

FLÁVIA ALVIM SANT´ANNA ADDOR

Dermatite atópica:

**Correlação entre estado da barreira cutânea
em pele não lesionada e atividade da doença**

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

Área de concentração: Dermatologia

Orientadora: Prof. Dra. Valéria Aoki

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Addor, Flávia Alvim Sant'Anna

Dermatite atópica : correlação entre estado da barreira cutânea em pele não lesionada e atividade da doença / Flávia Alvim Sant'Anna Addor. -- São Paulo, 2008.

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

Área de concentração: Dermatologia.

Orientadora: Valéria Aoki.

Descritores: 1.Dermatite atópica/epidemiologia 2. Índice de gravidade de doença 3.Capacitância elétrica 4.Perda insensível de água 5.Imunoglobulina E 6.Prurido 7.Dermatite atópica/classificação

USP/FM/SBD-211/08

Dedicatória

**Aos meus pais, Creuza e Accacio,
pelo amor e dedicação infinitos e
pelo apoio incondicional;**

**Ao meu querido marido Maurício,
por proporcionar tudo que precisei
para buscar meus sonhos;**

**Aos meus filhos Maria Fernanda e Maurício,
luzes da minha vida,
pela compreensão nas minhas ausências e
pelo carinho infinito.**

Agradecimientos

À minha orientadora Profa. Dra. Valéria Aoki, por todo apoio, orientação, amizade e confiança em meu projeto e meu trabalho, e pelo acolhimento em sua rotina de ambulatório.

Ao Prof. Dr. Evandro A. Rivitti, pela oportunidade e apoio ao meu ingresso na pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Luis Carlos Cucé, insubstituível em seu incentivo e orientações fundamentais nos primórdios do projeto deste trabalho, e pelo apoio em todo seu andamento.

Ao Dr. Roberto Takaoka, pelo seu carinho, interesse e motivação no ambulatório de Dermatite Atópica.

À Prof. Dra. Mírian Nacagami Sotto, pelo apoio e constante atenção a todas necessidades dos pós-graduandos.

Ao Dr. Sérgio Schalka, querido amigo e companheiro de tantos anos de trabalho, pelo incentivo e pelo espírito colaborativo que partilhamos também nos cursos da pós-graduação.

Ao Dr. Dilhermando Calil, pela amizade, confiança e incentivo, mesmo nas horas mais difíceis e trabalhosas;

Ao Dr. Sérgio Barbosa, pela compreensão e paciência durante toda a pós-graduação.

A todos os membros do Serviço de Dermatologia da UNISA, em especial ao Prof. Dr. Jayme de Oliveira Filho, Prof. Dr. Reinaldo Tovo Filho, Prof. Dr. Arthur Duarte, Profa. Dra. Márcia Ferraz, Prof. Dr. Sérgio Fava, Profa. Dra. Marina Odo e Profa. Dra. Bertha Tamura, sempre incansáveis na tarefa de educar, sempre disponíveis como colegas e amigos atenciosos.

Ao Prof. Dr. Joachim W. Fluhr, da Friedrich-Schiller University (Jena-Alemanha), pelas grandes contribuições bibliográficas e metodológicas,

À Sra. Vanessa Melo, Srta. Christiane Agelune e ao Sr. Bruno Folino, pelas importantes contribuições para compreensão no manuseio dos equipamentos e pela grande paciência e disponibilidade.

À Sra. Eli Maria de Freitas Ferreira, pela atenção e total disponibilidade em ajudar a resolver tudo, o tempo todo.

Ao Sr. Roberto Rinaldi e todos funcionários do Departamento de Dermatologia, pela disponibilidade e atenção constantes.

À Sra. Valéria de Vilhena Lombardi, pela atenção na elaboração da ficha catalográfica deste trabalho.

À Sra. Rute Tomida, que com incansável atenção, realizou a formatação deste trabalho.

À Sra. Leyla Costa Ramos, pela valiosa colaboração na avaliação estatística de todos os dados levantados.

À Sra. Neuma Balbiodi de Almeida Silva e Sr. Davi Guimarães Pedro, incansáveis no auxílio diário para a realização deste trabalho.

Aos médicos residentes da Divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela amizade, convivência e colaboração no ambulatório de dermatite atópica.

Aos prezados doentes de dermatite atópica, pela colaboração fundamental à realização deste trabalho.

Normalização

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*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	14
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 Barreira cutânea.....	17
3.2 Barreira cutânea e dermatite atópica.....	22
3.3 Parâmetros biofísicos para avaliação da dermatite atópica: noções de bioengenharia	26
3.3.1 Avaliação da barreira cutânea por parâmetros biofísicos	26
3.3.2 Avaliação funcional da barreira cutânea <i>in vivo</i> : Perda de água transepidérmica	28
3.3.3 Avaliação do conteúdo de água na camada córnea: Capacitância	32
4 MATERIAL E MÉTODO	35
4.1 Seleção dos doentes	36
5 RESULTADOS.....	45
5.1 Avaliação das características da amostra de doentes atópicos estudada: dados epidemiológicos	46
5.1.1 Distribuição: sexo, faixa etária e etnia	46
5.1.2 Parâmetros instrumentais.....	48
5.1.3 Sexo, idade e etnia X medidas instrumentais.....	49
5.1.4 Presença de sinais menores em atópicos e não atópicos	52
5.2 Grupo atópico: Correlação entre parâmetros biofísicos score clínico de Rajka e Langeland e IgE	57
5.2.1 Gravidade do quadro atópico X medidas instrumentais.....	57
5.2.2 Níveis de IgE sérico X medidas instrumentais.....	64
5.2.3 Intensidade do prurido X medidas instrumentais	68
5.2.4 Presença de outras doenças atópicas X medidas instrumentais	70

6 DISCUSSÃO.....	80
6.1 Sexo.....	82
6.2 Idade.....	83
6.3 Etnia.....	85
6.4 Gravidade segundo Rajka e Langeland.....	88
6.5 IgE sérico.....	92
6.6 Prurido.....	94
6.7 Presença de outras doenças atópicas X medidas instrumentais.....	96
6.8 Sinais menores da dermatite atópica segundo Hanifin e Rajka.....	99
7 CONCLUSÕES.....	100
8 ANEXOS.....	103
Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	104
Anexo 2 - Ficha Clínica.....	106
Anexo 3 - Artigo submetido à publicação.....	108
9 REFERÊNCIAS.....	122

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema da fisiopatologia da dermatite atópica	4
Figura 2 -	Representação do princípio do funcionamento do Corneometer®	11
Figura 3 -	Corneometer ®	11
Figura 4 -	Representação esquemática da sonda do Tewameter ®	12
Figura 5 -	Equipamento Tewameter ®	12
Figura 6 -	Padrão “brick and mortar” do estrato córneo (barreira cutânea).....	18
Figura 7 -	Mecanismos defensivos do estrato córneo e influência dos produtos da filagrina.....	19
Figura 8 -	Influência do estado da barreira na regulação da diferenciação epidérmica e secreção de corpos lamelares	20
Figura 9 -	Agressão à barreira e desencadeamento da resposta inflamatória	22
Figura 10 -	Esquema corporal com percentuais de área para cálculo.....	41
Figura 11 -	Coleta da medida: corneometria.....	43
Figura 12 -	Coleta da medida: TEWL	43
Figura 13 -	Dermatite atópica leve.....	63
Figura 14 -	Dermatite atópica moderada	63
Figura 15 -	Dermatite atópica grave	64
Figura 16 -	Dermatite atópica crônica em adulto negroide, com prurido intenso e eritrodermia; observar a difícil visualização do eritema	89
Figura 17 -	Dermatite atópica em criança negroide: eritema de difícil visualização em lesões sub agudas	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos sobre anormalidades da barreira cutânea e dermatite atópica	25
Quadro 2- TEWL medida em crianças atópicas ativas e não atópicas	30
Quadro 3 - TEWL medida em crianças atópicas ativas, não ativas e não atópicas	31
Quadro 4 - Definição do grau de xerose da superfície da pele com o corneometer	33
Quadro 5 - Critérios de diagnóstico de dermatite atópica, segundo Hanifin e Rajka	38
Quadro 6- Critérios menores de diagnóstico de dermatite atópica, segundo Hanifin e Rajka.....	39
Quadro 7 - Gravidade da dermatite atópica, segundo Rajka e Langeland.....	40
Quadro 8 - Classificação das etnias segundo os grupos populacionais.....	85
Quadro 9 - Diferenças estruturais principais no grupo étnico preto em relação ao branco, para a função de barreira do estrato córneo.....	86
Quadro 10 - Gravidade da doença antes e depois da exclusão do score de eritema	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média das medidas dos parâmetros instrumentais nos grupos atópico e não atópico.....	48
Tabela 2 - Média das medidas instrumentais e do score de gravidade clínica entre os sexos	49
Tabela 3 - Média das medidas instrumentais e do score de gravidade clínica entre as faixas etárias.....	50
Tabela 4 - Média das medidas instrumentais e do score de gravidade clínica entre as etnias	51
Tabela 5 - Análise de variância entre as médias das medidas instrumentais para sexo, faixa etária e etnias	51
Tabela 6 - Valor de p para a TEWL entre os grupos de etnias.....	52
Tabela 7 - Presença de xerose entre os grupos atópico e não atópico.....	53
Tabela 8 - Presença de sinais menores da DA entre os grupos atópico e não atópico	54
Tabela 9 - Valor de p para os sinais menores da DA entre os grupos atópico e não atópico	55
Tabela 10 - Média das medidas instrumentais e graus clínicos da DA	58
Tabela 11 - Valor de p para as medidas instrumentais e os graus clínicos de DA.....	61
Tabela 12 - Níveis de IgE sérica e medidas instrumentais e graus clínicos de DA.....	65
Tabela 13 - Valor de p para IgE e os graus clínicos de DA	66
Tabela 14 - Correlação entre as variáveis IgE, corneometria e TEWL pelo coeficiente de correlação de Pearson.....	67
Tabela 15 - Intensidade do prurido e média das medidas instrumentais e graus clínicos de DA	68
Tabela 16 - Intensidade de prurido e médias de TEWL: Teste de Tukey.....	69

Tabela 17 - Intensidade de prurido e médias de corneometria: Teste de Tukey.....	69
Tabela 18 - Ocorrência de doenças atópicas, grau clínico de DA e medidas instrumentais.....	70
Tabela 19 - Valor de p para as médias de corneometria e ocorrência de doenças atópicas.....	71
Tabela 20 - Valor de p para as médias de TEWL e ocorrência de doenças atópicas: Teste de Tukey.....	72
Tabela 21 - Percentuais de prevalência dos sinais menores de DA e grau clínico de DA	73
Tabela 22 - Valor de p para prevalência dos sinais menores de DA e grau clínico de DA: Teste de Tukey.....	74
Tabela 23 - Média das medidas de corneometria para cada grupo de DA, para cada sinal menor	75
Tabela 24 - Valor de p para as medidas de corneometria e sinais menores: Teste de Tukey.....	76
Tabela 25 - Média das medidas de TEWL para cada grupo de DA, em cada sinal menor	77
Tabela 26 – Valor de p para as medidas de TEWL e sinais menores: Teste de Tukey.....	78

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Boxplot da média das medidas de corneometria e gravidade da DA.....	59
Gráfico 2 -	Correlação das médias das medidas biofísicas de perda de água transepidermica e graus clínicos de DA	60
Gráfico 3 -	Grau de hidratação e intensidade do quadro segundo Rajka e Langeland.....	62
Gráfico 4 -	Grau de TEWL e intensidade do quadro segundo Rajka e Langeland.....	62
Gráfico 5 -	Boxplot das médias das medidas de IgE e graus clínicos de DA.	66

Resumo

Addor FAS. *Dermatite atópica: Correlação entre estado da barreira cutânea em pele não lesionada e atividade da doença* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 143p.

Introdução: Dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea crônica, predominante na infância, cujo sintoma principal é o prurido de intensidade variável, e os sinais são classicamente as lesões de padrão eczematoso. Há anormalidades na formação e função da barreira cutânea, que estão presentes não somente nas lesões cutâneas como na pele clinicamente não afetada. **Objetivo:** Analisar a correlação entre as medidas biofísicas da função de barreira cutânea e os critérios clínicos e intensidade da dermatite, de acordo com os critérios de Rajka e Langeland. **Métodos:** 231 doentes do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico clínico de dermatite atópica segundo os critérios diagnósticos de Rajka e Langeland foram avaliados por exame físico, anamnese, medidas biofísicas de grau de hidratação de camada córnea pelo método de capacitância (corneometria) e pelo método de perda de água transepidermica (TEWL); a medida sérica de IgE também foi solicitada no ato do exame. **Resultados:** Houve uma relação significativa entre as medidas de corneometria, TEWL e gravidade clínica da dermatite atópica. Os dados demonstraram uma correlação inversamente proporcional entre a corneometria e o TEWL, e houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre as médias de corneometria e TEWL e grau de DA (leve, moderada ou intensa). Com relação aos níveis séricos de IgE, as medidas de corneometria apresentaram uma correlação negativa significativa; para TEWL, a correlação positiva foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). **Conclusão:** As medidas biofísicas de barreira cutânea na DA, mesmo em pele aparentemente não lesada, podem funcionar como fator de avaliação do grau clínico da DA e da intensidade do prurido.

Descritores: Dermatite atópica, Barreira cutânea, prurido, IgE.

