por média aritmética entre os diâmetros da pápula, 3,0mm ou mais. O controle positivo do teste foi realizado com histamina diluída em água destilada, na concentração de 10mg/mL, com o objetivo de descartar supressão da mesma pelo uso de medicações ou por doenças. O controle negativo, com solução salina, a fim de eliminar resultados falso-positivos, como dermatografismo, por exemplo.

4.2.4 Teste cutâneo de sensibilidade tardia – Patch Test

O "patch test" foi realizado na porção superior da região dorsal dos doentes de cada grupo, com as concentrações a serem testadas, sendo estas alocadas em uma câmara especial de alumínio para Testes Epicutâneos, que proporciona completa oclusão com papel protetor que se pode retirar facilmente, chamada de Finn Chambers[®] (as câmaras Finn Chambers[®] são montadas em fita adesiva exclusiva Scanpor[®] da Alpharma AS, Norgesplaster Facility, Noruega). Seu diâmetro é de 8 mm, cobre uma área de 50 mm² e tem capacidade para 20 microlitros da substância em teste.

Antes da aplicação, foi feita a limpeza da pele local com éter, com a posterior colocação da placa, pressionando cada câmara para garantir a oclusão total. Foram utilizadas as concentrações de 0,1%, 0,5%, 1,0%, 1,5% e 2,0%, diluídas em vaselina semi-sólida esterilizada. Vaselina pura foi utilizada como controle negativo. O controle da cultura (alimento de peixe) foi

preparado em vaselina semi-sólida, nas concentrações de 1% e 3%. Todos os cuidados foram tomados, e os doentes foram esclarecidos, a fim de evitar erros de avaliação. As reações foram graduadas conforme os critérios estabelecidos pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato.⁸⁸ Após 48 horas, os doentes foram orientados a retornar para a primeira verificação. Foram considerados negativos os que não apresentaram qualquer reação, ou reação duvidosa, e positivos (1+) aqueles com reação causando eritema com induração, (2+) os com formação de pápula e (3+) os com formação de vesículas. O teste foi realizado 96 horas após o início do procedimento.

4.3 ÉTICA

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq - da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.07.04, sob protocolo de Pesquisa nº 300/04 (Anexo C), e apresentado ao Departamento de Dermatologia, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo D). O mesmo projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual.

4.4 ESTATÍSTICA

Para realização da análise estatística, foi utilizado o programa EPI-DATA versão 3.0; o banco de dados foi analisado através do programa ANALISYS. O Software GraphPad Prism versão 3.00 foi utilizado para a realização dos testes não-paramétricos de Mann-Whitney, a fim de comparar dois grupos de dados. A correlação entre os dados foi estabelecida utilizando-se o teste de correlação não-paramétrico de Spearman. A diferença entre os grupos analisados foi considerada estatisticamente significativa quando o valor de P foi menor ou igual a 0,05.

5 Resultados

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram estudados 133 doentes; destes, 8 foram excluídos do estudo. Dois do grupo de doentes com DA apresentaram positividade na vaselina e 3, no extrato de comida de peixes. Um doente do grupo com alergia respiratória foi excluído por positividade na vaselina e 2, no extrato de comida de peixes. Um indivíduo do grupo dos saudáveis desistiu de realizar os exames.

Cento e vinte e quatro doentes restaram nesta pesquisa, sendo 48 (38,7%) com dermatite atópica, 47 (37,9%) com alergia respiratória e 29 (23,4%) sem doença alérgica (controles). Observou-se a seguinte distribuição quanto ao sexo:

Doentes com DA n = 48

- Sexo feminino = 29 (60,4%)
- Sexo masculino = 19 (39,6%)

Doentes com AR n = 47

- Sexo feminino = 21 (44,7%)
- Sexo masculino = 26 (55,3%)

Indivíduos saudáveis (controles) n = 29

- Sexo feminino = 18 (62,1%)
- Sexo masculino = 11 (37,9%)

Os doentes estudados foram primeiramente avaliados conforme distribuição etária, etnia, condição clínica e escala de gravidade da dermatite atópica (**Tabelas 1-3** e **Gráfico 1**). A **figura 5** mostra quadro leve de DA. A **tabela 1** apresenta a distribuição etária dos indivíduos estudados. A média de idade encontrada no grupo DA foi de 10,97 ($\pm$ 8,03) anos, sendo que 50% dos pacientes tinham menos de 9 anos. No Grupo AR, a média foi de 14,87 ($\pm$ 11,12) anos, sendo que 50% dos doentes tinham menos de 11 anos de idade. O Grupo de indivíduos sadios (controles) obteve média de 18,41 ($\pm$ 13,58), anos com 50% dos seus integrantes com idade inferior a 20 anos. A distribuição étnica (**Gráfico 1**) foi homogênea nos grupos estudados, havendo predomínio (aproximadamente 40%) do grupo étnico branco. A **tabela 2** demonstra a condição clínica do grupo de doentes com DA, bem como dos demais grupos deste estudo. Observa-se (**Tabela 2**) que, aproximadamente, 93% dos pacientes com DA apresentavam, em seus quadros clínicos, alergia respiratória associada. A maior parte dos doentes (91,6%) apresentava SCORAD leve ou moderado (**Tabela 3**).

Figura 5 - Placa liquenificada de eczema atópico no cavo poplíteo

Tabela 1 - Distribuição etária dos indivíduos com dermatite atópica, alergia respiratória e saudáveis estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

Idade	Grupo com dermatite atópica			Grupo com alergia respiratória			Indivíduos saudáveis		
	Frequência	Porcentagem	Soma	Frequência	Porcentagem	Soma	Frequência	Porcentagem	Soma
2	4	8,3%	8,3%	2	4,3%	4,3%	-	-	-
3	4	8,3%	16,7%	2	4,3%	8,5%	6	20,7%	20,7%
4	2	4,2%	20,8%	2	4,3%	12,8%	2	6,9%	27,6%
5	2	4,2%	25,0%	1	2,1%	14,9%	3	10,3%	37,9%
6	3	6,3%	31,3%	2	4,3%	19,1%	-	-	-
7	2	4,2%	35,4%	4	8,5%	27,7%	-	-	-
8	3	6,3%	41,7%	1	2,1%	29,8%	1	4,0%	40,0%
9	6	12,5%	54,2%	2	4,3%	34,0%	1	4,0%	44,0%
10	4	8,3%	62,5%	4	8,5%	42,6%	-	-	-
11	3	6,3%	68,8%	4	8,5%	51,1%	-	-	-
12	4	8,3%	77,1%	2	4,3%	55,3%	-	-	-
13	-	-	-	4	8,5%	63,8%	-	-	-
14	-	-	-	2	4,3%	68,1%	-	-	-
15	1	2,1%	79,2%	1	2,1%	70,2%	-	-	-
16	1	2,1%	81,3%	1	2,1%	72,3%	-	-	-
17	-	-	-	2	4,3%	76,6%	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	2	4,2%	85,4%	2	4,3%	80,9%	1	3,4%	48,3%
20	1	2,1%	87,5%	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continua

Idade	Grupo com dermatite atópica			Grupo com alergia respiratória			Indivíduos saudáveis		
	Frequência	Porcentagem	Soma	Frequência	Porcentagem	Soma	Frequência	Porcentagem	Soma
22	1	2,1%	89,6%	-	-	-	1	3,4%	51,7%
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	1	2,1%	83,0%	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	3	10,3%	62,1%
26	1	2,1%	91,7%	-	-	-	-	-	-
27	1	2,1%	93,8%	-	-	-	1	3,4%	65,5%
28	1	2,1%	95,8%	-	-	-	1	3,4%	69,0%
29	-	-	-	-	-	-	2	8,0%	75,9%
30	-	-	-	-	-	-	1	3,4%	79,3%
31	1	2,1%	97,9%	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	1	3,4%	82,8%
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	2	4,3%	87,2%	-	-	-
35	1	2,1%	100,0%	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	2	4,3%	91,5%	3	10,3%	93,1%
37	-	-	-	1	2,1%	93,6%	1	3,4%	96,6%
38	-	-	-	1	2,1%	95,7%	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	2	4,3%	100,0%	1	3,4%	100,0%
Total	48	100,0%	100,0%	47	100,0%	100,0%	29	100,0%	100,0%

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Gráfico 1 - Distribuição étnica dos indivíduos com DA, AR e saudáveis estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

DA= dermatite atópica AR= alergia respiratória

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos conforme sua condição clínica, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

Condição	Frequência	Porcentagem	Soma
DA	9	7,3%	7,3%
DA + RA	21	16,9%	24,2%
DA + AB	3	2,4%	26,6%
DA + RA + AB	15	12,1%	38,7%
RA	24	19,4%	58,1%
AB	2	1,6%	59,7%
RA + AB	21	16,9%	76,6%
SEM ATOPIA	29	23,4%	100,0%
Total	124	100,0%	100,0%

DA = dermatite atópica, RA = rinite alérgica, AB = asma brônquica.

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tabela 3 - Distribuição dos doentes com dermatite atópica segundo escore de gravidade (SCORAD), estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

SCORAD	Frequência	Porcentagem
Leve	24	50,0%
Moderado	20	41,6%
Grave	4	8,4%
Total	48	100,0%

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

5.2 DOSAGEM DE IgE SÉRICA

Dos 48 indivíduos com DA estudados, em 10 doentes não foi possível recuperar o valor da IgE sérica, o mesmo ocorrendo com o grupo de alergia respiratória (10 doentes sem informação dos 47 indivíduos com AR). Em cerca de três quartos dos doentes com DA ou com AR, a IgE sérica se mostrava com valor aumentado (Tabela 4). O gráfico 2 ilustra que quanto maior a gravidade do quadro atópico, avaliado pelo SCORAD, maior o valor da IgE sérica medida ($r= 0,6197$). O Gráfico 3 mostra que indivíduos com DA associada à AR apresentam níveis séricos de IgE maiores do que os daqueles indivíduos com DA pura.

Tabela 4 - Distribuição dos resultados de IgE sérica nos indivíduos com dermatite atópica e alergia respiratória, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

IgE	DA		AR	
	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem
Alterada (> 100 UI/mL)	31	81,6%	27	73,0%
Normal (< 100UI/mL)	7	18,4%	10	27,0%
Total	38	100,0%	37	100,0%

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Gráfico 2 - Correlação entre os níveis séricos de IgE e a gravidade da doença (SCORAD) dos doentes com dermatite atópica, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Gráfico 3 - Correlação dos níveis séricos de IgE entre os doentes com dermatite atópica associada à alergia respiratória e doentes com apenas história pessoal de dermatite atópica, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

5.3 RESPOSTA AO TESTE CUTÂNEO DE LEITURA IMEDIATA (“SKIN PRICK TEST”)

A **Tabela 5** mostra que o grau de positividade no “prick test” foi semelhante entre os grupos estudados, com leve predomínio no grupo AR.

Tabela 5 - Distribuição dos resultados obtidos no “prick test” dos doentes com dermatite atópica estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

Extratos	Dermatite Atópica Positivos / elaborados (%)	Alergia Respiratória Positivos / elaborados (%)	Total Positivos / elaborados (%)
Ácaros poeira domiciliar	88 / 144 (61,11)	102 / 141 (72,34)	190 / 285 (66,66)
Pólen	3 / 48 (6,25)	4 / 47 (8,51)	7 / 95 (7,36)
Poeira doméstica	35 / 240 (14,58)	48 / 235 (20,42)	83 / 475 (17,47)
Ácaros de estocagem	19 / 48 (39,58)	25 / 47 (53,19)	44 / 95 (46,31)
<i>Aleuroglyphus ovatus</i>	8 / 48 (16,70)	11 / 47 (23,40)	19 / 95 (20,0)
Fungos	3 / 144 (2,08)	1 / 141 (0,70)	4 / 285 (1,40)

Nota: Ácaros da poeira domiciliar = *Dermatophagoides farinae* + *Dermatophagoides pteronyssinus* + *Blomia tropicalis*; Poeira doméstica = pelo de cão + pelo de gato + lã + penas de pato e galinha + barata doméstica; Fungos = *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus nigricans*, *Alternaria alternata* e *Cladosporium herbarum*, ácaros de estocagem = *Tyrophagus putrescentiae*, *Lepidoglyphus destructor* e *Acarus siro*

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

5.4 RESPOSTA AO TESTE EPICUTÂNEO (“PATCH TEST”)

Em relação ao TCA (**Tabela 6**), o grau de positividade foi semelhante entre os grupos estudados, com leve predomínio no grupo DA. Não se observou TCA positivo (**Figura 6**) em doentes com SCORAD grave (**Tabela 7**). Os resultados positivos ao TCA, no grupo DA, apareceram nos indivíduos com menos de 11 anos de idade (**Tabela 8**). Quando foram comparados os resultados positivos ao TCA nos indivíduos com DA e AR (**Tabela 9**), observou-se que o grupo que menos respondeu positivamente foi o de DA

pura. Com exceção do grupo controle, apenas os indivíduos com níveis elevados de IgE sérica responderam positivamente ao TCA (**Tabela 10**). Quando se comparou a frequência de resultados positivos ao teste de contato atópico, nos doentes com dermatite atópica, ao “prick test” dos principais antígenos estudados (**Tabela 11**), notou-se falta de concordância entre os testes quando o Ao estava envolvido.

Figura 6 - Resultado de teste epicutâneo positivo ++ (dentro do círculo) com a concentração de 2% do extrato do *Aleuroglyphus ovatus* (leitura de 96 horas)

Tabela 6 - Distribuição de doentes com dermatite atópica com resultado positivo ao teste de contato com extrato de *Aleuroglyphus ovatus*, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

Resultado do TCA***	DA		AR		Controle	
	Freqüência	Porcentagem	Freqüência	Porcentagem	Freqüência	Porcentagem
Negativo	42	87,5%	43	91,5%	28	96,5%
Positivo	6	12,5%	4	8,5%	1	3,5%
Total	48	100,0%	47	100,0%	29	100,0%

DA = dermatite atópica AR = alergia respiratória

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

***Teste de Contato Atópico

$$\chi^2 = 1,84$$

Graus de Liberdade= 2

P = 0,39

Tabela 7 - Frequência de resultados positivos ao teste de contato do alérgico em comparação à escala de gravidade da Dermatite Atópica, nos indivíduos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

SCORAD	TCA***		Total
	Negativo	Positivo	
Leve	20	4	24
Moderada	18	2	20
Grave	4	0	4
Total	42	6	48

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

***Teste de Contato Atópico

Tabela 8 - Frequência de resultados positivos ao teste de contato do alérgico de acordo com a faixa etária nos três grupos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

Faixa etária	Grupo com dermatite atópica			Grupo com alergia respiratória			Indivíduos saudáveis		
	Negativo	Positivo	Frequência	Negativo	Positivo	Frequência	Negativo	Positivo	Frequência
2-10	25	5	30	17	3	20	13	0	13
11-20	11	1	12	17	1	18	1	0	1
21-40	6	0	6	9	0	9	14	1	15
Total	42	6	48	43	4	47	28	1	29

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tabela 9 - Frequência de resultados positivos ao teste de contato atópico em comparação à condição clínica dos indivíduos nos três grupos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

Condição	Negativo	Positivo	Frequência
DA	7	2	2 / 9
DA + AR	35	4	4 / 39
AR	43	4	4 / 47
SAUDÁVEIS	28	1	1 / 29
Total	113	11	11 / 124

DA = dermatite atópica AR = alergia respiratória

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tabela 10 - Frequência de resultados positivos ao teste de contato atópico em comparação à IgE sérica nos três grupos estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE- SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

IgE	Dermatite Atópica			Alergia Respiratória			Saudáveis			Total Positivos
	Negativo	Positivo	Total	Negativo	Positivo	Total	Negativo	Positivo	Total	
acima 100 UI/ml	25	6	31	18	4	27	0	0	0	10 / 58
abaixo 100 UI/ml	7	0	7	44	0	10	28	1	29	1 / 46
Total	32	6	38	33	4	37	28	1	29	11 / 104

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tabela 11 - Frequência de resultados positivos ao teste de contato atópico nos doentes com dermatite atópica em comparação ao “prick test” dos principais antígenos, estudados nos ambulatórios de Alergia do HSPE-SP FMO* e de Dermatologia do HC-FMUSP**, de março 2005 a março 2006

TCA	<i>D. farinae</i>		<i>D. pteronyssinus</i>		<i>B. tropicalis</i>		Pêlo de Gato		Ácaros estocagem		<i>A. ovatus</i>	
	N	P	N	P	N	P	N	P	N	P	N	P
Negativo	16	26	14	28	22	17	23	19	25	17	34	8
Positivo	1	5	1	5	2	4	2	4	4	2	6	0
Total	17	31	15	33	24	21	25	23	29	19	40	8

TCA: teste de contato atópico, N = negativo, P = positivo

* Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

6 Discussão

O TCA com aeroalérgenos foi primeiramente realizado por Mitchell *et al.* em 1982.⁸⁹ Desde então, numerosos estudos em indivíduos alérgicos foram realizados com a utilização do TCA. Entretanto, os desfechos desses estudos mostram uma ampla variação devido à falta de uniformidade da seleção dos pacientes e das metodologias empregadas. A padronização do TCA ainda não foi alcançada. Variações na metodologia podem ocorrer devido a tipos de alérgenos (ácaro inteiro ou extrato de ácaros), concentração e veículo, condição da pele, local do teste e tempo de leitura.^{25,90,91,92} Recentemente a Força Tarefa Européia na Dermatite Atópica (ETFAD)⁹³ desenvolveu uma técnica para tentar a padronização do TCA que é basicamente a utilizada neste estudo.

Neste estudo, a vaselina semi-sólida foi utilizada como veículo, em concordância com os últimos dados da literatura.²⁵ Não foi realizada abrasão na pele com fita adesiva, de forma a diminuir os resultados falso-positivos.⁸³ A maioria dos estudos com TCA publicados utilizam leituras de 48 e 72 horas. Nesta pesquisa, foram utilizados o método do Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato⁸⁸ e as leituras de 48 e 96 horas, considerando como resultados positivos somente aqueles que mantiveram a leitura positiva de 96 horas, tempo que, entende-se, limita a interpretação

errônea de reações irritativas, diminuindo, assim, o número de reações falso-positivas.