Summary

Addor FAS. *Atopic dermatitis: correlation between skin barrier parameters in non involved skin and level of disease* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 143p.

Background: Atopic dermatitis (AD) is a chronic dermatosis, predominant in childhood, characterized by pruritus and eczematous type lesions with xerosis as the proeminent clinical sign. **Objectives:** To analyze the correlation between biophysical measurements of skin barrier function and other assessment criteria of clinical severity according to Rajka and Langeland’s criteria. **Methods:** Biophysical measurements (Transepidermal water loss and corneometry) were obtained from 231 patients from the department of dermatology, Hospital das Clinicas FMUSP with the diagnosis of atopic dermatitis. Serum levels of IgE were also evaluated. **Results:** A significant correlation between corneometry, TEWL and clinical severity of atopic dermatitis were found. Data showed an inverse correlation between corneometry, TEWL, and AD severity, and a significant difference ($p < 0,001$) between means of corneometry and TEWL and AD severity (mild, moderate and severe). As for IgE levels, corneometry had significant negative correlation, in contrast with TEWL, wich showed a significant positive correlation ($p < 0,001$). **Conclusion:** Biophysical measurements of skin barrier in non lesional skin of atopic dermatitis may work as an evaluation factor for AD severity and pruritus.

Descriptors: Atopic dermatitis. Skin barrier, pruritus, IgE.

1 Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica, com evolução em surtos, predominante na infância, tendo como principal sintoma o prurido de intensidade variável e como sinais, a xerose cutânea e lesões de padrão eczematoso⁽¹⁾. O termo atopia foi introduzido em 1923 por Coca e Cooke⁽²⁾ para descrever algumas das manifestações clínicas de hipersensibilidade humana, como a asma. A palavra atopia vem do grego, significando “fora do lugar”.

A fisiopatologia da DA é complexa, envolvendo vários fenômenos de natureza imunológica e não imunológica⁽³⁻⁵⁾.

Pastar e colaboradores⁽⁶⁾, em uma recente revisão, detalharam os fenômenos imunes e o impacto de outros fatores (genéticos e ambientais) presentes na DA, sob os dois subtipos de DA observáveis: a chamada intrínseca, não associada à IgE, e a extrínseca, que teria uma correlação dos níveis séricos de IgE com o aparecimento de eczema, e que prevalece em 70-80% dos doentes.

Os fatores genéticos determinam a expressão da atopia, que pode ser completa (tríade atópica: dermatite, asma e rinite) ou incompleta; as anormalidades da resposta imunológica são desencadeadas por “gatilhos”,

como: aeroalérgenos, produtos microbianos, ou alérgenos de contato, dentre outros.

O modelo aceito postula uma resposta do tipo Th2 na fase aguda, com atração de macrófagos e eosinófilos, com conseqüente produção de interleucina 12, que por sua vez ativa a resposta padrão Th1 e um misto de padrões de resposta Th2 e Th1 nas lesões crônicas.

A pele com dermatite atópica contém um numero maior de células de Langerhans com afinidade para IgE (high-affinity IgE receptor ou *FcεRI* –*FcεRI*) que se ligam aos alérgenos. Estas células desempenham um papel importante na apresentação do alérgeno para as os linfócitos Th2. A redução de citocinas decorrente deste fenômeno aumenta a produção de IgE e eosinófilos.

A degranulação de eosinófilos ocorrerá na derme com a presença das proteínas tóxicas externas, desencadeando paralelamente o aumento do número de mastócitos e produção de citocinas pro inflamatórias e mediadores como a histamina, que também aumentam a expressão do interferon gama. Paralelamente, há uma elevada produção de prostaglandina E2 pelos monócitos periféricos.

A PGE2 tem um possui papel importante no início da lesão de dermatite atópica; uma vez que reduz a produção de IFN γ pelas células T helper, favorecendo assim a resposta Th2; ainda aumenta a produção de IgE pelos linfócitos B, e a secreção de interleucinas 4, 5 e 13. Por sua vez, a

interleucina 4 também ocasiona um aumento de IgE, com conseqüente produção e liberação elevada de histamina mastocitária^(7,8).

Na DA extrínseca, há uma expressão elevada das interleucinas (IL) citadas; na DA intrínseca, os níveis de IL 4 e 13 são menores⁽⁹⁾.

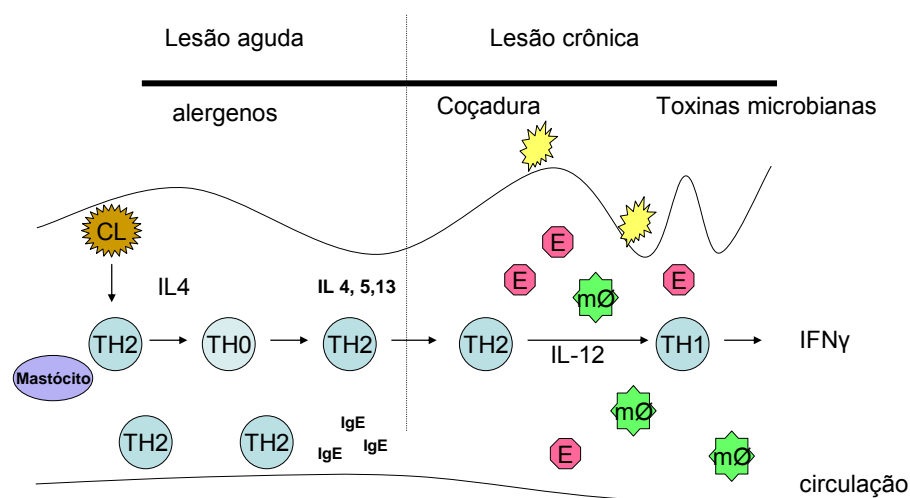


Figura 1 - Esquema sumarizado da fisiopatologia da dermatite atópica

Fonte: Leung, Soter, 2000⁽⁷⁾.

CL=célula de Langerhans; E=eosinófilo; mØ= macrófago; TH2=linfócitos TH2; TH1=linfócitos TH1; IL= interleucinas; IFNγ= interferon gama; IgE= imunoglobulina E

O estímulo para a resposta anormal é, na maioria das vezes, externo, devido à alteração da barreira cutânea: há xerose, com anormalidades do estrato córneo e aumento da perda de água transepidérmica, que também ocasionam um metabolismo anormal da IL-4⁽¹⁰⁾.

Freqüentemente, há uma história familiar de atopia; postula-se que haja uma anormalidade genética relacionada com as bandas cromossômicas 11q13 e 5q31, conforme Blumenthal, em 1997⁽¹¹⁾.

Estudos posteriores de Lee e colaboradores (2000)⁽¹²⁾ com 199 famílias com quadro clínico de atopia demonstraram a maior expressão do cromossomo 3q21.

Entretanto, estudos de Morar e colaboradores (2006)⁽¹³⁾, assim como os estudos de Hoffjan e Eppelen, em 2005⁽¹⁴⁾, e do grupo de Cokson e colaboradores (2001)⁽¹⁵⁾ a partir de *screenings* do genoma de famílias com dermatite atópica, demonstraram uma sobreposição das regiões cromossômicas correspondentes à DA, com outras doenças inflamatórias e auto-imunes. Estes achados foram segundo estes últimos autores, sugestivos de uma predisposição genética a uma alteração de barreira cutânea e uma falha de proteção, ou de respostas aberrantes a danos microbianos e antígenos.

Existe uma correlação entre a ocorrência de dermatite atópica e duas outras enfermidades: a asma brônquica e a rinite alérgica, que podem coexistir em cerca de 30% dos pacientes^(16,17).

Sob o ponto de vista epidemiológico, a dermatite atópica é uma dermatose inflamatória das mais freqüentes na infância⁽¹⁸⁾ manifestando-se muitas vezes nos primeiros anos de vida. Das crianças que desenvolvem DA, 50% manifestam o quadro até o primeiro ano de vida e 30%, do primeiro até o quinto ano⁽¹⁹⁾.

Há uma ligeira prevalência no sexo feminino: 1:1,4, afetando todas as etnias⁽²⁰⁾.

A prevalência da DA vem crescendo nos últimos anos, e fatores ambientais parecem ter um papel importante neste crescimento⁽²¹⁾.

Um estudo com crianças escocesas demonstrou uma prevalência de 5,3% em 1964 e de 12% em 1986.⁽²³⁾ Alguns trabalhos de Williams e colaboradores^(24, 25) demonstram o fenômeno semelhante.

O aumento do número de casos não está bem compreendido; entretanto, parece haver uma influência de fatores ambientais determinando a expressão da doença.

Uma teoria, proposta inicialmente por Strachan é a Teoria da Higiene, onde doenças alérgicas poderiam ser prevenidas por uma “imunização” natural na infância, em ambientes de higienização não tão rigorosa, como o ambiente rural⁽²⁶⁾.

Dados recentes chegam a demonstrar até o papel positivo de infecções helmínticas na redução do aparecimento da dermatite atópica^(27,28).

As iniciativas do “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) vem levantando dados sobre a prevalência de DA em vários países, desde 1998; no Brasil, o estudo foi aplicado em 20 cidades brasileiras de todo território nacional, através de questionários, a 23.422 crianças entre 6-7 anos e 58.144 adolescentes de 13 a 14 anos; os

resultados demonstraram que, embora a prevalência da DA seja variável no Brasil, houve uma prevalência significativamente maior no norte e nordeste.

Entre os escolares, as prevalências médias foram: eczema, 11,5% (Nova Iguaçu, Natal e Aracaju); eczema flexural, 8,2% (Natal, Aracaju e Nova Iguaçu); e eczema grave, 5,0% (Natal e Aracaju).

Entre os adolescentes, as prevalências médias foram: eczema, 8,9% (Belém, Aracaju e Salvador); eczema flexural, 5,0% (Aracaju, Vitória da Conquista e Natal); e eczema grave, 4,4% (Bahia e Aracaju).

O estudo da associação entre a latitude dos centros e a prevalência de sintomas e de gravidade de DA mostrou significância estatística e negativa para eczema flexural, ou seja, quanto menor a latitude (maior a proximidade do Equador), maior a prevalência de respostas afirmativas a essas questões.

Com relação à temperatura média anual, houve associação significativa e positiva com a prevalência de eczema entre os adolescentes. Assim, quanto maior a temperatura média anual, maior foi a prevalência de diagnóstico médico de eczema⁽²⁹⁾.

A DA pode ser difícil de ser definida pela variabilidade de sua morfologia e distribuição, e sua natureza intermitente^(30,31).

Vários critérios diagnósticos vêm sendo propostos, pois não há nenhum marcador laboratorial para a doença.

Em 1980 Hanifin e Rajka⁽³²⁾ propuseram critérios para o diagnóstico de DA, utilizando achados clínicos para estabelecer critérios maiores e

menores. Segundo este trabalho, o paciente deve ter ao menos três dos quatro critérios maiores e três dos critérios menores, para ser considerado um portador de dermatite atópica. Os sintomas maiores segundo estes autores podem variar de acordo com a faixa etária do paciente, obedecendo a um certo padrão.

O estabelecimento de diretrizes para o diagnóstico são importantes para identificar em populações os pacientes para estudos de investigação, ou mesmo na prática diária.

Os critérios diagnósticos de Hanifin e Rajka são eventualmente questionados por alguns autores, como Rudzki e colaboradores (1995)⁽³³⁾; estes apontam diferenças significativas na incidência de alguns dos critérios menores, de acordo com a população estudada, não chegando aos mesmos resultados de H&R; concluem que o fato mais importante na DA é o aparecimento precoce, antes dos 6 meses de vida.

Em 2000, Charman e Williams⁽³⁴⁾ publicaram um critério para diagnóstico de DA, tentando uma simplificação; entretanto os critérios de Hanifin e Rajka ainda permanecem como o conjunto de critérios mais adotados quando se trata de identificar casos de dermatite atópica.

Atualmente, a história dos pacientes e a escala clínica são as principais ferramentas para os médicos realizarem o diagnóstico e o acompanhamento de pacientes com DA; contudo, devido à variabilidade das avaliações médicas, pode haver um problema de reprodutibilidade das

informações, agravada pela multiplicidade de critérios que são propostos regularmente⁽³⁵⁾.

Na dermatite atópica, a xerose cutânea, terminologia para descrever a pele seca, é um achado muito freqüente e significativo; por ser a expressão clínica da anormalidade da barreira cutânea que estes pacientes apresentam, é parâmetro diagnóstico e de acompanhamento.

O estudo de Bohme e colaboradores⁽³⁶⁾, realizado com 221 crianças atópicas, demonstra claramente a importância deste critério menor, observado em sua casuística em 100% dos pacientes

Na fisiopatologia da DA, o defeito da barreira cutânea está associada com a redução dos níveis de ceramida e da produção de profilagrina, com maior perda de água transepidermica (TEWL) e maior predisposição a agressões, que são gatilhos para a inflamação⁽³⁷⁾.

Com o objetivo de obter medidas objetivas e reprodutíveis das condições da barreira cutânea, avaliações instrumentais de parâmetros morfológicos vêm sendo investigadas. Técnicas não invasivas foram desenvolvidas e validadas para alguns parâmetros específicos⁽³⁸⁾.