Outro método utilizado, neste estudo, com o objetivo de diminuir os resultados falso-positivos foi a adição de outro controle à reação (extrato de comida de peixes, nas concentrações de 1% e 3% como controle negativo no TCA), além da vaselina semi-sólida usualmente utilizada. Observou-se positividade a esse extrato em 5 indivíduos, os quais foram excluídos do estudo. A comida de peixes é utilizada na cultura de ácaros e poderia ser mais uma variável a interferir nos resultados da pesquisa.

Numerosos estudos utilizando o TCA têm usado uma mistura a 20% de *Dp* e *Df* diluídos em vaselina.⁸³ Neste estudo decidimos estudar um ácaro de estocagem que recentemente tornou-se doméstico e já foi citado no estado de São Paulo.⁹⁴ Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de sensibilização ao *Ao* utilizando TCA em doentes com DA.

Quanto à distribuição por sexo, no grupo de DA aproximadamente 60% dos doentes pertenciam ao sexo feminino e 40% ao sexo masculino, numa proporção de 1,5:1. Isso está bem próximo ao relatado na literatura médica. Sandström e Faergemann (2004), avaliando a população adulta sueca em um período de dez anos, encontraram 59% de DA persistente, sendo de 2:1 a proporção do sexo feminino para o sexo masculino.⁹⁵ Larsen (1996)⁹⁶ e Diepgen e Fartasch (1992)⁹⁷ mostraram um predomínio de 3:1 e 2:1, respectivamente. Por outro lado, Tay (2002)⁹⁸ e Jaafar, Pettit (1993)⁹⁹ apontaram igualdade de número entre os sexos.

A média da faixa etária dos doentes do grupo com DA é visivelmente mais baixa do que a dos doentes com alergia respiratória. Esses dados são reforçados pela literatura, que considera a DA como a primeira doença, da tríade atópica, a se manifestar ao longo da vida. Estudos clínicos demonstram que as doenças que constituem a tríade atópica ocorrem de forma seqüencial em 50% dos indivíduos predispostos, porém explicações convincentes para essas variações no padrão de evolução desse grupo de doenças ainda não foram encontradas.¹⁰⁰ Essa teoria vem sendo chamada de marcha atópica, definida como a história natural das manifestações alérgicas, com os sinais clínicos de DA antecedendo o desenvolvimento de asma brônquica e rinite alérgica.¹⁰⁰ Neste estudo, aproximadamente 93% dos doentes com DA apresentavam alergia respiratória associada, restando apenas 7% com DA pura. Também nesse caso não há uniformidade entre os estudos realizados. Tay (2002) encontrou 31% dos seus doentes com DA pura, e Diepgen e Fartasch (1992) encontraram um total de 54%.^{97,98}

A maioria dos doentes do presente estudo pertenciam ao grupo étnico branco, encontravam-se na fase de remissão da doença e apresentavam as formas leve (50%) e moderada (41,6%) da DA. Segundo Williams (2000), é difícil afirmar que as diferenças encontradas entre os grupos étnicos, descritas na literatura, sejam fatores que afetem a cronicidade ou a incidência da doença nos vários grupos, pois os resultados variam conforme a localização geográfica da população analisada.¹⁰¹ Entretanto, Ozkaya (2005) reportou 49,2% dos doentes na forma leve, 39,7% na forma

moderada e 11,1% na forma grave da doença, mostrando dados similares aos desta pesquisa.¹⁰²

Uma das características que fazem parte dos critérios diagnósticos da DA é a avaliação dos níveis séricos de IgE.⁵ Neste trabalho, a IgE sérica se mostrou aumentada em aproximadamente 80% dos doentes com DA, com níveis mais elevados nos doentes que possuem DA associada com manifestação respiratória e naqueles com maior índice de gravidade da doença. Embora Hanifin (1982) relate que os níveis séricos de IgE permanecem elevados mesmo na remissão da DA e só se normalizam após longos períodos sem a doença,¹⁰³ Wüthrich (1999), em revisão sobre a patogenia da DA, descreve que 20 a 40% de doentes com DA pura, sem história pessoal ou familiar de atopia, não apresentam níveis de IgE sérica elevados.⁴³ Já Werfel (1999) estima que aproximadamente 20% dos doentes com DA não apresentam níveis elevados de IgE sérica específica ou total.¹⁰⁴

Os doentes com resultado positivo ao TCA utilizando o ácaro *Ao* não são necessariamente aqueles que apresentam DA grave. Quatro doentes com DA leve (SCORAD menor que 25 pontos) e 2 com DA moderada (SCORAD de 25 a 49 pontos) apresentaram resultado positivo no teste. Nenhum doente com DA grave respondeu ao teste, o que leva a aventar a hipótese de que a positividade de teste independa da maior gravidade da doença. Van Voost Vaden (1991) e Langeveld-Wildschut (1995) provaram que essa positividade no TCA não estava relacionada com hiper-reatividade

da pele atópica uma vez que foi possível reproduzir o teste obtendo resultados semelhantes.^{105, 106}

A frequência de positividade ao TCA em doentes com DA, na literatura, varia de 15 a 100%¹⁰⁷ devido às diferentes técnicas utilizadas, tais como diferentes extratos do alérgeno, veículos, tempo da leitura e modo de aplicação. Neste estudo, 6 doentes de 48 (12,5%) tiveram TCA positivo, um pouco abaixo do já se relatou com outros ácaros mais ubíquos.

No estudo com o Ao, não houve correlação entre SPT e TCA. Apesar de existir na literatura uma correlação significativa entre os dois testes,^{25,108} 17% dos pacientes que reagem ao TCA com *Dp* e *Df* não apresentam o mesmo resultado no SPT ou IgE específico.¹⁰⁹

Quatro doentes (8,51%) com alergia respiratória sem dermatite atópica e um indivíduo do grupo dos saudáveis (3,44%) apresentaram TCA positivo. Embora Darsow sugira que indivíduos saudáveis e doentes com alergia respiratória não reajam ao TCA,²⁵ outros investigadores, utilizando *Dp* e *Df* na concentração de 20%, obtiveram positividade no teste em 41% dos indivíduos com AR e em 27% dos indivíduos saudáveis.^{83, 110} Essa variação de resultados deve-se, provavelmente, a diferenças nas metodologias empregadas.

Não houve diferença significativa no resultado do TCA ($P = 0,39$) entre os três grupos estudados, embora Turjanmaa afirme que há maior positividade ao TCA no grupo de doentes com DA quando comparado aos doentes com alergia respiratória e indivíduos saudáveis. Porém, o autor

referia muita reatividade inespecífica com esse teste,⁷⁹ enquanto neste trabalho as leituras duvidosas foram desconsideradas.

A positividade, tanto no grupo DA como no grupo de alergia respiratória, foi principalmente encontrada nos doentes com idade abaixo de 11 e 14 anos, respectivamente, com ênfase nas idades entre 3 e 5 anos. A literatura médica a respeito do TCA não especifica a faixa etária com maior positividade.^{105,106,108,109} Uma explicação possível para que a positividade do TCA, neste trabalho, ficasse concentrada nas crianças abaixo dos 14 anos de idade seria simplesmente o fato de a concentração de casos ter ficado também nessa faixa etária em uma amostra relativamente pequena. Outra hipótese para explicar este achado seria uma possível menor resistência da pele da criança ao estímulo alergênico. Giusti *et al.* (2001) não encontraram diferenças na perda de água transepidérmica entre adultos e infantes hígidos, porém a pele destes é menos ácida e mais suscetível a agressões externas.¹¹¹ Na faixa etária por nós investigada (crianças e adultos) não foram encontradas na literatura diferenças devidas à idade na barreira cutânea. Fairley e Rasmussen (1983) compararam a espessura do estrato córneo da pele do abdômen de infantes com menos de 3 meses de idade e de crianças entre 3 meses e 11 anos e adultos. Nenhuma diferença significativa foi encontrada, excluindo-se a hipótese de facilitação para a absorção percutânea.¹¹² Michel *et al.* (1997) afirmaram, em um estudo *in vitro*, que a propriedade funcional de barreira da pele não se modifica com a idade.¹¹³ Apesar disso, mantém-se a hipótese de diferença na barreira cutânea entre crianças e adultos atópicos, uma vez que os mencionados

estudos foram realizados em necropsias ou em outros testes de laboratório, em indivíduos sem problema cutâneo prévio.

O TCA não é proposto pela literatura científica como um teste para “screening” de doentes com DA. Ele deve ser usado, complementando o teste de leitura imediata e a IgE específica, como ferramenta para provar a relevância clínica de uma dada sensibilização.¹⁰⁹ No caso do TCA utilizando o *Aleuroglyphus ovatus*, até este momento acredita-se que ele deva apenas ser usado em caso de dúvida quanto ao diagnóstico etiológico, uma vez que o número de doentes com resultado positivo no teste foi baixo, dificultando as correlações estatísticas.

Estudos subseqüentes com o Ao utilizando amostras maiores, diferentes concentrações do alérgeno ou TCA com as câmaras de alumínio de maior diâmetro, devem ser realizados, com o objetivo de sanar dúvidas a respeito da sensibilização ao ácaro em doentes com DA que não puderam ser respondidas neste trabalho.

7 Conclusões

-
- 1 – Provavelmente o *Ao* tenha papel relativo na elicitação das crises de DA, uma vez que foi capaz de sensibilizar 6 doentes em uma amostra de 48 pessoas com DA pura ou associada com AR.
 - 2 – O TCA utilizando o *Aleuroglyphus ovatus* pode ser usado em caso de dúvida quanto ao diagnóstico etiológico da crise da DA.
 - 3 – Estudos com maior número de doentes devem ser efetuados para avaliar o papel dos ácaros de estocagem, em especial o *Ao*, na gênese das crises alérgicas cutâneas.

8 Anexos

ANEXO A – Ficha Clínica com os critérios diagnósticos**FICHA CLÍNICA**

Número:

Data: / /

IDENTIFICAÇÃO

Pront. Número:

Nome:

Sexo:

Cor:

Data de Nascimento: / /

Naturalidade:

Estado civil:

Procedência/ endereço:

Tel.:

Profissão:

SCORAD**ASPECTOS PRINCIPAIS DA DERMATITE ATÓPICA**

1- Início do quadro: () antes dos dois anos () dos 2 aos 10 () dos 10 aos 21 () após os 21

- Prurido: () leve + () moderado ++ () intenso +++

- Liquenificação: () presente () ausente

Extensão: _____

- Recorrências: Frequência: () 1 vez ao mês () 2 vezes ao mês () 1 vez ao ano () 2 vezes ao ano () 3 vezes ou mais

Duração: _____

Aspectos Secundários:

- () xerose
- () ictiose/ hiperlinearidade palmar/ ceratose pilar
- () Reatividade imediata(tipo I) no teste cutâneo
- () IgE sérica elevada
- () início precoce da DA
- () tendência a infecções cutâneas- S. aureus, Herpes simples
- () tendência a dermatites não-específicas em mãos e pés
- () eczema em mamilos
- () queilite
- () conjuntivite recorrente
- () dobra infraorbital de dennie-Morgan
- () ceratocone
- () catarata anterior subcapsular
- () Olheiras
- () eritema facial
- () pitíriase alba
- () dobras anteriores no pescoço
- () prurido no suor
- () intolerância a lã
- () acentuação perifolicular

- ☐ intolerância a alimento
☐ dermatografismo branco
☐ curso influenciado pelo meio-ambiente/fatores emocionais

Localização das lesões: ☐ Face ☐ Tronco ☐ Membros Inferiores ☐ Membros superiores

Antecedentes individuais: ☐ rinite alérgica ☐ Dermatite Atópica ☐ Dermatite de contato
☐ asma ☐ Urticária ☐

Drogas.....
☐ picada de insetos ☐
alimentos.....

Antecedentes familiares: ☐ dermatite atópica ☐ asma ☐ rinite alérgica

☐ pai..... ☐ mãe..... ☐ irmãos.....
☐ avós..... ☐ filhos..... ☐ tios

Hábitos: banho ☐ 1 vez ao dia ☐ 2 vezes ao dia ☐ 3 ou mais
☐ frio ☐ morno ☐ quente
☐ 5 minutos ou menos ☐ 5 – 10 minutos ☐ mais de 10 minutos
☐ somente sabonete ☐ sabonete mais bucha vegetal, esponja ou pano

Fatores desencadeantes: clima ☐ frio ☐ calor
☐ poeira ☐ pêlos ☐ penas ☐ fungos ☐ lâ ☐ fumo
☐ fator emocional
☐ exercícios/suor

Alimentos: ☐ ovos ☐ leite ☐ amendoim
☐ soja ☐ trigo ☐ corantes
☐ peixe ☐ frutos do mar

Meio-ambiente Localização: ☐ cidade ☐ rural Mora a quanto tempo?
Rua asfaltada ☐ sim ☐ não
Proximidade: ☐ Lixo ☐ Brejo ☐ rio ☐ lago
Plantas: 1- fora de casa ☐ sim ☐ não
2- dentro de casa ☐ sim ☐ não
Animais ☐ sim ☐ não permanecem dentro de casa: ()S ()N

Casa: Idade: ☐ menos de 10 anos ☐ 10 – 20 ☐ mais de 20
N. de cômodos ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ou mais
N. de pessoas na casa: ☐ 1- 3 ☐ 4- 5 ☐ 6 ou mais
Cômodos mal ventilados/úmidos: ☐ sim ☐ não Qual?.....
Ar condicionado ☐ sim ☐ não Ventilador ☐ sim ☐ não
Tem: ☐ tapetes/carpetes ☐ almofadas ☐ cortinas ☐ sofá estofado

Quartos: N. de pessoas/quarto: ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 6 ou mais
N. de pessoas/cama: ☐ 1 ☐ 2-3 ☐ 4 ou mais
Revestimento em colchão ☐ sim ☐ não
Revestimento de travesseiro: ☐ sim ☐ não
Cobertas: ☐ lâ ☐ edredon ☐ outra
Cortinas: ☐ sim ☐ não
Bichos de pelúcia: ☐ sim ☐ não

Anexo B - Escala de gravidade da dermatite atópica - SCORAD

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION	
Last Name <input style="width: 100px;" type="text"/> First Name <input style="width: 100px;" type="text"/>		PHYSICIAN <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Date of Birth: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> DD/MM/YY Date of Visit: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> DD/MM/YY		Topical Steroid used: Potency (brand name) <input style="width: 100px;" type="text"/> Amount / Month <input style="width: 50px;" type="text"/> (6) Number of flares / Month <input style="width: 50px;" type="text"/>	
Figures in parenthesis for children under two years			
A: EXTENT Please indicate the area involved <input style="width: 50px;" type="text"/>			
B: INTENSITY <input style="width: 50px;" type="text"/>			
CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION	
Erythema	<input style="width: 30px;" type="text"/>	INTENSITY ITEMS (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas	
Edema/Papulation	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
Oozing/crust	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
Excoriation	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
Lichenification	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
Dryness *	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS <input style="width: 50px;" type="text"/>			
SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$ <input style="width: 50px;" type="text"/>			
Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)			
PRURITUS (0 to 10) <input style="width: 50px;" type="text"/>		SLEEP LOSS (0 to 10) <input style="width: 50px;" type="text"/>	
TREATMENT: <input style="width: 100px;" type="text"/>			
REMARKS: <input style="width: 100px;" type="text"/>			

16

Anexo C – Aprovações dos Comitês de Ética

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.07.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **503/04**, intitulado: "Sensibilização de doentes com dermatite atópica ao *Aleuroglyphus ovatus* através do teste epicutâneo" apresentado pelo Departamento de DERMATOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **Profa. Dra. Cidia Vasconcellos**

Pesquisador(a) Executante: **Dr. Daniel Lorenzini**

CAPPesq, 14 de Julho de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL
Comitê de Ética em Pesquisa – Av. Ibirapuera, 981 – 6º andar – sl. 605 – SP
Fones: 5088-8175 — FAX: 5088-8175 – E-mail= cepiamspe@ig.com.br

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa aprova sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido registrado e arquivado junto ao CEP/IAMSPE sob o nº **025/04**.

Ref.: “Padronização do teste de contato ao Aleuroglyphus Ovatus em doentes com Dermatite Atópica”.

Pesquisador responsável: Dra. Cidia Vasconcelos

Serviço: Alergia / Imunologia

São Paulo, 13 de julho de 2004.

Ana Maria Moraes de Andrade
Presidente
Comitê de Ética em Pesquisa
IAMSPE

Anexo D – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo****I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL****1. NOME DO PACIENTE**DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO..... Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA****Padronização do teste de contato ao *Aleuroglyphus ovatus* em doentes com Dermatite Atópica.****2. PESQUISADOR:** Profa. Dra. Cidia Vasconcellos

CARGO/FUNÇÃO: Médica responsável pela Enfermaria de Dermatologia INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 35.713

UNIDADE DO HSPE Departamento de Dermatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 01/03/2005 a 01/ 03/ 2006

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Você ou seu filho está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica, que tem como objetivo o estudo da sensibilização de doentes com dermatite atópica ao ácaro *Aleuroglyphus ovatus*. Participando, você estará contribuindo para a descoberta de um novo caminho para o controle da sua doença.

Antes de tomar uma decisão é importante que você compreenda porque esta pesquisa clínica está sendo realizada e o que ela envolverá. Por favor, leia com atenção este documento, faça as perguntas que desejar e pense bem antes de concordar.

Sinta-se à vontade para perguntar sobre quaisquer dúvidas ou para pedir maiores informações ao seu médico antes de tomar uma decisão sobre sua participação. Se, após a leitura destas informações, você não concordar em participar da pesquisa, não haverá qualquer prejuízo quanto ao seu tratamento ou de seu filho no atendimento prestado por este hospital.

Se você escolher participar, você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e você ou seu filho deixará de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo quanto à continuidade de seu tratamento pelo mesmo hospital, devendo apenas informar ao médico responsável o motivo que o levou a se retirar do estudo.