Dois métodos utilizando avaliação instrumental podem ser utilizados para a avaliação da barreira cutânea na dermatite atópica:

1. A medida do conteúdo hídrico da camada córnea (corneometria)
2. A medida da perda de água transepidermica (TEWL)

A medida do conteúdo hídrico da camada córnea pode ser obtida por medidas elétricas da superfície cutânea, pelo seguinte mecanismo: a água

possui uma maior constante dielétrica do que a pele, e um aumento do conteúdo hídrico irão aumentar os valores de capacitância, ou seja, a capacidade de guardar um gradiente de carga elétrica; o aparelho que permite esta medida baseia-se nas mudanças destas constantes dielétricas, que variam por conseguinte a capacitância.

Esta medida detecta mudanças leves, não perceptíveis clinicamente, exibindo reprodutibilidade nas medidas tomadas em condições padronizadas.

A medida da perda de água transepidérmica baseia-se na difusão passiva de água através do estrato córneo, cujo gradiente é captado pela sonda aberta do equipamento.

Em ambas as situações, a fidelidade das medidas e sua reprodutibilidade dependerão fundamentalmente de um ambiente padronizado em sua temperatura e umidade, eliminando variáveis como sudorese ou produtos aplicados previamente à medida.

Os equipamentos que se destinam a realizar essas medidas devem ser adequadamente validados. Os equipamentos *Corneometer® CM 825* (para a medida de hidratação da camada córnea) e o *Tewameter TM 300* (para a medida da perda de água transepidérmica), ambos do fabricante Courage + Khazaka electronic GmbH (Alemanha) (Figuras 2, 3, 4 e 5), são amplamente utilizados ^(39,40,41,42,43).

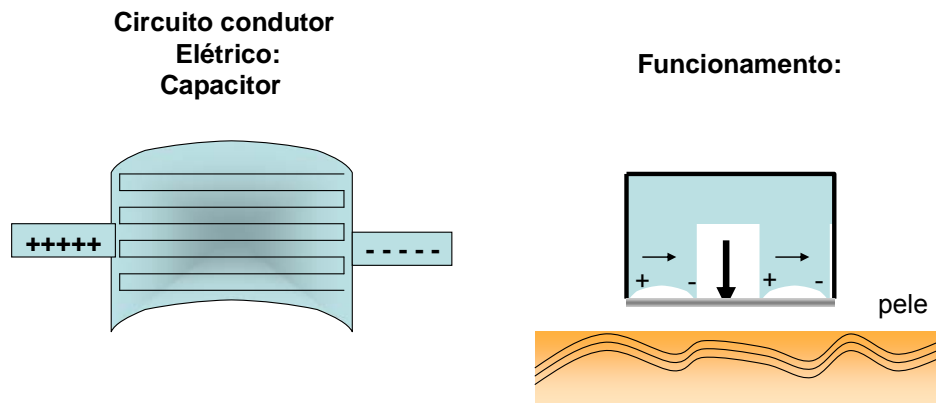


Figura 2 – Representação do princípio do funcionamento do Corneometer®

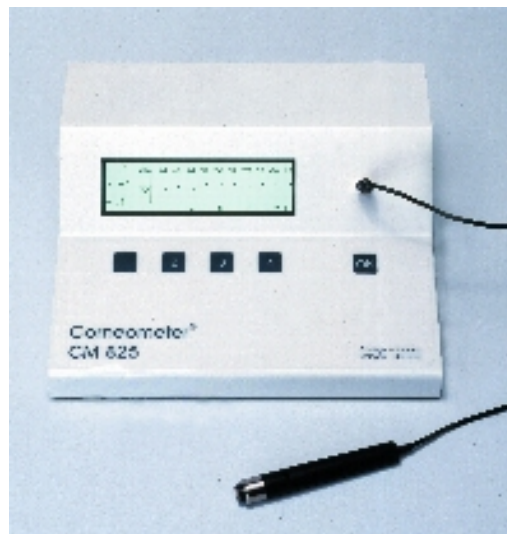


Figura 3 - Corneometer ®

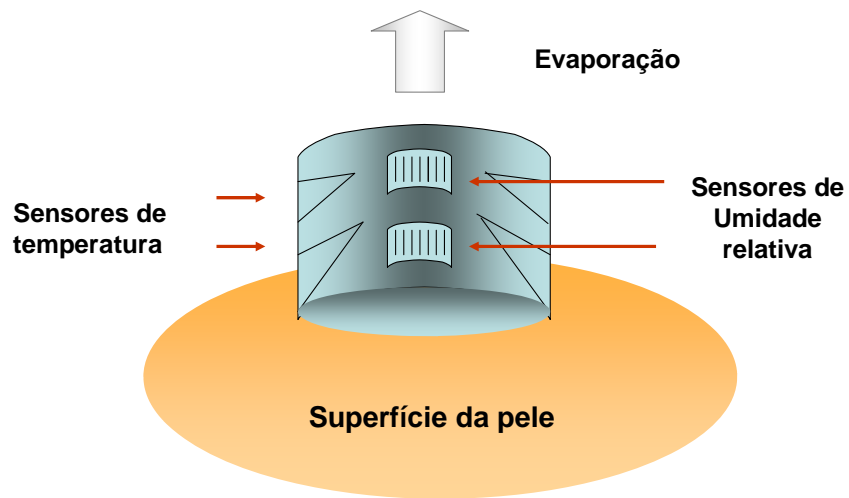


Figura 4 - Representação esquemática da sonda do Tewameter ®



Figura 5 - Equipamento Tewameter ®

Seidenari e Giusti demonstraram redução dos valores de capacitância na pele atópica comparada à pele não atópica, assim como uma perda de água transepidermica significativamente maior na pele nestes doentes, em comparação com uma pele normal. Também observaram que a presença de

atopia respiratória não levava a alterações significativas destas medidas^(44,45,46).

Não há dados na literatura médica de investigação sobre uma possível correlação destes parâmetros biofísicos e gravidade do quadro clínico de dermatite atópica em nosso meio; tampouco há uma pesquisa do comportamento destas medidas de acordo com grupo etário, sexo ou etnia na dermatite atópica, ou ainda correlação com níveis séricos de IgE.

2 Objetivos

O objetivo do presente estudo foi avaliar a correlação dos parâmetros biofísicos não invasivos da barreira cutânea com sinais e sintomas na dermatite atópica, verificando a correlação das medidas de conteúdo de água na camada córnea e perda de água transepidérmica com:

1. a presença ou ausência da dermatite atópica;
2. a gravidade clínica da dermatite atópica;
3. a presença e intensidade do prurido;
4. a presença de outras doenças atópicas;
5. os níveis de IgE sérica.

3 Revisão da Literatura

3.1 BARREIRA CUTÂNEA

O conceito de que a barreira cutânea seria uma mera “capa” para separação do meio ambiente do meio interno sofreu mudanças radicais nos últimos 50 anos. Até a década de 60, considerava-se que a barreira cutânea estava de fato na porção superior da camada granulosa, e não formada pelo estrato córneo. Os primeiros trabalhos que modificaram este pensamento foram os de Christopher e Kligman⁽⁴⁷⁾, analisando o estrato córneo de forma isolada e demonstrando sua resistência; paralelamente, os trabalhos de Blank⁽⁴⁸⁾ e Scheuplein e Blank⁽⁴⁹⁾ demonstraram as particularidades da permeabilidade do estrato córneo (EC), cuja penetração é determinada por características químicas da molécula e espessura do estrato córneo, além do seu grau de umidade, conforme detalhado no trabalho de Sato e colaboradores (2002)⁽⁵⁰⁾.

Neste mesmo período, Odland descreveu as organelas que levam seu nome, também chamados corpos lamelares, cuja estrutura contém uma mistura de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres e que tem papel formador do componente lipídico da barreira cutânea (por exocitose) e de manutenção da estabilidade da camada córnea⁽⁵¹⁾.

Em 1975, Michaels e colaboradores⁽⁵²⁾ propuseram um modelo esquemático para explicar o estrato córneo do ponto de vista da permeabilidade, chamado “brick & mortar”, onde os tijolos são os corneócitos, e o cimento, os lipídeos. Este modelo foi revisado e confirmado por Jonhson e colaboradores em 1997⁽⁵³⁾ sendo aceito até hoje como o mais adequado para para a compreensão do arranjo celular e dos trajetos tortuosos para a permeabilidade cutânea (Figura 06).

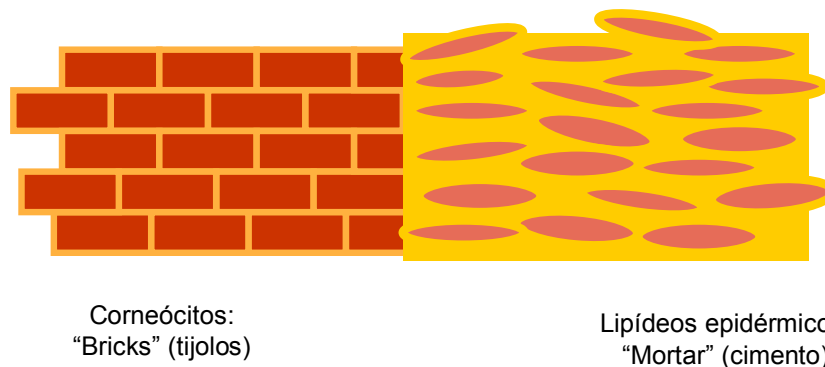


Figura 6 – Padrão “brick and mortar” do estrato córneo (barreira cutânea)

Fonte: Michaels et al., 1975⁽⁵²⁾

O estrato córneo é uma estrutura metabolicamente ativa e também exerce funções adaptativas, com grande interação com as camadas epidérmicas subjacentes^(54,55).

Fisiologicamente, a formação do estrato córneo se dá por uma seqüência de eventos:

1. a membrana celular do queratinócito da camada granulosa torna-se mais permeável a íons, especialmente o cálcio, que ativando as peptidases, converte a pro-filagrina em filagrina: a filagrina é uma IFAP (intemediate filament-associated protein) uma proteína contida nos grânulos de querato-hialina, ativando as enzimas trigliceridase, agregando os filamentos de queratina em macrofibrilas; depois, esta proteína é degradada em aminoácidos livres que mais tarde serão utilizados na constituição do NMF (natural moisturizing factor) ou convertidos em ácido urocânico ou ácido pirrolidônico carboxílico (PCA) ⁽⁵⁶⁾.

A filagrina é responsável por agregar a queratina e outras proteínas nas camadas mais superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo; o processo de conversão da profilagrina em filagrina mantém a integridade da epiderme (Figura 07).

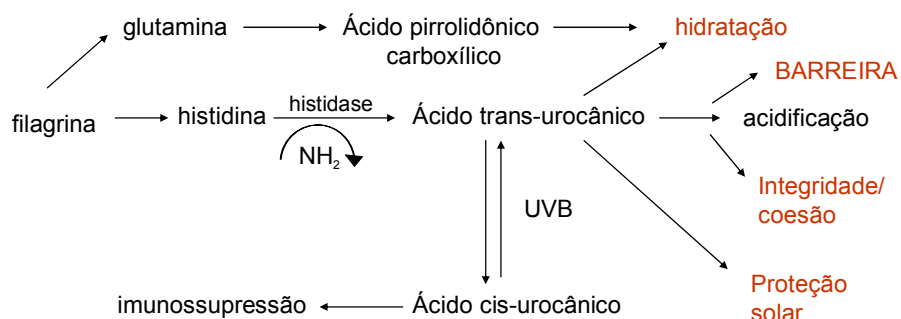


Figura 7 - Mecanismos defensivos do estrato córneo e influência dos produtos da filagrina

Adaptado de Elias e Feingold, 2006, p.7⁽⁵⁷⁾.

2. com a degeneração do núcleo celular, as células se tornam achatadas e as moléculas de queratina se alinham em paralelo, criando um envelope corneificado, conectada com os lipídeos extracelulares. A força de coesão desta camada depende da formação de ligações covalentes de lisiane glutamina, onde proteínas precursoras são incorporadas à queratina: involucrina, SPRR (pequenos peptídeos ricos em prolina ou “small proline-rich peptides”), cornifina, loricrina, queratolinina e proteínas desmossômicas como a envoplaquina e periplaquina ⁽⁵⁸⁾.
3. Os corpos lamelares, provindos da camada granulosa, também contribuem para formação da matriz lipídica onde estão os corneócitos ^(59,60) (Figura 08).

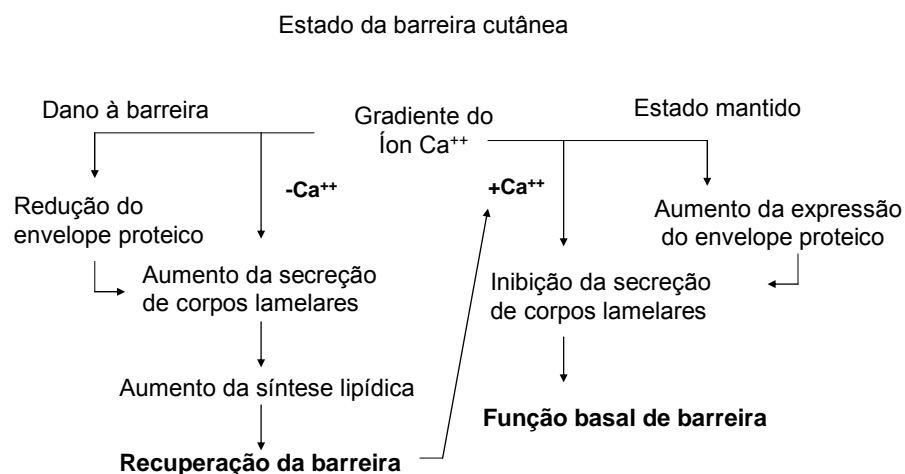


Figura 8 - Influência do estado da barreira na regulação da diferenciação epidérmica e secreção de corpos lamelares

Adaptado de Elias e Feingold, 2006, p.353⁽⁵⁷⁾.