O objetivo deste estudo é verificar o papel do ácaro *Aleuroglyphus ovatus* no desencadeamento da dermatite atópica, através do teste de contato.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Se você decidir participar ou autorizar a participação do seu filho e assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você responderá a um questionário sobre sua doença e, após, será submetido ao teste de puntura, onde serão testadas algumas substâncias alergênicas comuns no ar que respiramos. Serão colocadas algumas gotas das substâncias a serem testadas em seu braço e em cada um delas o seu médico picará com uma pequena agulha. Após 20 minutos a leitura será feita. Uma coleta de sangue e de fezes será solicitada. Em uma segunda-feira, a ser combinada com seu médico, você ou seu filho serão convidados a comparecer no ambulatório para realizar a última parte do estudo. No dorso serão colocadas as substâncias a serem testadas e que deverão permanecer acopladas no local até a próxima visita, que será na quarta-feira. O local não poderá ser molhado ou manipulado até a segunda visita. Nesta segunda visita, seu médico irá retirar as substâncias que estavam coladas no dorso e verificará qualquer reação que tenha se formado. Você deverá retornar em uma terceira visita (sexta-feira) para a última verificação.

3. desconfortos e riscos esperados

Uma vez que será feita coleta de sangue você ou seu filho terão o desconforto deste processo. O teste no antebraço causará um pouco de prurido no momento da realização durando apenas 20 minutos sem nenhum prejuízo maior. Após a colocação do teste no dorso, este não poderá ser molhado por dois dias, prejudicando um pouco o seu banho. Irritação, vermelhidão ou prurido local poderão ocorrer. Um quadro maior de alergia é muito difícil de acontecer. Caso estes desconfortos lhe ocorram de maneira intensa, você poderá retirar o teste e procurar o Dr. Daniel Lorenzini, para tratamento, sem custo algum.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Uma vez se descobrindo se este ácaro possui algum papel na deflagração da dermatite atópica, procedimentos para evitá-lo poderão ser realizados. A sua participação ou de seu filho no estudo também estará contribuindo para o estudo desta doença de difícil controle.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Existem outros procedimentos alternativos para o diagnóstico de sua doença se você decidir não participar deste estudo. O seu médico poderá informá-los, caso você deseje não participar do estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você tem o direito de questionar o médico responsável pelo acompanhamento de seu caso ou de seu filho a qualquer momento, no sentido de esclarecer todas as dúvidas decorrentes do estudo em questão, sejam elas relacionadas com os riscos, benefícios ou quaisquer outros assuntos ligados a este estudo e com o tratamento da doença que afeta o seu filho. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos e deveres durante a participação no estudo, você deve esclarecê-los com o seu médico.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Você poderá retirar seu consentimento ou do seu filho, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo quanto à continuidade de seu tratamento ou do seu filho pela mesma instituição, devendo apenas informar ao médico responsável o motivo que o levou a abandonar o

estudo, para que esta informação conste na avaliação global dos resultados obtidos com todos os pacientes.

O médico responsável também poderá solicitar que você interrompa os testes, caso isso seja necessário, em função de problemas que possam vir a ocorrer, tais como reações adversas graves.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Em hipótese alguma você ou seu filho terão sua identidade divulgada para outras pessoas ou entidades, além daquelas que participam efetivamente do acompanhamento deste estudo. Estarão, também, mantidas em sigilo todas as informações obtidas e que estejam relacionadas com a sua privacidade ou de seu filho e não será possível sua identificação através de fotografias.

4. disponibilidade de assistência no HSPE, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Em caso de eventuais danos à sua saúde ou a do seu filho, o Hospital do Servidor Público Estadual ficará a sua disposição, tanto para realização de exames como de internação.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Em caso de eventuais danos à sua saúde ou a do seu filho, o Hospital do Servidor Público Estadual ficará a sua disposição para os procedimentos adequados, sem qualquer ônus de sua parte.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Daniel Lorenzini

Telefone celular 24 horas: 8124-4577

Profa. Dra. Cidia Vasconcellos

Telefone celular 24 horas: 9714-5449

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
Dr. Daniel Lorenzini

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Hospital das Clínicas de São Paulo****I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL****1. NOME DO PACIENTE**DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO..... Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

I - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**2. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA****Sensibilização de doentes com dermatite atópica ao *Aleuroglyphus ovatus* avaliada através do teste epicutâneo.****2. PESQUISADOR:** Profa. Dra. Cidia Vasconcellos

CARGO/FUNÇÃO: Médica, LIM 53 HC-FMUSP..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 35.713

UNIDADE DO HCFMUSP Departamento de Dermatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO ☐RISCO MÍNIMO **X**RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 01/03/2005 a 01/ 03/ 2006

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

3. justificativa e os objetivos da pesquisa

Você ou seu filho está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica, que tem como objetivo o estudo da sensibilização de doentes com dermatite atópica ao ácaro *Aleuroglyphus ovatus*. Participando, você estará contribuindo para a descoberta de um novo caminho para o controle da sua doença.

Antes de tomar uma decisão é importante que você compreenda porque esta pesquisa clínica está sendo realizada e o que ela envolverá. Por favor, leia com atenção este documento, faça as perguntas que desejar e pense bem antes de concordar.

Sinta-se à vontade para perguntar sobre quaisquer dúvidas ou para pedir maiores informações ao seu médico antes de tomar uma decisão sobre sua participação. Se, após a leitura destas informações, você não concordar em participar da pesquisa, não haverá qualquer prejuízo quanto ao seu tratamento ou de seu filho no atendimento prestado por este hospital.

Se você escolher participar, você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e você ou seu filho deixará de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo quanto à continuidade de seu tratamento pelo mesmo hospital, devendo apenas informar ao médico responsável o motivo que o levou a se retirar do estudo.

O objetivo deste estudo é verificar o papel do ácaro *Aleuroglyphus ovatus* no desencadeamento da dermatite atópica, através do teste de contato.

4. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Se você decidir participar ou autorizar a participação do seu filho e assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você responderá a um questionário sobre sua doença e, após, uma coleta de sangue e de fezes será solicitada. Em uma segunda-feira, a ser combinada com seu médico, você ou seu filho serão convidados a comparecer no ambulatório para realizar a última parte do estudo. No dorso serão colocadas as substâncias a serem testadas e que deverão permanecer acopladas no local até a próxima visita, que será na quarta-feira. O local não poderá ser molhado ou manipulado até a segunda visita. Nesta segunda visita, seu médico irá retirar as substâncias que estavam coladas no dorso e verificará qualquer reação que tenha se formado. Você deverá retornar em uma terceira visita (sexta-feira) para a última verificação.

3. desconfortos e riscos esperados

Uma vez que será feita coleta de sangue você ou seu filho terão o desconforto deste processo. Após a colocação do teste no dorso, este não poderá ser molhado por dois dias, prejudicando um pouco o seu banho. Irritação, vermelhidão ou prurido local poderão ocorrer. Um quadro maior de alergia é muito difícil de acontecer. Caso estes desconfortos lhe ocorram de maneira

intensa, você poderá retirar o teste e procurar o Dr. Daniel Lorenzini, para tratamento, sem custo algum.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Uma vez se descobrindo se este ácaro possui algum papel na deflagração da dermatite atópica, procedimentos para evitá-lo poderão ser realizados. A sua participação ou de seu filho no estudo também estará contribuindo para o estudo desta doença de difícil controle.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Existem outros procedimentos alternativos para o diagnóstico de sua doença se você decidir não participar deste estudo. O seu médico poderá informá-los, caso você deseje não participar do estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

3. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você tem o direito de questionar o médico responsável pelo acompanhamento de seu caso ou de seu filho a qualquer momento, no sentido de esclarecer todas as dúvidas decorrentes do estudo em questão, sejam elas relacionadas com os riscos, benefícios ou quaisquer outros assuntos ligados a este estudo e com o tratamento da doença que afeta o seu filho. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos e deveres durante a participação no estudo, você deve esclarecê-los com o seu médico.

4. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Você poderá retirar seu consentimento ou do seu filho, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo quanto à continuidade de seu tratamento ou do seu filho pela mesma instituição, devendo apenas informar ao médico responsável o motivo que o levou a abandonar o estudo, para que esta informação conste na avaliação global dos resultados obtidos com todos os pacientes.

O médico responsável também poderá solicitar que você interrompa os testes, caso isso seja necessário, em função de problemas que possam vir a ocorrer, tais como reações adversas graves.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Em hipótese alguma você ou seu filho terão sua identidade divulgada para outras pessoas ou entidades, além daquelas que participam efetivamente do acompanhamento deste estudo. Estarão, também, mantidas em sigilo todas as informações obtidas e que estejam relacionadas com a sua privacidade ou de seu filho e não será possível sua identificação através de fotografias.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Em caso de eventuais danos à sua saúde ou a do seu filho, o Hospital das Clínicas da FMUSP ficará a sua disposição, tanto para realização de exames como de internação.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Em caso de eventuais danos à sua saúde ou a do seu filho, o Hospital das Clínicas da FMUSP ficará a sua disposição para os procedimentos adequados, sem qualquer ônus de sua parte.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Daniel Lorenzini

Telefone celular 24 horas: 8124-4577

Profa. Dra. Cidia Vasconcellos

Telefone celular 24 horas: 9714-5449

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
Profa. Dra. Cidia Vasconcellos

Anexo E - Distribuição dos doentes conforme sexo, etnia, faixa etária, condição clínica, IgE, porcentagem de eosinófilos, exame protoparasitológico de fezes e SCORAD.

Paciente	sexo	etnia	idade	DA	RA	AB	IgE (UI/mL)	Eosinófilo (%)	PPF	SCORAD
1	F	Parda	2	sim	não	não	65,4	1,2	neg	21
2	M	Branca	10	sim	sim	não	21,1	5	neg	33
3	F	Parda	8	sim	não	não	50,6	2,1	neg	6
4	M	Negra	7	sim	sim	não	1147	10	neg	29
5	M	Branca	9	sim	sim	não	861	4,1	neg	19
6	F	Negra	6	sim	sim	não	200	6,3	neg	24
7	F	Negra	9	sim	sim	não	105	5	neg	21
8	F	Negra	10	sim	sim	sim	1452	7,1	neg	32
9	M	Branca	9	sim	sim	não	2000	14,2	neg	27
10	F	Parda	16	sim	não	não				24
11	M	Parda	11	sim	não	sim				13
12	F	Branca	10	sim	sim	não	95,3	3,8	neg	18
13	M	Parda	3	sim	sim	não	2000	15	pos	38
14	F	Parda	4	sim	sim	não	236	9,2	neg	16
15	F	Branca	15	sim	sim	não	15	2,5	neg	21
16	F	Amarela	12	sim	não	não	110	9,6	neg	17
17	F	Parda	8	sim	sim	não				36
18	F	Parda	12	sim	não	não	375	3,6	neg	18
19	F	Parda	12	sim	sim	sim				44
20	F	Branca	6	sim	não	não	105	3,9	neg	19
21	M	Branca	28	sim	sim	sim	1145	1,2	neg	23
22	M	Branca	12	sim	sim	sim	2000	9,1	neg	25
23	M	Parda	3	sim	sim	não				12
24	M	Negra	2	sim	sim	não	354	2	neg	30
25	M	Negra	7	sim	sim	sim	2000	7,1	neg	39
26	M	Negra	11	sim	sim	sim				24
27	M	Branca	20	sim	sim	sim	1329	12,6	neg	22
28	F	Branca	11	sim	sim	não	407	11,2	neg	24
29	F	Parda	12	sim	sim	não	617	20	neg	25
30	M	Branca	8	sim	não	sim	2000	10	neg	33
31	F	Branca	31	sim	sim	não	375	2,7	neg	18
32	F	Branca	7	sim	sim	sim	2000	25	neg	30
33	F	Branca	9	sim	sim	sim	1366	7	neg	34
34	M	Amarela	3	sim	sim	sim	983	3	neg	25
35	M	Branca	4	sim	sim	não	420	6	neg	27
36	M	Branca	9	sim	sim	não	953	14	neg	27
37	F	Branca	10	sim	sim	sim				34
38	M	Branca	5	sim	sim	não	127			29
39	F	Branca	5	sim	não	não	1171	7,5	neg	19
40	M	Negra	3	sim	não	sim	558	20	neg	23
41	M	Branca	2	sim	não	sim				31
42	F	Parda	2	sim	sim	não	88,6	1,9	neg	32
43	M	Branca	26	sim	sim	não				18
44	F	Branca	9	sim	não	não	46,6			12

Paciente	sexo	etnia	idade	DA	RA	AB	IgE (UI/mL)	Eosinófilo (%)	PPF	SCORAD
45	F	Branca	2	sim	sim	não				25
46	F	Parda	6	sim	não	não	340	3,2	neg	15
47	M	Parda	9	sim	sim	sim	2000	6,3	neg	24
48	F	Negra	19	sim	sim	não	2000	7,9	neg	29
49	F	Parda	7	sim	não	não				20
50	F	Branca	27	sim	sim	sim	3350		neg	54
51	M	Parda	19	sim	sim	sim	6170		neg	54
52	F	Branca	22	sim	sim	sim				52
53	F	Parda	35	sim	sim	sim	3490		neg	58
54	F	Branca	4	não	sim	não	89,8	6,8	neg	
55	M	Branca	13	não	sim	não	2000	6,4	neg	
56	M	Branca	12	não	sim	não	760			
57	M	Branca	13	não	sim	não				
58	M	Negra	5	não	sim	não	1629	11,6	neg	
59	M	Negra	2	não	sim	não	7	3	neg	
60	M	Parda	14	não	sim	sim				
61	F	Parda	10	não	sim	não	1172	12,8	neg	
62	F	Parda	37	não	sim	sim	31,1	1	neg	
63	M	Negra	4	não	sim	sim				
64	F	Branca	9	não	sim	sim				
65	F	Negra	34	não	sim	sim				
66	M	Negra	7	não	sim	sim		17,1	neg	
67	F	Negra	11	não	sim	não	318	15	neg	
68	M	Branca	17	não	sim	não	427			
69	F	Parda	10	não	sim	não	49,3	14	neg	
70	F	Parda	24	não	sim	sim				
71	F	Branca	3	não	sim	sim	429	5	neg	
72	F	Parda	17	não	sim	não	585	7,7	neg	
73	M	Branca	15	não	sim	não	218			
74	M	Branca	10	não	sim	sim	1171	27	neg	
75	M	Branca	4	não	sim	sim				
76	M	Branca	9	não	sim	não	71,4	5,5	neg	
77	M	Branca	11	não	sim	sim				
78	M	Branca	14	não	sim	sim	1136	7,1	neg	
79	M	Branca	7	não	sim	sim	72,6	3,9	neg	
80	F	Branca	34	não	sim	não	104	3,9	neg	
81	F	Negra	7	não	sim	não	48,3	3	pos	
82	F	Negra	40	não	sim	não	8,6	0,5	neg	
83	F	Branca	40	não	sim	sim	908	2,4	neg	
84	M	Branca	10	não	sim	sim	449	3,7	neg	
85	M	Amarela	12	não	sim	não				
86	M	Parda	16	não	sim	não	1425	7,1	neg	
87	F	Parda	36	não	sim	não	97,7	2,8	neg	
88	M	Parda	13	não	sim	não	153	3,5	neg	
89	M	Negra	38	não	não	sim				
90	F	Parda	2	não	não	sim	18,1	1,9	neg	
91	F	Parda	11	não	sim	não	472	10,8	neg	
92	M	Parda	7	não	sim	não	1657	13,4	neg	

Paciente	sexo	etnia	idade	DA	RA	AB	IgE (UI/mL)	Eosinófilo (%)	PPF	SCORAD
93	F	Parda	19	não	sim	sim	238	0,3	neg	
94	F	Parda	13	não	sim	não	1530	7,5	neg	
95	M	Branca	19	não	sim	não	606			
96	F	Parda	36	não	sim	sim	648			
97	F	Negra	6	não	sim	sim	1783	6,3	neg	
98	F	Branca	4	não	sim	não	128	1,7	neg	
99	M	Branca	6	não	sim	não	22,5	2,7	neg	
100	M	Branca	12	não	sim	sim	539	8	neg	
101	M	Negra	9	não	sim	sim	892	0	neg	
102	M	Branca	8	não	sim	sim	562	4,7	neg	
103	M	Parda	11	não	sim	não	35			
104	F	Negra	19	não	não	não	23	1,8	neg	
105	M	Branca	5	não	não	não	20,5	2,9	neg	
106	F	Branca	28	não	não	não	25,1	3,5	neg	
107	F	Branca	36	não	não	não	51,1	2,1	neg	
108	F	Branca	3	não	não	não	15,3	2,4	neg	
109	F	Branca	5	não	não	não	34,2	2,1	neg	
110	F	Branca	30	não	não	não	50	1	neg	
111	F	Parda	29	não	não	não	34	3	neg	
112	F	Parda	3	não	não	não	23	3,5	neg	
113	F	Branca	25	não	não	não	12	2,6	neg	
114	F	Parda	5	não	não	não	65	7	pos	
115	F	Parda	29	não	não	não	43,8	1,4	neg	
116	M	Negra	3	não	não	não	45,3	2,2	neg	
117	F	Negra	25	não	não	não	75,4	3,5	neg	
118	F	Branca	36	não	não	não	58	0,7	neg	
119	M	Branca	32	não	não	não	34,6	1,7	neg	
120	F	Negra	4	não	não	não	13,7	3,5	neg	
121	F	Negra	37	não	não	não	57,7	2,6	neg	
122	M	Branca	3	não	não	não	42	3,5	neg	
123	M	Branca	27	não	não	não	22	3,2	neg	
124	M	Branca	3	não	não	não	17,8	4	neg	
125	F	Parda	36	não	não	não	7,8	1	neg	
126	M	Parda	11	não	não	não	10	3,5	neg	
127	F	Branca	40	não	não	não	47,6	3,2	neg	
128	M	Branca	9	não	não	não	20,6	2,2	neg	
129	F	Parda	3	não	não	não	23,4	4,3	neg	
130	F	Parda	25	não	não	não	35,3	3,2	neg	
131	M	Negra	4	não	não	não	20,5	3,3	neg	
132	F	Negra	22	não	não	não	23	2,4	neg	

F = feminino; M = masculino; DA = dermatite atópica; RA = rinite alérgica; AB = asma brônquica; PPF = exame protoparasitológico de fezes; SCORAD = escala de gravidade da dermatite atópica.