Os trabalhos de Elias e colaboradores ^(54,61,62,63) demonstraram que qualquer perturbação da barreira cutânea desencadeia uma resposta de reparação com duração de dias ou horas, conforme a intensidade do estímulo. Há inicialmente a secreção de um pool de corpos lamelares pré formados, seguido de um aumento da síntese de colesterol e ácidos graxos livres e ceramidas; paralelamente, há um aumento de enzimas e aumento dos níveis de RNAm para estas mesmas enzimas, com ativação primária por fosforilação da HMGCoA redutase e das “*sterol regulatory element binding proteins*” (SREBPs) como reguladoras da síntese do colesterol e ácidos graxos epidérmicos. Há também o aumento da síntese de DNA epidérmico.

Do ponto de vista imunológico, há a liberação de “pools” de IL1alfa e aumento da síntese de proteínas formadoras de citocinas, com a geração de moléculas de adesão intracelular (ICAM), aumento da TNF α e da GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), com conseqüente ativação das células de Langerhans. Estes fenômenos desencadeiam uma resposta inflamatória, ativação de melanócitos, angiogênese e fibroplasia, cuja intensidade dependerá basicamente da intensidade da agressão. (Figura 9)

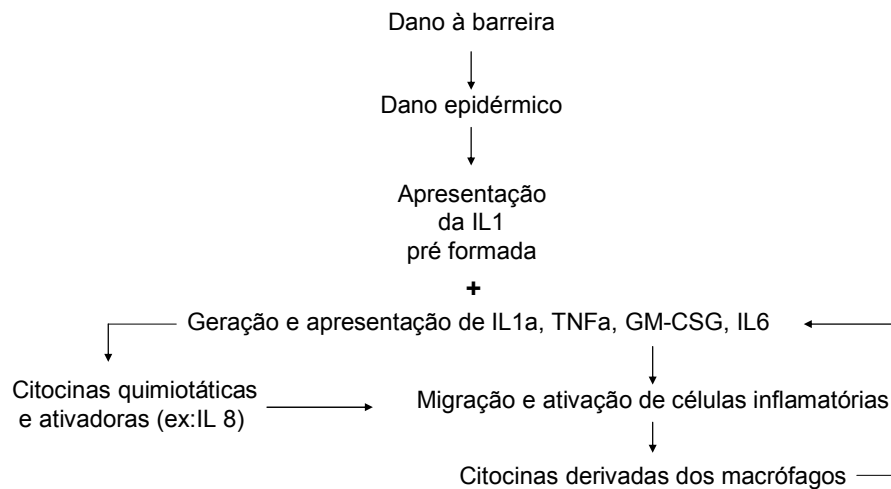


Figura 9 - Agressão à barreira e desencadeamento da resposta inflamatória

Adaptado de: Elias e colaboradores, 1999⁽⁶⁴⁾

3.2 BARREIRA CUTÂNEA E DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica é uma dermatite eczematosa crônica, caracterizada por um padrão de reação Th2 e Th1 contra alérgenos ambientais.

Já é aceito que há também um defeito na função da barreira epidérmica^(65,66).

As alterações da função barreira do estrato córneo estão presentes não somente na pele lesada, mas também na pele aparentemente não comprometida, durante a atividade da dermatite.

Di Nardo e colaboradores⁽⁶⁷⁾ demonstraram uma redução significativa dos níveis de ceramidas 1 e 3 no estrato córneo; complementarmente, o estudo de Pilgram e colaboradores⁽⁶⁸⁾ mostraram um desequilíbrio estrutural da matriz lipídica extracelular; Murata e colaboradores⁽⁶⁹⁾ descreveram o aumento dos níveis da enzima glicosilceramida/esfingomielina deacilase como mecanismo da redução de ceramidas, ocorrendo na pele atópica lesada ou não lesada. Mais tarde, Fartash e Diepgen (1992)⁽⁷⁰⁾ e Fartash (1997)⁽⁷¹⁾ demonstraram uma alteração na extrusão de corpos lamelares na pele seca do atópico.

Em contrapartida, a organização e maturação dos corneócitos está normal na pele seca do atópico^(71,72).

Pastore e colaboradores postularam, em 2000⁽⁷³⁾, que os queratinócitos são capazes de regular a resposta imune na DA, ativando, através do aumento da expressão de GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) as células dendríticas epidérmicas e dérmicas.

As alterações metabólicas da esfingomielina, que levam a uma redução das ceramidas (em particular a ceramida 1) também influenciam decisivamente para o prejuízo da função barreira, conforme demonstrado pelo trabalho de Hara e colaboradores, em 2000⁽⁷⁴⁾.

Uma revisão recente de Simpson e Hanifin (2005)⁽⁷⁵⁾ destacou o crescente interesse sobre o impacto da barreira cutânea na evolução da DA, com as crescentes evidências de suas anormalidades.

Quadro 1 - Estudos sobre anormalidades da barreira cutânea e dermatite atópica

Autores	Metodologia	Conclusão
Di Nardo et al. 1998 ⁽⁶⁷⁾	Cromatografia de fina camada em biópsias de camada córnea em cola de cianoacrilato	Redução significativa das ceramidas 1 e 3 no estrato córneo
Pilgram et al. 2001 ⁽⁶⁸⁾	Amostras de biópsia cutânea por microscopia eletrônica	Alterações da organização lipídica intercelular
Murata et al. 1996 ⁽⁶⁹⁾	Estrato córneo de amostras de biópsias de doentes com DA, avaliado por cromatografia líquida	Redução do nível de ceramidas na pele atópica lesada ou não pelo aumento da expressão da esfingomielina acilase
Fartasch 1997 ⁽⁷¹⁾	Estudo comparativo de biópsias de doentes atópicos, psoriáticos com ictiose lamelar com fixação por Rutênio tetróxido	alteração na extrusão de corpos lamelares na pele atópica com xerose.
Pastore et al. 2000 ⁽⁷³⁾	Cultura de queratinócitos sob análise de um <i>reporter gene</i> (chloramphenicol acetyl transferase)	Regulação pelos queratinócitos da resposta imune na DA, com maior atividade das células dendríticas epidérmicas e dérmicas
Hara et al. 2000 ⁽⁷⁴⁾	Medidas enzimáticas do estrato córneo de doentes com dermatite atópica comparados a doentes com dermatite de contato	Maior expressão da esfingomielina deacilase é responsável pela deficiência de ceramida na barreira cutânea do atópico
Choi e Maibach. 2005 ⁽⁷⁶⁾	Medidas enzimáticas no estrato córneo de doentes atópicos	Atividades da ceramidase, esfingomielina deacilase, and glucosilceramida deacilase aumentadas nos doentes com dermatite atópica

Um único estudo mais recente, de Farwanah e colaboradores, 2005⁽⁷⁷⁾, em doentes com psoríase e dermatite atópica comparados a indivíduos normais, não encontrou deficiências significativas na quantidade de ceramidas entre os grupos; portanto, os mesmos autores consideram que o parâmetro ceramida não pode ser considerado como critério de diagnóstico.

Os resultados de outro estudo do mesmo ano, de Lebwohl e Herrmann ⁽⁷⁸⁾ já contrariam estes achados, pois mesmo a pele sem lesão evidente, mas com xerose, possuem alterações relacionadas a redução de ceramidas.

3.3 PARÂMETROS BIOFÍSICOS PARA AVALIAÇÃO DA DERMATITE ATÓPICA: NOÇÕES DE BIOENGENHARIA

3.3.1 AVALIAÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA POR PARÂMETROS BIOFÍSICOS

O exame clínico é uma ferramenta fundamental ao dermatologista na identificação da dermatite atópica. Entretanto, o componente subjetivo pode interferir em avaliações para fins de pesquisa.

Há ainda alterações cutâneas sub-clínicas, sutis à inspeção onde já existe um prejuízo ou dano de barreira, imperceptível ao exame clínico de rotina ⁽⁷⁹⁾.

Na década de 60, estudos laboratoriais sobre a fisiologia cutânea analisam algumas propriedades mecânicas da estrutura da pele, particularmente por um grupo alemão, sendo uma das primeiras publicações o trabalho de Ridge e Wright, de 1966⁽⁸⁰⁾.

A aplicabilidade destas tecnologias para medidas de características cutâneas, como quantidade de água, microcirculação, pigmentação, elasticidade, surgiu com a criação de equipamentos padronizados, que possibilitaram a criação de métodos e obtenção de medidas reprodutíveis.

Estas metodologias, chamadas genericamente de técnicas de bioengenharia cutânea, mostraram-se úteis na avaliação de doenças cutâneas, assim como forneceram elementos para avaliação de tratamentos destas mesmas doenças ^(81,82,83,84).

Na década de 80, o estudo de parâmetros biofísicos, pelos grupos de Berardesca (Europa) e Maibach (EUA) favoreceram o desenvolvimento de equipamentos de bioengenharia para medir alguns parâmetros cutâneos.

Estes equipamentos possibilitaram o desenvolvimento de métodos, que têm como características:

1. não serem invasivos
2. oferecem medidas objetivas com quantificação de fenômenos
3. padronização de locais, técnicas e condições ambientais;

4. avaliações sem interferência em tratamentos ou no curso espontâneo das condições do paciente.⁽⁸⁵⁾

É fundamental a padronização das condições ambientais para a coleta de medidas, para que haja uma reprodutibilidade ⁽⁸⁶⁾.

Condições de coleta das medidas:

Temperatura: $T = 20 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Umidade Relativa: UR = 40% a 60%

3.3.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA BARREIRA CUTÂNEA *IN VIVO*: PERDA DE ÁGUA TRANSEPIDÉRMICA

A perda de água transepidérmica (TEWL: *transepidermal water loss*) expressa medidas de difusão de água através da pele, sendo um parâmetro importante da integridade da barreira cutânea.

O método descrito por Nilsson (1997)⁽⁸⁷⁾, utilizando uma câmara aberta com dois sensores em diferentes níveis, obtém o grau de evaporação a partir do gradiente obtido destas medidas. A partir de uma padronização ambiental (umidade e temperatura) assim como do próprio paciente (em repouso para aclimatação em média 15 minutos antes da medida, para reduzir efeitos de sudorese e vasodilatação por atividade física) as medidas podem ser obtidas com reprodutibilidade.

Para obtenção destas medidas foram desenvolvidos equipamentos a partir deste princípio.

Em 1995, Barel e Clarys⁽⁸⁸⁾ estudaram equipamentos para cálculo de perda de água transepidérmica (Evaporimeter® e Tewamater®) tendo como método de mensuração o gradiente de evaporação; coletaram medidas de pele normal e com irritação induzida por stripping, em condições laboratoriais padronizadas. Obtiveram desta validação uma boa correlação e reprodutibilidade dos resultados.

A perda de água transepidérmica (TEWL) possui níveis normais de acordo com a área corpórea; no tronco, por exemplo, há perda espontânea de água através da camada córnea da ordem de 3-6g/h/m²; na face, os valores variam entre 1 e 15 g/h/m². Estas variações são devidas à espessura do estrato córneo, além da microvasculatura dérmica.

Após um dano ao estrato córneo, esta perda pode alcançar até 70g/h/m²; esta medida tem se mostrado um meio conveniente de medir a extensão da disfunção de barreira, e fornece um elemento importante no conjunto de informações para sua avaliação.

O Tewameter® utilizado é do modelo TM 300, da Courage & Khazaka, cujas medidas são consideradas fidedignas e reprodutíveis, desde que realizadas em ambiente adequado por pessoal treinado. Segundo Miteva e colaboradores (2006)⁽⁸⁹⁾, que avaliaram em condições padronizadas os métodos de aferição e calibração disponíveis, concluíram

que este equipamento pode realizar medidas confiáveis e com reprodutibilidade em condições experimentais padrão.

Mesmo em fases de melhora, o paciente atópico mostra ressecamento ou aspereza da pele com aumento do TEWL. Este aumento está presente tanto na pele com lesão como na pele não envolvida de pacientes atópicos, conforme demonstraram os trabalhos de Seidenari e Giusti (1995)⁽⁴⁴⁾ em 66 crianças atópicas e 21 crianças saudáveis (sem atopia ou xerose).

Quadro 2 - TEWL medida em crianças atópicas ativas e não atópicas

Atópicos ativos: pele eczematizada	30,48 ± 19,64*
Atópicos ativos: pele não eczematizada	8,01 ± 4,38*
Não atópicos (controle)	5,52 ± 3,10

Adaptado de Seidenari e Giusti, 1995⁽⁴⁴⁾

As médias obtidas em cada grupo eram significativamente maiores para os pacientes atópicos, quando comparados ao controle. ($p < 0,05$)

Outro estudo dos mesmos autores (Giusti e Seidenari, 1998)⁽⁹⁰⁾ em crianças mostra que mesmo sem lesões ativas, a criança atópica tem um aumento significativo de TEWL; 200 crianças atópicas participaram deste estudo, além de 45 crianças não atópicas como grupo controle.

Quadro 3 - TEWL medida em crianças atópicas ativas, não ativas e não atópicas

Pele não eczematizada de atópicos em atividade	9,02 ± 5,32
Pele não eczematizada de atópicos sem atividade	7,56 ± 4,54
Não atópicos (controle)	5,38 ± 2,96

Adaptado de Giusti e Seidenari, 1998 ⁽⁹⁰⁾

Da mesma forma, as médias obtidas em cada grupo eram significativamente maiores para os pacientes atópicos, quando comparados ao controle ($p < 0,05$).

Com estes achados, os autores concluíram que a medida de TEWL é um marcador funcional da dermatite atópica, e que pode variar de acordo com a presença de lesões, mesmo na pele não acometida.

A TEWL tende a se normalizar na pele não lesada de indivíduos atópicos que estão em remissão da dermatite atópica; as medidas de perda de água, assim como de hidratação (capacitância) tendem a variar de acordo com o curso da doença, o que sugere uma recuperação da barreira, ou que estas alterações são reversíveis. Um estudo em indivíduos adultos sem sinais clínicos de DA mostram medidas normais de TEWL no antebraço, segundo Loffler e Effendy (1999)⁽⁹¹⁾.

Da mesma forma, doentes com mais de dois anos sem lesões tiveram valores de TEWL em antebraço semelhantes aos de indivíduos não atópicos, em medidas estudadas por Agner (1991)⁽⁹²⁾.

Conti e colaboradores (1996)⁽⁹³⁾ estudaram na mesma época uma possível correlação dos parâmetros biofísicos com a presença de outras atopias, mas não encontraram nenhuma alteração das medidas relacionadas a alterações respiratórias.

3.3.3 AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO DE ÁGUA NA CAMADA CÓRNEA: CAPACITÂNCIA

A quantidade de água na camada córnea pode influenciar na função barreira da pele; a maior hidratação aumenta a absorção percutânea.

A quantidade de água retida no estrato córneo depende da capacidade de retenção de água, que mantém a pele macia e flexível, mesmo em condições ambientais mais secas; esta água também favorece reações enzimáticas para maturação e descamação dos corneócitos.

A redução da água leva a fissuras no estrato córneo, o que permite uma maior permeação de substâncias de maior peso molecular, incluindo alérgenos e microorganismos.

A hidratação da superfície cutânea pode ser medida por métodos elétricos; medidas da condutância, descritas por Watanabe, Tagami e colaboradores ⁽⁹⁴⁾ medem apenas a superfície, enquanto as medidas de capacitância obtém medidas um pouco mais profundas. Resultados semelhantes decorrentes de estudos comparativos de metodologias também

foram obtidos por Agner e Serup (1998)⁽⁹⁵⁾ e por Fluhr e colaboradores⁽⁹⁶⁾, em 1999.

Os valores de capacitância medidas pelo equipamento Corneometer[®] foram correlacionados com graus de pele seca percebidos clinicamente, em um estudo multicêntrico conduzido na Alemanha, com 349 pessoas em 6 localidades⁽⁹⁷⁾ conforme a quadro abaixo:

Quadro 4 - Definição do grau de xerose da superfície da pele com o corneometer[®]

Grau de xerose clinica	Medida em unidade corneométrica
Normal (sem xerose clinica)	>40
Seca	40-30
Muito seca	<30

Adaptado de Matta e colaboradores, 2000⁽⁹⁷⁾

Lóden e colaboradores⁽⁹⁸⁾ observaram valores de capacitância significativamente menores em pacientes com dermatite atópica, sobretudo naqueles com pele seca clinicamente e com valores de TEWL maiores.

Prosseguindo em seus estudos, a mesma autora⁽⁹⁹⁾ demonstrou uma correlação entre achados clínicos na pele dos pacientes com DA e intensidade do ressecamento, mensurável pela capacitância.

Da mesma forma que o TEWL, a capacitância também se modifica de acordo com a atividade da doença; para demonstrar este fato, Werner⁽¹⁰⁰⁾ avaliou 40 pacientes atópicos: 20 com pele clinicamente seca e 20 com pele clinicamente normal, onde encontrou uma média de medidas maior para a pele normal, com uma diferença significativa de valores ($p < 0,01$).

A utilização dos métodos biofísicos tem tido aplicações variadas na dermatite atópica: fornece elementos para medida da melhora da função barreira e conteúdo de água no EC após tratamentos com medicamentos ou hidratantes ^(101,102,103).

A correlação dos parâmetros biofísicos não invasivos da barreira cutânea com sinais e sintomas na dermatite atópica vem sendo estudada. Sugarman e colaboradores (2003)⁽¹⁰⁴⁾ desenvolveu um escala baseada em medidas provenientes da corneometria e do TEWL, somadas as notas clínicas da escala de SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) no sentido de mensurar a gravidade do quadro. Entretanto, estudos para investigação da correlação das medidas de conteúdo de água na camada córnea e perda de água transepidérmica com os parâmetros clínicos, epidemiológicos e bioquímicos são ainda escassos na literatura.

4 Material e Método

4.1 SELEÇÃO DOS DOENTES

Os 231 doentes de dermatite atópica deste trabalho foram avaliados no Ambulatório especializado de Dermatite Atópica do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, selecionados entre março de 2006 e março de 2007. Para todos os doentes, os objetivos da pesquisa foram esclarecidos e sua concordância foi obtida de forma voluntária, documentada através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1).

Para a elaboração de um grupo controle, foram avaliados sob os mesmos critérios clínicos, bioquímicos e biofísicos um grupo de 120 doentes de outras dermatoses que procuraram o serviço no mesmo período. Foram considerados não atópicos aqueles doentes que não preencheram minimamente os critérios clínicos de Hanifin e Rajka (quadro 5)⁽³²⁾.

Critérios de inclusão:

- Doentes com quadro clínico de dermatite atópica compatíveis com os critérios de Hanifin e Rajka, independentemente de idade ou sexo.
- Doentes sem lesão aparente na área de coleta de medida (face flexora do antebraço esquerdo).

Critérios de exclusão:

- Doentes com lesão ativa na área de coleta da medida;
- Doentes que haviam usado medicação ou qualquer tópico na área de coleta até 4 horas antes da avaliação.
- Doentes que haviam lavado a área de coleta até 4 horas antes da avaliação;
- Doentes incapazes de assinar ou entender o TCLE;
- Doentes incapazes de informar sobre sua doença.

Avaliação dos doentes:

Todos os doentes responderam a um questionário padronizado sobre sintomas e antecedentes pessoais e familiares e foram examinados clinicamente, de acordo com os critérios de Hanifin e Rajka (1980)⁽³²⁾ para comprovação do diagnóstico, segundo quadro a seguir:

Quadro 5 - Critérios maiores de diagnóstico de dermatite atópica, segundo Hanifin e Rajka

Prurido	
Morfologia e distribuição típicas	Adultos: Liquenificação ou linearidade flexural Crianças: Envolvimento facial ou de face extensora de membros
Dermatite crônica e recidivante	
Historia pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica, dermatite)	

Fonte: Hanifin e Rajka, 1980⁽¹⁰¹⁾.

Os critérios menores também foram pesquisados (Quadro 6) e ao menos três deles deveriam estar presentes para que o doente fosse considerado com dermatite atópica.

Quadro 6 - Critérios menores de diagnóstico de dermatite atópica, segundo Hanifin e Rajka

Xerose
Dermografismo branco (DB)
Início precoce
Ictiose
Hiperlinearidade palmar (HP)
Pitiríase Alba (PA)
Queratose pilar (QP)
Palidez centrofacial com escurecimento orbitário (PCO)
Infecções cutâneas
Pregas de Dennie-Morgan (PDM)
Dermatite inesp. mãos e pés (Polpite atópica)
Sudorese com prurido
Intolerância a tecidos
Piora com stress ambiental
Piora com stress emocional
Queilite

Para a avaliação da intensidade do quadro cutâneo, os doentes ou seus responsáveis responderam ao inquérito de acordo com os critérios de Rajka e Langeland (1989)⁽¹⁰⁵⁾, que permitiam classificar a dermatite em graus leve, moderado e intenso, de acordo com o quadro a seguir:

Quadro 7 - Gravidade da dermatite atópica, segundo Rajka e Langeland⁽¹⁰⁵⁾

Extensão	Nota
Menos de 9% da área corporal envolvida (para crianças e adultos)	1
Menos de 18% da área corporal envolvida (para lactentes)	
Entre 9 e 36% da área envolvida (para crianças e adultos)	2
Entre 18% e 54% da área corporal envolvida (para lactentes)	
Acima de 36% da área corporal envolvida (para crianças e adultos)	3
Acima de 54% da área corporal envolvida (para lactentes)	
Evolução	
Mais de 3 meses de remissão durante um ano	1
Menos de 3 meses de remissão durante um ano	2
Sem remissões, evolução continuada	3
Intensidade	
Prurido leve, excepcionalmente prejudicando o sono noturno	1
Prurido moderado, ocasionalmente prejudicando o sono noturno	2
Prurido intenso, freqüentemente	3

Soma das notas: extensão+ evolução + intensidade:

- 3-4: leve
- 4,5- 7,5: moderado
- 8-9: intenso

Para o cálculo da extensão, é recomendado pelos autores a utilização da “regra dos nove”, usada para cálculo de área de queimaduras, onde cada área representa um percentual de área corporal, conforme a figura a seguir:



Figura 10 - Esquema corporal com percentuais de área para cálculo

Todos os dados obtidos foram anotados em uma ficha clínica (ANEXO 2); no momento do exame, foi solicitada a medida da IgE sérica, que foi considerada apenas se coletada até 10 dias após o exame e coleta de medidas instrumentais; posteriormente também a medida de IgE foi anotada na ficha clínica.

No caso de doentes menores de 18 anos ou que não possuíam condições de responder ao questionário, a mãe ou responsável legal pelo doente respondeu às perguntas. Doentes que vinham acompanhados de responsáveis que não conheciam a evolução da doença não foram incluídos no estudo.

No ato da consulta médica, foi feita a aclimatação do doente em uma das salas de atendimento, que dispunha de um termohigrômetro (marca ICEL HT 208) para verificação das condições de umidade e temperatura; para padronização, a temperatura admitida para a mensuração foi de 20 a 24° C, enquanto a umidade deveria estar entre 40-45%; medidas coletadas fora destes parâmetros não foram incluídas no estudo.

Durante a aclimatação, a área flexora do antebraço esquerdo foi exposta para a coleta das medidas biofísicas de capacitância e perda de água transepidermica; doentes que haviam aplicado qualquer produto tópico ou lavado a região até 4 horas antes não puderam ser incluídos no estudo; da mesma forma, doentes com lesões ativas no local padronizado de coleta também não puderam ser incluídos.

Após a aclimatação, eram coletadas as medidas (figuras 11 e 12):

- Medida por Corneometria: 3 medidas obtidas de área íntegra, padronizada (terço médio do antebraço, face flexora) em equipamento corneometer MPA 580, ® Courage & Khazaka; (do fabricante Courage + Khazaka electronic GmbH (Alemanha))
- Perda de água transepidermica: 3 medidas obtidas de área íntegra, padronizada, (terço médio de antebraço, face flexora) em equipamento tewameter TM300 ® Courage & Khazaka, do fabricante Courage + Khazaka electronic GmbH (Alemanha)

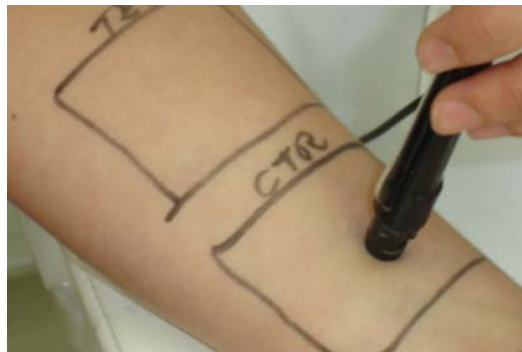


Figura 11 – Coleta da medida: Corneometria



Figura 12 - Coleta da medida: TEWL

As médias de cada medida foram lançadas como medida única e assim consideradas para efeito de tabulação e análise dos resultados. Medidas muito discrepantes das duas outras em cada tomada (*outliners*) foram desprezadas e repetidas.

Um grupo controle de indivíduos não atópicos (n=120) composto de doentes que procuraram o serviço de dermatologia, mas que não preencheram os critérios de Rajka e Langeland, foram avaliados nos

mesmos moldes para efeitos de comparação de dados com o grupo de doentes atópicos.

Posteriormente, os dados foram organizados para efeito de análise sob os seguintes parâmetros:

- Sexo
- Faixa etária:
 - Infantil - até 10 anos
 - Puberal - 11-17 anos
 - Adulto -18 anos ou mais

- Etnia:

Para estudar se há alguma influência étnica, os doentes foram agrupados de acordo com a classificação do CDC (Central of Disease Control) de 1997 ⁽¹⁰⁶⁾, baseada na origem geográfica e fenótipo; Em nosso meio, identifica-se 3 dos grupos raciais descritos nesta classificação: os brancos, aqui chamados **caucasóides**; os afro-americanos, aqui denominados **negróides** e os asiáticos, aqui também incluídos no grupo **asiático**.