Anexo F - Distribuição dos resultados no teste epicutâneo ao ácaro *Aleuroglyphus ovatus*, nas concentrações estudadas, com leitura de 48 horas.

paciente	0,1%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	P 1%	P 3%	controle
1	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
3	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
4	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
5	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
6	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
7	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
8	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
9	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
10	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg
11	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
12	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
13	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
14	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
15	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
16	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
17	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
18	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
19	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
20	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
21	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
22	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
23	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
24	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
25	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
26	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
27	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
28	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
29	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
30	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
31	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
32	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
33	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
34	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos
35	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
36	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
37	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
38	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
39	neg	neg	neg	neg	pos	neg	neg	neg
40	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
41	neg	neg	pos	neg	neg	pos	pos	neg
42	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
43	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
44	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
45	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg
46	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

paciente	0,1%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	P 1%	P 3%	controle
47	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
48	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
49	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
50	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
51	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
52	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
53	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
54	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
55	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
56	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
57	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
58	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
59	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	neg
60	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
61	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
62	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
63	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
64	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
65	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
66	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
67	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
68	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
69	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
70	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
71	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
72	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
73	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
74	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg
75	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
76	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
77	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
78	neg	neg	neg	pos	pos	pos	pos	neg
79	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
80	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
81	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
82	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
83	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
84	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
85	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg
86	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
87	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
88	neg	neg	neg	neg	neg	neg	pos	neg
89	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
90	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
91	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
92	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
93	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
94	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

paciente	0,1%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	P 1%	P 3%	controle
95	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
96	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
97	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
98	neg	neg	neg	pos	pos	neg	pos	neg
99	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
100	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
101	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
102	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
103	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
104	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
105	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
106	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
107	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
108	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
109	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
110	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
111	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
112	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
113	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
114	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
115	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
116	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
117	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
118	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
119	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
120	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
121	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
122	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
123	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
124	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
125	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
126	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
127	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
128	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
129	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
130	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
131	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
132	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

P = extrato de comida de peixes; neg = negativo; pos = positivo

Anexo G - Distribuição dos resultados no teste epicutâneo ao ácaro *Aleuroglyphus ovatus*, nas concentrações estudadas, com leitura de 96 horas.

paciente	0,1%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	P 1%	P 3%	controle
1	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
2	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
3	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
4	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
5	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
6	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
7	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
8	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
9	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
10	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
11	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
12	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
13	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
14	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg
15	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
16	neg	neg	neg	neg	neg	neg	pos	neg
17	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
18	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
19	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
20	neg	neg	neg	neg	pos	neg	neg	neg
21	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
22	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
23	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
24	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
25	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos
26	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
27	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
28	neg	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg
29	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
30	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
31	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
32	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos
33	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
34	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
35	neg	neg	pos	pos	pos	neg	neg	neg
36	neg	neg	neg	neg	neg	neg	pos	neg
37	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
38	neg	neg	neg	neg	pos	neg	neg	neg
39	neg	neg	neg	neg	pos	neg	neg	neg
40	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
41	neg	neg	neg	pos	pos	neg	pos	neg
42	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
43	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
44	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

paciente	0,1%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	P 1%	P 3%	controle
45	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
46	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
47	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
48	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
49	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
50	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
51	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
52	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
53	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
54	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
55	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
56	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
57	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
58	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg
59	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
60	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
61	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
62	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
63	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
64	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
65	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
66	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
67	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
68	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
69	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
70	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
71	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
72	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
73	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
74	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg
75	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
76	neg	neg	neg	neg	neg	neg	pos	neg
77	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
78	neg	neg	neg	pos	pos	neg	neg	neg
79	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
80	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
81	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
82	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
83	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
84	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
85	neg	neg	pos	pos	pos	pos	pos	pos
86	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
87	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
88	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
89	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
90	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
91	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
92	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

paciente	0,1%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	P 1%	P 3%	controle
93	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
94	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
95	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
96	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
97	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
98	neg	neg	neg	neg	neg	neg	pos	neg
99	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
100	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
101	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
102	neg	neg	neg	pos	pos	neg	neg	neg
103	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
104	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
105	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
106	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
107	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
108	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
109	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
110	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
111	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
112	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
113	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
114	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
115	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
116	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
117	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
118	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
119	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
120	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
121	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
122	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
123	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
124	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
125	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
126	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
127	neg	neg	pos	pos	pos	neg	neg	neg
128	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
129	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
130	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
131	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
132	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg

P = extrato de comida de peixes; neg = negativo; pos = positivo

9 Referências

- 1- Sampaio SAP, Rivitti EA. Erupções eczematosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 1998. p.132- 65.
- 2- Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JH. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 649-55.
- 3- Scultz-Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 760-4.
- 4- McNally NJ, Williams HC, Phillips DR. Atopic eczema and the home environment. *Br J Dermatol*. 2001; 145: 730-736.
- 5- Hanifin JM, Rajka RG, Diagnostic features of atopic dermatitis, *Acta Derm Venereol*. 1980; 92 (Suppl), pág 44- 47.
- 6- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
- 7- Leung DYM, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, Hanifin JM, Sampson HA. Presence of IgE antibodies to Staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*. 1993; 92: 1374-80.

-
- 8- Scalabrin DMF, Bavbek S, Perzanowski MS, Wilson BB, Platts-Mills TAE, Wheatley LM. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 1273-9.
 - 9- Clark RAF, Adinoff AD. Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: patch tests as a diagnostic tool. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21: 863-9.
 - 10- Warner A, Boström S, Möller C, Kjellman N. Mite fauna in the home and sensitivity to house-dust and storage mites. *Allergy*. 1999; 54: 681-690.
 - 11- Platts-Mills TAE, Vervollet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the third international workshop, *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: S1-S24.
 - 12- Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Vervollet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 1046-60.
 - 13- Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy*. 1992; 22: 897-906.
 - 14- Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24: 347-352.

-
- 15- Luczynska CM, Griffin P, Davies RJ, Topping MD. Prevalence of specific IgE to storage mites (*A. siro*, *L. destructor* and *T longior*) in an urban population and crossreactivity with the house dust mite (*D. pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 403-406.
 - 16- Ancona G. Asma epidemico da "Pediculoides ventricosus". [Asthma epidemic caused by 'Pediculoides ventricosus']. *Policlínico [Med]*. 1923; 30: 45-70.
 - 17- van Hage-Hansten M, Johansson SGO, Hoglund S, Tull P, Wiren A, Zettstrom O. Storage mite allergy is common in a farming population. *Clin Allergy Immunol*. 1985; 15: 555-564.
 - 18- Siltan RP, Caldas EF, Prevalence of specific IgE to the storage mite, *Aleuroglyphus ovatus*. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 595-603.
 - 19- Zakhvatkin AA. *Fauna of USSR. Arachnoidea*. Tradução de A. Ratcliffe and A. M. Hughes. Washington: The American Institute of Biological Sciences; 1959.
 - 20- Hughes AM, *The Mites of Stored Food and Houses*. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
 - 21- Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR, Sensitization to *Chortoglyphus arcuatus* and *Aleuroglyphus ovatus* in *Dermatophagoides ssp.* allergic individuals. *Clinical and Experimental Allergy*. 1993; 23: 117-123.
 - 22- Geary MJ, Knihinicki DK, Halliday RB, Russell RC, Contact dermatitis associated with the brown-legged mite *Aleuroglyphus ovatus* (Troupeau) (Acari: Acaridae), in Australia. *Australian Journal of Entomology*. 2000; 39: 351-2.

-
- 23- Ring J, Darsow U, Abeck D. The atopy patch test as a method of studying aeroallergens as triggering factors of atopic eczema. *Dermatol Treatment*. 1996; 1: 51-60.
- 24- Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: S1-12.
- 25- Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95: 677- 84.
- 26- Langeland T, Braathen LB, Borch M. Studies of atopic patch tests. *Acta Derm Venereol* (Stockh). 1989; Suppl 144: 105-9.
- 27- Langeveld-Wildschut EG, van Marion AMW, Thepen T, Mudde GC, Bruijnzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: 66-73.
- 28- Ygum A, Mortz CG, Andersen KE. Atopy patch tests in young adult patients with dermatitis and controls: dose-response relationship, objective reading, reproducibility and clinical interpretation. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83(1): 18-23.
- 29- Pires MC, Cestari SCP. Definição e epidemiologia. In: Pires MC, Cestari SCP. *Dermatite Atópica*. Rio de Janeiro : Diagraphic ; 2005. p. 15-26.
- 30- Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J immunol*. 1922; 8: 163-82.
- 31- Jaffe R. Atopic dermatitis. *Prim Care*. 2000; 27(2): 503-13.

-
- 32- Williams H. Disease definition and measures of disease frequency. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: S33-6.
- 33- Stevens SR, Cooper KD. Allergic skin diseases. In Rich RR, Fleisher TA, Swartz BD, Shearer WT, Strober W. *Clinical Immunology – Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; 1996. p. 952-65.
- 34- Hill LW, Sulzberger MB. Evolution of atopic dermatitis. *Arch Derm*. 1935; 32: 451.
- 35- Wise F, Sulzberger MB. Editorial remarks. In: Wise F, Sulzberger MB. *Year book of dermatology and syphilology*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1933. p. 59.
- 36- Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, *et al*. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131: 383-96.
- 37- Williams HC, Burney PGJ, Strachan D, *et al*. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131: 397-405.
- 38- Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, *et al*. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994; 131: 406-16.
- 39- Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17: 385-91.