5 Resultados

A análise dos dados foi realizada em 2 etapas:

- A. Comparação entre os dados dos parâmetros biofísicos obtidos no grupo atópico e não atópico, no que diz respeito a sexo, faixa etária e etnia;
- B. Grupo atópico: análise comparativa para investigar uma possível correlação entre parâmetros biofísicos, parâmetros clínicos estudados segundo score clínico de Rajka e Langeland e o parâmetro bioquímico: IgE sérica.

5.1 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE DOENTES ATÓPICOS ESTUDADA: DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

5.1.1 DISTRIBUIÇÃO: SEXO, FAIXA ETÁRIA E ETNIA

Dos 231 doentes atópicos avaliados, foram identificados os seguintes grupos, dentro dos critérios adotados de sexo, faixa etária e etnia:

Sexo:

- Feminino: 128 doentes
- Masculino: 103 doentes

Faixas etárias:

- 0-10 anos: 102 doentes
- 11-17 anos: 47 doentes
- 18 anos ou mais: 82 doentes

Etnias:

- Asiáticos: 52 doentes
- Caucasóides: 125 doentes
- Negróides: 54 doentes

A distribuição por sexo dos pacientes que participaram do estudo é homogênea, o número de mulheres (55,4%) é discretamente superior ao de homens (44,6%). A maioria dos pacientes é caucasóide (54,6%) e a proporção de negróides (22,9%) e asiáticos (22,5%) é praticamente igual.

Idade:

Quanto à idade, os pacientes foram divididos em três faixas etárias: crianças (0 a 10 anos) que representam a maioria dos pacientes (44,2%), adolescentes (10 a 18 anos) representados por 20,4% da amostra e adultos (maiores de 18 anos) que completam os 35,5% restantes.

5.1.2 PARÂMETROS INSTRUMENTAIS

Tabela 1 - Média das medidas dos parâmetros instrumentais nos grupos atópico e não atópico

Grupo atópico		Grupo não atópico (controle)	
n=231		n=120	
TEWL	Corneometria	TEWL	Corneometria
9,80*	42,40**	4,10*	61,20**

*p=0,030

**p=0,010

Houve diferença significativa entre as médias obtidas nos grupos para ambos os parâmetros entre os grupos atópico e não atópico.

5.1.3 SEXO, IDADE E ETNIA X MEDIDAS INSTRUMENTAIS

Sexo

De acordo com o sexo, a média das medidas corneométricas e de perda de água transepidérmica obtidas em cada grupo foram as seguintes.

Tabela 2 - Média das medidas instrumentais e do score de gravidade clínica entre os sexos

Medidas biofísicas	Masculino	Feminino
Corneometria (unidades)	42,82	42,71
TEWL	09,63	08,93
Gravidade do quadro clínico (Rajka e Langeland)	6,23	5,43

Não foram encontradas diferenças significativas entre os sexos para a gravidade do quadro clínico segundo os critérios de Rajka e Langeland (todos grupos são considerados como moderados de acordo com o critério) nem nos dados biofísicos obtidos (corneometria e TEWL).

Faixa etária

De acordo com a faixa etária, a média das medidas corneométricas e de perda de água transepidérmica obtidas em cada grupo foram as seguintes:

Tabela 3 - Média das medidas instrumentais e do score de gravidade clínica entre as faixas etárias

Medidas biofísicas	0-10 anos	11-17 anos	18 anos ou mais
Corneometria	44,44	41,62	41,13
TEWL	08,72	09,49	9,89
Gravidade clínica (Rajka e Langeland)	5,57	5,93	5,97

Todos os grupos manifestam na média um quadro moderado, de acordo com os critérios de Hajka e Langeland.

Etnia

De acordo com a etnia, a média das medidas corneométricas e de perda de água transepidérmica obtidas em cada grupo foram as seguintes:

Tabela 4 - Média das medidas instrumentais e do score de gravidade clínica entre as etnias

Medidas biofísicas	Asiáticos	Caucasóides	Negróides
Corneometria	44,72	42,44	41,22
TEWL	07,79	09,67	10,08

Avaliação estatística

Para verificar a relação entre as medidas de Corneometria e TEWL e as variáveis sexo, faixa etária e etnia foi aplicado o teste de análise de variância para comparar as médias das medidas.

Tabela 5 - Análise de variância entre as médias das medidas instrumentais para sexo, faixa etária e etnias

Medidas	Variáveis	Valor de p	Conclusão
Corneometria	Sexo	0,927	Não rejeita a hipótese
Corneometria	Etnia	0,202	Não rejeita a hipótese
Corneometria	Faixa etária	0,063	Não rejeita a hipótese
TEWL	Sexo	0,405	Não rejeita a hipótese
TEWL	Etnia	0,001	Rejeita a hipótese
TEWL	Faixa etária	0,116	Não rejeita a hipótese

Nível de Significância: 5%

** Hipótese: Não há diferença entre as médias.

Tabela 6 - Valor de p para a TEWL entre os grupos de etnias

Diferença	Valor de p	Conclusão*
Caucasóide e Asiático	0,001	Rejeita a hipótese
Caucasóide e Negróide	0,977	Não rejeita a hipótese
Asiático e Negróide	0,002	Rejeita a hipótese

Nível de Significância: 5%

** Hipótese: Não há diferença entre as médias.

Houve, portanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos étnicos asiático, caucasóide e negróide, com uma perda de água transepidérmica maior entre o grupo considerado negróide. Esta diferença não foi evidenciada no parâmetro biofísico de corneometria.

5.1.4 PRESENÇA DE SINAIS MENORES EM ATÓPICOS E NÃO ATÓPICOS

Alguns graus de xerose cutânea foram identificados em 94,6% dos doentes; para verificar se houve diferenças entre a proporção de doentes atópicos e não atópicos, foi realizado o teste de diferença entre duas proporções.

Além disso, nos casos onde as diferenças forem significativas e não existirem caselas com o valor zero, é apresentada a razão de chance e seus intervalos de confiança. Para verificar se essas diferenças são significativas foi realizado o teste de hipótese para diferença entre duas proporções.

Tabela 7 - Presença de xerose entre os grupos atópico e não atópico

Achado Clínico	% Atópico	LINF	LSUP	% Não atópico	LINF	LSUP
Xerose*	94,6%	90,3%	100,0%	20,7%	10,6%	30,7%

*p<0,0001

LINF= limite percentual inferior; LSUP= limite percentual superior.

Em relação aos demais sinais menores da dermatite atópica, para determinar a incidência dos achados clínicos em doentes atópicos e não atópicos foi calculado a proporção de doentes com cada um dos achados clínicos e seus respectivos intervalos de confiança.

Em seguida, para verificar se há diferenças entre a proporção de doentes atópicos e a proporção de doentes não atópicos que possuem determinado achado clínico, foram realizados testes para a diferença entre duas proporções.

Nesta amostra estudada, os resultados foram os seguintes:

Tabela 8 - Presença de sinais menores da DA entre os grupos atópico e não atópico

Achado Clínico	% Atópico	LINF	LSUP	% Não atópico	LINF	LSUP
Dermografismo branco (DB)	37,1%	25,1%	49,1%	1,1%	0,0%	3,7%
Ictiose	22,6%	12,2%	33,0%	1,1%	0,0%	3,7%
Hiperlinearidade palmar (HP)	22,6%	12,2%	33,0%	1,1%	0,0%	3,7%
Pitiríase Alba (PA)	51,6%	39,2%	64,1%	7,6%	0,0%	14,2%
Queratose pilar (QP)	45,2%	32,8%	57,5%	8,7%	1,7%	15,7%
Palidez centrofacial com escurecimento orbitário (PCO)	50,0%	37,6%	62,4%	0,0%	0,0%	0,0%
Pregas de Dennie-Morgan (PDM)	64,5%	52,6%	76,4%	6,5%	0,4%	12,7%
Sinal de Hertogue	1,6%	0,0%	4,7%	0,0%	0,0%	0,0%
Dermatite inesp. mãos e pés (Polpite atópica)	24,2%	13,5%	34,9%	2,2%	0,0%	5,8%
Eczema mamilar	1,6%	0,0%	4,7%	0,0%	0,0%	0,0%
Prega cervical anterior	9,7%	2,3%	17,0%	1,1%	0,0%	3,7%
Sudorese com prurido	17,7%	8,2%	27,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Início precoce	37,1%	25,1%	49,1%	1,1%	0,0%	3,7%
Infecções cutâneas	45,2%	32,8%	57,5%	8,7%	1,7%	15,7%
Antecedentes oftálmicos (caratata, conjuntivite)	4,8%	0,0%	10,2%	10,9%	3,1%	18,6%
Intolerância a alimentos	4,8%	0,0%	10,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Intolerância a lã/tecidos	21,0%	10,8%	31,1%	0,0%	0,0%	0,0%
Intolerância a produtos higiene pessoal	8,1%	1,3%	14,8%	1,1%	0,0%	3,7%
Pioraa poeira/mudanças ambientais (clima)	9,7%	2,3%	17,0%	1,1%	0,0%	3,7%
Piora com stress emocional	9,7%	2,3%	17,0%	1,1%	0,0%	3,7%
Acentuação folicular	4,8%	0,0%	10,2%	10,9%	3,1%	18,6%
Queillite	9,7%	2,3%	17,0%	1,1%	0,0%	3,7%

LINF= limite percentual inferior; LSUP= limite percentual superior

Para verificar se essas diferenças são significativas foi realizado o teste de hipótese para diferença entre duas proporções. Os resultados estão apresentados na tabela a seguir:

Tabela 9 - Valor de p para os sinais menores da DA entre os grupos atópico e não atópico

Achado Clínico	Valor de p
Xerose	<0,0001
Dermografismo branco (DB)	<0,0001
Início precoce	<0,0001
Ictiose	<0,0001
Hiperlinearidade palmar (HP)	<0,0001
Pitiríase Alba (PA)	<0,0001
Queratose pilar (QP)	<0,0001
Palidez centrofacial com escurecimento orbitário (PCO)	<0,0001
Infecções cutâneas	<0,0001
Pregas de Dennie-Morgan (PDM)	<0,0001
Dermatite inesp. mãos e pés (Polpite atópica)	<0,0001
Sudorese com prurido	<0,0001
Intolerância a tecidos	<0,0001
Piora com stress ambiental	0,028
Piora com stress emocional	0,028
Queilite	0,028
Intolerância a cosméticos	0,054
Antecedentes oftálmicos	0,076
Acentuação folicular	0,076
Intolerância a alimentos	0,076
Sinal de Hertogue	0,313
Eczema mamilar	0,313

Para os itens intolerância a cosméticos, doenças oftálmicas, acentuação folicular, intolerância ou piora com alimentos, sinal de Hertoghe e eczema mamilar, não há evidências suficientes para afirmar que existem diferenças entre a incidência desses achados no grupo atópico e no grupo não atópico.

5.2 GRUPO ATÓPICO: CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS BIOFÍSICOS SCORE CLÍNICO DE RAJKA E LANGELAND E IgE

5.2.1 GRAVIDADE DO QUADRO ATÓPICO X MEDIDAS INSTRUMENTAIS

De acordo como os critérios de avaliação de gravidade de Rajka e Langeland, os 231 doentes foram identificados como:

- Grau leve (até 4): 35 doentes (15,2%)
- Grau moderado (4,5 a 7,5): 100 doentes (43,3%)
- Grau intenso (8 a 9): 96 doentes (41,6%).

Foram avaliados todos doentes onde foi possível obter IgE para formar uma amostra homogênea com relação a presença de todas as medidas.

A amostra então ficou composta de 120 doentes, assim distribuídos:

- Grau leve (até 4): 35 doentes (28,9%)
- Grau moderado (4,5 a 7,5): 45 doentes (37,1%)
- Grau intenso (8 a 9): 41 doentes (33,8%)

Com relação a gravidade, a média das medidas corneométricas e de perda de água transepidérmica obtidas em cada grupo foram as seguintes:

Tabela 10 - Média das medidas instrumentais e graus clínicos da DA

Medidas biofísicas	Grau leve	Grau moderado	Grau intenso
Corneometria	49,8	37,32	29,71
TEWL	05,88	10,26	15,18

Avaliação estatística

Avaliou-se se houve diferenças entre as médias das medidas de corneometria, TEWL e IgE de acordo com a gravidade da dermatite atópica, através de *Boxplot*. Para avaliar a significância da diferença, foi realizada a análise de variância; para avaliar a diferença entre as médias para a gravidade (variável com mais de duas categorias), aplicou-se o teste de *Tukey* para verificar entre quais categorias houve essa diferença.

Abaixo temos os *Boxplots* do índice de corneometria de acordo com a gravidade da dermatite atópica (DA):

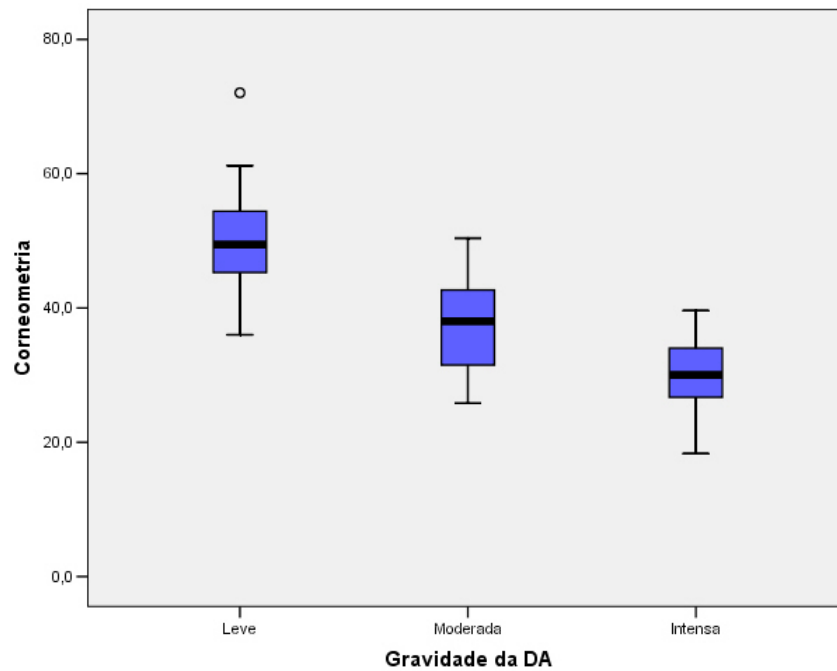


Gráfico 1 - Boxplot da média das medidas de corneometria e gravidade da DA

Nota-se no gráfico que os pacientes com gravidade do quadro leve apresentam, em geral, índice de corneometria mais elevado que os pacientes com gravidade moderada e os pacientes com gravidade moderada apresentam índice de corneometria mais elevado que os pacientes com gravidade intensa.

Quanto ao TEWL, o comportamento das médias também exibiu uma variação de acordo com a gravidade da DA:

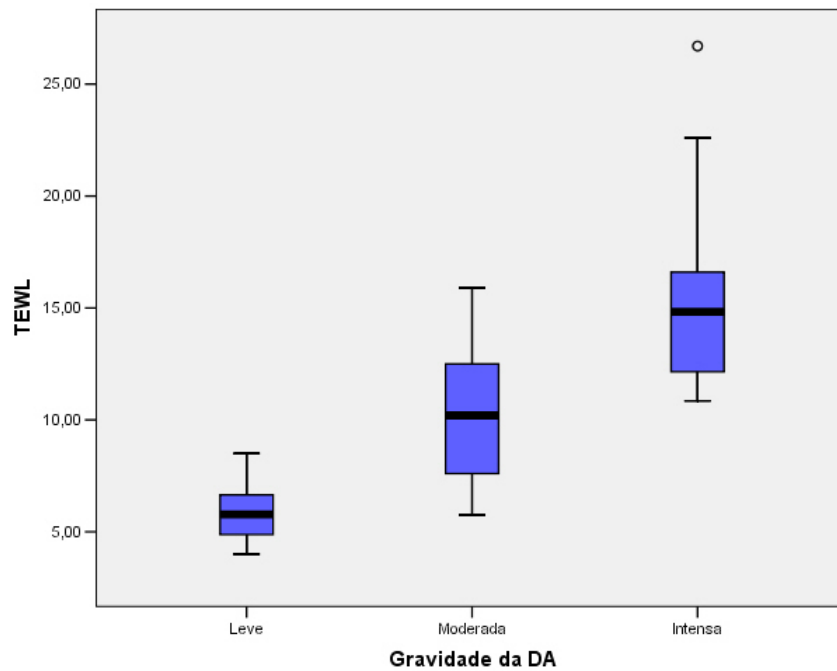


Gráfico 2 - Boxplot da correlação das médias das medidas biofísicas de perda de água transepidermica e graus clínicos de DA

Notamos nos gráficos que os pacientes com gravidade do quadro leve apresentam, em geral, índice de TEWL menor que os pacientes com gravidade moderada e os com gravidade moderada apresentam índice de TEWL menor que os pacientes com gravidade intensa.

Tabela 11 - Valor de p para as medidas instrumentais e os graus clínicos de DA

Variável Dependente	Diferença	Valor de p	Conclusão**
Corneometria	Leve e Moderado	<0,001	Rejeita a hipótese
Corneometria	Leve e Intenso	<0,001	Rejeita a hipótese
Corneometria	Moderado e Intenso	<0,001	Rejeita a hipótese
TEWL	Leve e Moderado	<0,001	Rejeita a hipótese
TEWL	Leve e Intenso	<0,001	Rejeita a hipótese
TEWL	Moderado e Intenso	<0,001	Rejeita a hipótese

Nível de Significância: 5%

** Hipótese: Não há diferença entre as médias.

Os gráficos de dispersão seguintes exibem o conjunto de dados e as linhas de tendência das médias em cada grau de DA estudado.

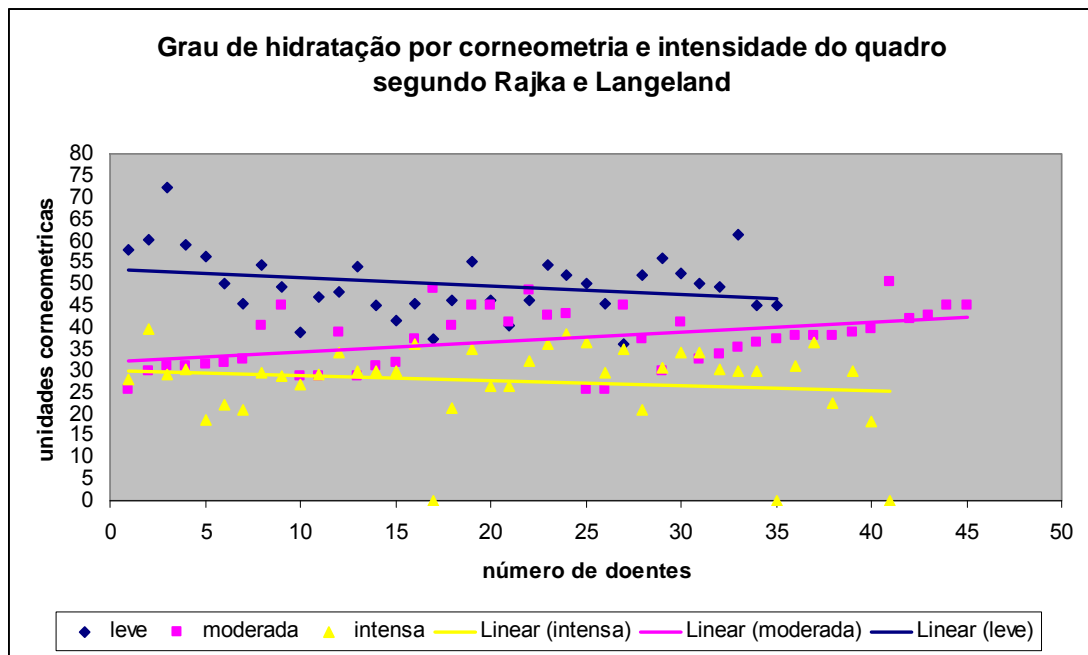


Gráfico 3 - Grau de hidratação e intensidade do quadro segundo Rajka e Langeland

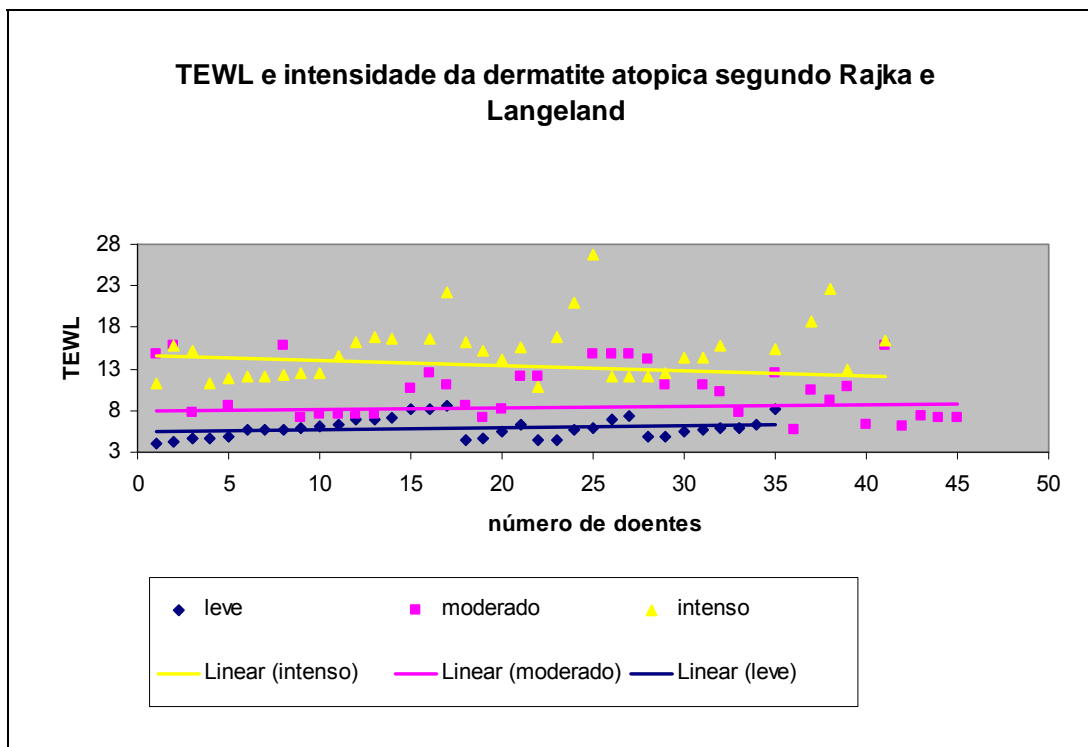


Gráfico 4 - Grau de TEWL e intensidade do quadro segundo Rajka e Langeland

Para o índice de corneometria e o TEWL há diferença entre os três grupos de dermatite atópica (leve, moderada e intensa), conforme ilustradas nas figuras 13,14 e 15:



Figura 13 - DA leve



Figura 14 - DA moderada



Figura 15 - DA intensa

5.2.2 NÍVEIS DE IGE SÉRICO X MEDIDAS INSTRUMENTAIS

No grupo estudado, 19,4% dos doentes tinham níveis de IgE sérica considerados normais, de acordo com a faixa etária (método nefelométrico). Dentre os doentes atópicos com IgE normal, foi investigada a prevalência de prurido, a escala de gravidade clínica de Rajka e Langeland e as medidas biofísicas de corneometria e IgE:

Tabela 12 - Níveis de IgE sérica e medidas instrumentais e graus clínicos de DA

	prurido	score de gravidade	Corneo*	TEWL**
IgE normal	34% leve	Leve 4,4	55,00	4,56
IgE aumentada	38% leve	Moderado 6,1	41,83	9,70

Nível de significância:5%

*p=0,002

**p=0,001

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de prurido entre os grupos; entretanto, a média de notas para a gravidade clínica foi considerada como leve para o grupo de IgE normal, e moderada para o grupo de IgE elevada, demonstrando uma correlação entre IgE e a intensidade do quadro segundo este critério.

Abaixo temos os *Boxplots* do índice de IgE de acordo com a gravidade da dermatite atópica (DA):

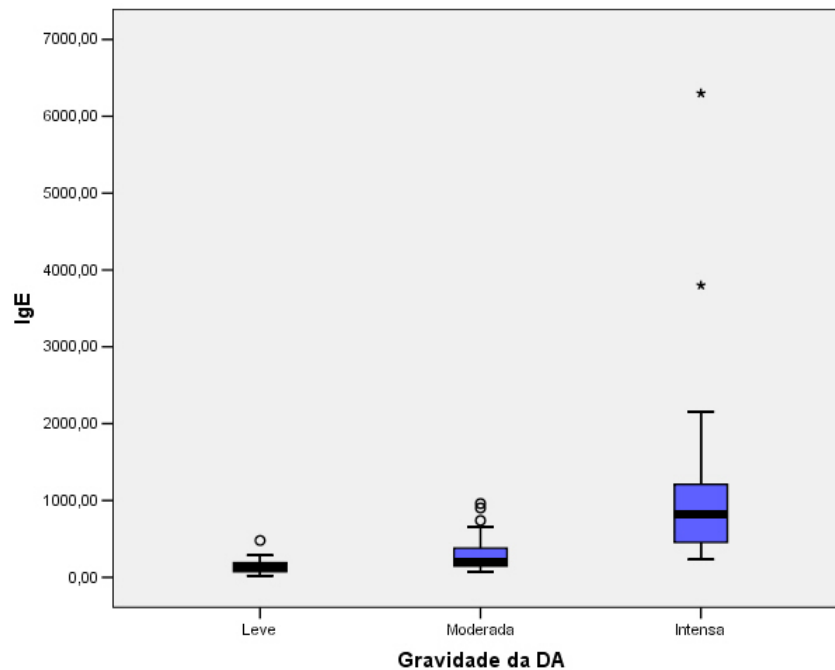


Gráfico 5 – Boxplot das médias das medidas de IgE e graus clínicos de DA.

Notamos no gráfico que os pacientes com gravidade do quadro leve apresentam, em geral, índice de IgE menor que os pacientes com gravidade moderada e os com gravidade moderada apresentam índice de IgE menor que os pacientes com gravidade intensa.

Tabela 13 - Valor de p para IgE e os graus clínicos de DA

	Intensidade	Valor de p	Conclusão
IgE	Leve e Moderado	0,578	Não rejeita a hipótese
IgE	Leve e Intenso	<0,001	Rejeita a hipótese **
IgE	Moderado e Intenso	<0,001	Rejeita a hipótese

** Hipótese: não há diferença entre as médias

A seguir, temos a tabela com os testes de análise de variância para comparar as médias das medidas de corneometria, TEWL e IgE de acordo com a gravidade da DA:

A avaliação da associação entre o índice corneometria, o TEWL e o IgE foi realizada através de coeficiente de correlação de *Pearson*.