-
- 40- Lewis-Jones S. Atopic dermatitis in childhood. *Hosp Méd.* 2001; 62: 136-43.
- 41- Diepgen TL. Atopic dermatitis: the role of environmental and social factors, the European experience. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: S44-8.
- 42- Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 115-28.
- 43- Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83 (5): 464-70.
- 44- Kuster W, Petersen M, Christophers E, Goos M, Sterry W. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2.151 family members. *Arch Dermatol Res.* 1990; 282: 98-102.
- 45- Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. *Lancet.* 1998; 351: 1715-21.
- 46- Ellis C. International Consensus Conference on atopic Dermatitis II (ICCADII). *Br J Dermatol.* 2003; 148(suppl 63): 3-10.
- 47- Rajka G, Langeland T. Grading of the Severity of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1989; Suppl. 144: 13-14.
- 48- Bohme M, Wickman M, Lennart NS, Svartengren M, Wahgren C. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 1226-31.
- 49- Lee Y-A, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, *et al.* A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet.* 2000; 22: 25-42.

-
- 50- Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, Abecasis GR, Walley AJ, Cox HE, *et al.* Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2001; 27: 372-3.
- 51- Furue MF, Koga T, Yamashita N. Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 67-72.
- 52- Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: S99-108.
- 53- Kang K, Poster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic Dermatitis, Papulosquamous and eczematous disorders. In: *Dermatology*. First edition. London. Editors: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Mosby; 2003. p. 199-214.
- 54- Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential *in situ* cytokine gene expression in acute vs. chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 1994; 94: 870-6.
- 55- Hamid Q, Nasser T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DYM. *In vivo* expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 225-31.
- 56- Mudde GC, Van Reijssen FC, Boland GJ, DeGast GC, Brujinzeel PLB, Brujinzeel-Koomen CAFM. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology.* 1990; 69: 335-41.
- 57- Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: S128-39.

-
- 58- Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, et al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 53-9.
- 59- Fitzharris P, Riley G. House dust mites in atopic dermatitis. *Dermatology* 1999; 38(3): 173-5.
- 60- Mori JC, Pires MC, Galvão CES, de Mello JF, Golcher FM, Montealegre F. Determination of *Blomia tropicalis*-specific IgE and IgG subclasses in atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2001; 56(2): 180-4.
- 61- Voorhorst R, Spieksma FTM, Varekamp N, et al. House dust mite atopy and the allergens it produces: identity with the house dust allergens. *J Allergy*. 1967; 39: 325-9.
- 62- Colloff MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. *Allergy*. 1998; 53(suppl 48):24-27.
- 63- Amaral V. Sobre a ocorrência do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart 1897) no Brasil (Psoroptidae; Sarcoptiformes). *Rev Med Vet*. 1968; 3: 296-300.
- 64- Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD, Fernández-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TA, Naspitz CK: Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21:433-9.
- 65- Rosa AE, Fletchman CHW. Mites of house dust in Brazil. *Int J Acarol*. 1979; 5: 195-8.

-
- 66- Jorge Neto J, Croce J, Baggio D. Ácaros da poeira domiciliar em habitações na cidade de São Paulo. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 1980; 2:140.
- 67- Serravalle K, Medeiros M Jr. Ácaros da poeira domiciliar na cidade de Salvador-BA. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 1998; 22: 19-24.
- 68- Sarinho E, Fernández-Caldas E, Sole D. Ácaros da poeira domiciliar em residências de crianças asmáticas e controles da cidade de Recife – Pernambuco. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 1996; 19: 228-31.
- 69- Baggio D, Ambrózio LC. Household mites from Brazil summary and annual seasonal variation [tema livre]. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 1992; 15(5).
- 70- Blainey AD, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Respiratory symptoms in arable farmworkers: role of storage mites. *Thorax.* 1988; 43: 697-702.
- 71- Blainey AD, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Allergic respiratory disease in grain workers: the role of storage mites. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84:296-303.
- 72- Terho EO, Leskinen L, Husman K, Karenlampi L. Occurrence of storage mites in Finnish farming environments. *Allergy.* 1982; 37:15-9.
- 73- Cuthbert OD, Brostoff J, Wraith DG, Brighton WD. Barn allergy: asthma and rhinitis due to storage mites. *Clin Allergy.* 1979; 9: 229-36.
- 74- Korsgaard J, Hallas TE. Tarsonemid mites in Danish house dust. *Allergy.* 1979; 34:225-32.

-
- 75- Wraith DG, Cunnington AM, Seymour WM. The role and allergenic importance of storage mites in house dust and other environments. *Clin Allergy*. 1979; 9: 545-61.
- 76- Baggio D, Ambrózio LC, Antilla MA. Ácaros ambientais e as manifestações alérgicas. *Rev Bras Alergia Immunopatol*. 1989; 12: 56-68.
- 77- Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR. Mite allergy in the tropics: Sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colômbia. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1993; 3:198-204.
- 78- Geller M, Esch RE, Fernández-Caldas E. respiratory atopy and domestic mitesensitization in Rio de Janeiro. *Rev Bras Alergia Immunopatol*. 1995; 18:13-8.
- 79- Turjanmaa K. The role of atopy patch test in the diagnosis of allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 425-428.
- 80- Ring J, Kunz B, Bieber T, et al. The "atopy patch test" with aeroallergens in atopic eczema [abstract]. *J allergy Clin Immunol*. 1989; 82: 195.
- 81- Whitmore SE, Sherertz EF, Belsito DV et al. Aeroallergen patch testing for patients presenting o contact dermatitis clinics. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35: 700-4.
- 82- Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroafiergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: A randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 187-193.

-
- 83- Jamora MJJ, Verallo-Rowell VM, Samson-Veneracion, MTY. Patch testing with 20% *Dermatophagoides pteronyssinus/farinae* (Chemotechnique) antigen. *Am J Cont Derm*. 2001; 12: 67-71.
- 84- Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004; 4(4): 285-9.
- 85- Krantz GW. *Manual of Acarology*. 2nd edition. Corvallis: University Book Stores; 1978. pp 88-90.
- 86- Pepys J. Skin Test. *Br J Hosp Med*. 1975; 14: 412.
- 87- Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 596-601.
- 88- Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria padrão brasileira de testes de contato. *An Bras Dermatol*. 2000; 75: 147-56.
- 89- Mitchell EB, Crow j, Chapman MD *et al*. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet*. 1982; 1:127-30.
- 90- de Bruin-Weller MS, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA. Atopy patch testing – a diagnostic tool? *Allergy*. 1999; 54: 784-91.
- 91- Ingordo V, D’Andria G, D’Andria C, Tortora A. Results of atopy patch test with house dust mites in adults with intrinsic” and “extrinsic” atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16(5): 450-54.

-
- 92- Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000; 55: 281-85.
- 93- Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004; 4(4): 285-9.
- 94- Binotti RS, Muniz JRO, Paschoal IA, do Prado AP, Oliveira CH. House dust mites in Brazil- An annotated bibliography. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001; 96(8): 1177-1184.
- 95- Sandström MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long term follow-up questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 103-110.
- 96- Larsen FS, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34:760-4.
- 97- Diepgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1992; 176(Suppl):13-8.
- 98- Tay YK, Kong KH, Khoo L, Goh CL, Giam YC. The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore school children. *Br J Dermatol*. 2002; 146(1): 101-6.
- 99- Jaafar RB, Pettit JH. Atopic eczema in a multiracial country (Malaysia). *Clin Exp Dermatol*. 1993; 18(6): 496-9.
- 100- Spergel JM and Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: S118-27.

-
- 101- Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25: 522-529.
- 102- Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52 (4): 579-582.
- 103- Hanifin, JM. Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 6 (1): 1-13.
- 104- Werfel T, Kapp A. What do we know about the etiopathology of the intrinsic type of atopic dermatitis? In: Wütrich B. *The atopy Syndrome in the Third Millenium. Current Problems in Dermatology*. Karger: Basel, 1999. p. 18-28.
- 105- Van Voost Vader PC, Lier JG, Woest TE *et al*. Patch test with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological problems. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1991; 71: 301-305.
- 106- Langeveld-Wildschut E, van Marion AMW, Thepen T *et al*. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: 66-73.
- 107- Bygum A, Mortz CG, Andersen KE. Atopy patch tests in young adult patients with atopic dermatitis and controls: dose-response relationship, objective reading, reproducibility and clinical interpretation. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83(1):18-23.
- 108- Goon A, Leow YH, Chan YH, Ng SK, Goh CL. Atopy patch testing with aeroallergens in patients with atopic dermatitis and controls in Singapore. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(6):627-31.

-
- 109- Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A Przybilla B, Wüthrich B, *et al.* The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy*. 2004; 59: 1318-25.
- 110- Ingordo V, D'Andria G, Cannata AT. Reproducibility of atopy patch test with whole house dust mites bodies in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis*. 42: 174, 2000.
- 111- Giusti F, Martella A, Bertoni L, Seidenari S. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(2):93-6.
- 112- Fairley e Rasmussen Comparison of stratum corneum thickness in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8(5): 652-4.
- 113- Michel M, L'Heureux N, Auger FA, Germain L. From newborn to adult: phenotypic and functional properties of skin equivalent and human skin as a function of donor age. *J Cell Physiol*. 1997; 171(2): 179-89.