Tabela 14 - Correlação entre as variáveis IgE, corneometria e TEWL pelo coeficiente de correlação de Pearson

Variável Dependente	Valor de p	Conclusão*
Corneometria	<0,001	Rejeita a hipótese**
TEWL	<0,001	Rejeita a hipótese
IgE	<0,001	Rejeita a hipótese

* Nível de Significância: 5%

** Hipótese: Não há diferença entre as médias

Verificamos que existe correlação significativa e negativa entre o índice de corneometria e o TEWL, ou seja, quanto maior o índice de corneometria menor é o TEWL. Para o índice de corneometria e o IgE a correlação também é significativa e negativa. Enquanto para o TEWL e o IgE a correlação é significativa e positiva, isto é, quanto maior o TEWL maior o IgE.

Existe correlação linear entre as três variáveis e a correlação entre o TEWL e o IgE é diretamente proporcional. Já a correlação entre a corneometria e as outras duas variáveis (TEWL e IgE) é inversamente proporcional.

Existe, na amostra estudada, dependência entre o índice de corneometria, o TEWL, o IgE e a gravidade da dermatite atópica.

5.2.3 INTENSIDADE DO PRURIDO X MEDIDAS INSTRUMENTAIS

O prurido foi classificado como leve, moderado ou intenso de acordo com a escala de Rajka e Langeland. Os dados obtidos em corneometria e TEWL foram comparados conforme a tabela abaixo.

Tabela 15 - - Intensidade do prurido e média das medidas instrumentais e graus clínicos de DA

Prurido	Escala de Rajka & Langeland	Média da corneometria*	Média da TEWL**
Leve	5,60	55,42	6,36
Moderado	6,25	41,45	10,25
Intenso	7,80	29,20	15,99

*p<0,05

**p<0,01

Para avaliar a significância entre as médias obtidas de corneometria e TEWL entre os grupos, foi aplicado o Teste de Tukey, para TEWL, houve uma diferença significativa entre os grupos de prurido leve e intenso.

Abaixo temos a tabela com o teste de *Tukey* para as médias de TEWL pelos grupos do prurido.

Tabela 16 - - Intensidade de prurido e médias de TEWL: Teste de Tukey

Prurido: diferença entre grupos	Valor de p	Conclusão*
Leve e Moderado	0,003	Rejeita a hipótese
Leve e Intenso	0,001	Rejeita a hipótese
Moderado e Intenso	0,008	Rejeita a hipótese

* nível de significância 5%

O teste de Tukey mostrou que existe diferença estatisticamente significativa entre as médias de TEWL dos pacientes com prurido leve (média de 8,36) e intenso (média de 10,99).

Para corneometria, o Teste de Tukey para as médias pelos grupos de prurido resultou em diferença significativa entre os graus leve e intenso.

Tabela 17 - Intensidade de prurido e médias de corneometria: Teste de Tukey

Prurido: diferença entre grupos	Valor de p	Conclusão*
Leve e Moderado	0,400	Rejeita a hipótese**
Leve e Intenso	0,044	Rejeita a hipótese
Moderado e Intenso	0,600	Rejeita a hipótese

* nível de significância 5%

**hipótese: não há diferença entre as médias

Portanto, há diferença significativa entre o grupo de prurido leve (média de 55,42) e intenso (média de 29,20).

5.2.4 PRESENÇA DE OUTRAS DOENÇAS ATÓPICAS X MEDIDAS INSTRUMENTAIS

A referência da presença de outras doenças atópicas, que são a asma brônquica e a rinite, foram relatadas pela amostra estudada em 60,6% dos doentes, conforme a tabela abaixo.

Tabela 18 - Ocorrência de doenças atópicas, grau clínico de DA e medidas instrumentais

Ocorrência de doenças atópicas	Percentual de ocorrência na amostra	Escala de Rajka &Langeland	Média da corneometria	Média de TEWL
Asma	15,15%	6,15	39,80	11,45
Asma + rinite	26,4%	5,70	40,45	9,02
Rinite	19,04%	4,80	45,20	8,20
Sem atopia respiratória	39,4%	6,18	44,27	8,84

A ocorrência de uma ou duas doenças atópicas e as medidas de TEWL e corneometria foram comparadas, assim como as notas da escala de Rajka e Langeland; não houve diferença estatisticamente significativa para as medidas de da escala clínica e a ocorrência de uma ou duas doenças atópicas; houve, entretanto, diferença significativa para a medida de TEWL e corneometria para o grupo de doentes com asma brônquica.

Tabela 19 - Valor de p para as médias de corneometria e ocorrência de doenças atópicas

Diferença entre doenças atópicas	Valor de p	Conclusão*
Ausente e asma	0,024	Rejeita a hipótese **
Ausente e rinite	0,330	Não rejeita a hipótese
Ausente e asma+rinite	0,080	Não rejeita a hipótese
Rinite e asma	0,001	Rejeita a hipótese
Rinite e asma + rinite	0,330	Não rejeita a hipótese

* nível de significância 5%

**hipótese: não há diferença entre as médias

O teste de Tukey mostrou que existe diferença estatisticamente significativa entre as médias de corneometria dos pacientes com asma (média de 39,80) comparada ao grupo de rinite (média de 45,20) e sem doenças atópicas (média de 44,27). Na amostra estudada, houve uma medida de corneometria maior no grupo de atópicos sem asma. O grupo de doentes com associação das doenças também apresenta uma corneometria inferior, mas sem diferença estatística do grupo sem doenças ou apenas com rinite.

Abaixo temos a tabela com o teste de *Tukey* para as médias de TEWL pelos grupos das doenças atópicas.

Tabela 20 - Valor de p para as médias de TEWL e ocorrência de doenças atópicas: Teste de Tukey

Diferença entre doenças atópicas	Valor de p	Conclusão*
Ausente e Asma	0,015	Rejeita a hipótese **
Ausente e Rinite	0,607	Não rejeita a hipótese
Ausente e Asma + Rinite	0,976	Não rejeita a hipótese
Asma e Rinite	0,002	Rejeita a hipótese
Asma e Asma + Rinite	0,060	Não rejeita a hipótese
Rinite e Asma + Rinite	0,437	Não rejeita a hipótese

* nível de significância 5%

**hipótese: não há diferença entre as médias

O teste de Tukey mostrou que existe diferença estatisticamente significativa entre as médias de TEWL dos pacientes com asma (média de 11,45) e dos com rinite (média de 8,20) e sem outras doenças atópicas (média de 8,84). Na amostra estudada, houve uma medida de TEWL maior no grupo de atópicos com asma.

A existência de rinite, assim como da associação das doenças rinite e asma, não tem correlação com a intensidade clínica da dermatite, na amostra de doentes estudada; entretanto, a ocorrência de asma parece estar relacionada com medidas menores de corneometria, assim como maior perda de água transepidermica.

Com a finalidade de correlacionar a prevalência de sinais menores com os parâmetros biofísicos, foram comparadas as médias das medidas da corneometria e TEWL entre os doentes com a presença ou ausência daqueles sinais significativos no grupo atópico.

Na tabela abaixo, foi inicialmente pesquisada a prevalência de cada sinal em cada intensidade clínica de DA.

Tabela 21 - Percentuais de prevalência dos sinais menores de DA e grau clínico de DA

Parâmetro clínico	DA leve	DA moderada	DA intensa
Número de doentes	35	45	41
Xerose	82,85%	100%	92,68%
Dermografismo branco (DB)	2,85%	26,6%	34,14%
Início precoce	22,8%	31,11%	31,7%
Ictiose	40,0%	20,0%	9,75%
Hiperlinearidade palmar (HP)	20,0%	22,22%	31,7%
Pitiríase Alba (PA)	17,14%	22,22%	21,95%
Queratose pilar (QP)	17,14%	15,55%	12,19%
Palidez centrofacial com escurecimento orbitário (PCO)	17,14%	37,7%	26,82%
Infecções cutâneas	17,14%	31,11%	34,14%
Pregas de Dennie-Morgan (PDM)	31,42%	35,55%	29,62%
Dermatite inesp. mãos e pés (Polpite atópica)	14,28%	13,33%	19,51%
Sudorese com prurido	14,28%	22,22%	39,02%
Intolerância a tecidos	14,8%	44,44%	39,02%
Piora com stress ambiental	37,14%	48,8%	39,02%
Piora com stress emocional	28,57%	44,44%	58,53%
Queilite	8,57%	13,33%	29,62%

Abaixo temos a tabela com o teste de *Tukey* para as médias de cada sinal em relação a gravidade clínica da DA.

Tabela 22 - Valor de p para prevalência dos sinais menores de DA e grau clínico de DA: Teste de Tukey

Sinal menor	Valor de p *
Xerose: Leve e Moderada	0,005
Dermografismo branco: Leve e Intenso	0,001
Dermografismo branco: Leve e moderado	0,001
Ictiose: leve e moderada	0,002
Ictiose: leve e intensa	0,002
Ictiose: moderada e intensa	0,002
Palidez centro facial: leve e moderada	0,002
Infecções cutâneas: leve e intensa	0,002
Sudorese com prurido: leve e intensa	0,001
Intolerância a tecidos: leve e moderada	0,001
Intolerância a tecidos: leve e intensa	0,002
Piora com stress emocional: leve e moderada	0,004
Piora com stress emocional: leve e intensa	>0,001
Queilite: Leve e intensa	>0,001
Queilite: Moderada e intensa	0,02

* nível de significância 5%

A ocorrência da ictiose se mostrou inversamente proporcional à gravidade da DA. Observa-se que não existe correlação da ocorrência de um determinado sinal menor e a gravidade da DA.

Foi então determinada a corneometria nestas amostras para cada parâmetro.

Tabela 23 - Média das medidas de corneometria para cada grupo de DA, para cada sinal menor

Parâmetro clínico	DA leve	DA moderada	DA intensa
Xerose	48,05	38,00	39,60
Dermografismo branco (DB)	38,90	31,20	31,30
Início precoce	56,30	31,20	30,22
Ictiose	50,23	31,50	18,80
Hiperlinearidade palmar (HP)	45,50	31,80	22,10
Pitiríase Alba (PA)	54,50	32,50	21,13
Queratose pilar (QP)	49,40	40,40	29,60
Palidez centrofacial com escurecimento orbitário (PCO)	38,76	45,00	28,70
Infecções cutâneas	47,02	28,90	26,70
Pregas de Dennie-Morgan (PDM)	48,30	28,90	29,30
Dermatite inesp. mãos e pés (Polpite atópica)	54,00	38,90	34,00
Sudorese com prurido	45,00	28,90	30,00
Intolerância a tecidos	41,70	31,20	29,80
Piora com stress ambiental	45,25	32,00	29,80
Piora com stress emocional	37,20	37,30	36,00
Queilite	60,20	25,80	28,00

Tabela 24 - Valor de p para as medidas de corneometria e sinais menores:
Teste de Tukey

Sinal menor	Valor de p *
Xerose: Leve e Moderada	0,007
Início precoce: Leve e Intenso	0,001
Início precoce: Leve e moderado	0,001
Ictiose: leve e moderada	0,001
Ictiose: leve e intensa	>0,001
Ictiose: moderada e intensa	0,001
Pitiríase alba: leve e moderada	0,002
Pitiríase alba: leve e intensa	0,002
Queratose pilar: leve e intensa	0,002
Hiperlinearidade palmar: leve e moderada	0,003
Hiperlinearidade palmar: leve e intensa	0,001
Palidez centro facial: leve e moderada	0,002
Palidez centro facial: leve e intensa	0,002
Palidez centro facial: moderada e intensa	0,001
Infecções cutâneas: leve e intensa	0,002
Sudorese com prurido: leve e intensa	0,001
Pregas de Dennie Morgan: leve e moderada	0,001
Pregas de Dennie Morgan: leve e intensa	0,002
Piora com stress ambiental: leve e moderada	0,004
Piora com stress ambiental: leve e intensa	>0,001
Queilite: Leve e moderada	>0,001
Queilite: leve e intensa	>0,001

* nível de significância 5%

As medidas de corneometria demonstram uma redução correlacionada com a intensidade da DA para alguns itens, mas sem uma significância estatística entre todos os graus, com exceção da ictiose.

Se as medidas de corneometria não tiveram correlação, as medidas de TEWL se comportaram de maneira diferente:

Tabela 25 - Média das medidas de TEWL para cada grupo de DA, em cada sinal menor

Parâmetro clínico	DA leve	DA moderada	DA intensa
Xerose	4,52	7,20	15,20
Dermografismo branco (DB)	5,60	8,20	14,20
Início precoce	5,89	12,10	15,60
Ictiose	6,90	12,10	10,85
Hiperlinearidade palmar (HP)	7,30	12,9	16,90
Pitiríase Alba (PA)	5,60	14,1	21,00
Queratose pilar (QP)	5,63	14,70	26,70
Palidez centrofacial com escurecimento orbitário (PCO)	5,78	14,70	12,00
Infecções cutâneas	5,80	14,70	12,04
Pregas de Dennie-Morgan (PDM)	6,04	14,20	12,10
Dermatite inesp. mãos e pés (Polpite atópica)	6,40	11,10	12,60
Sudorese com prurido	4,45	17,7	14,42
Intolerância a tecidos	4,56	11,10	14,42
Piora com stress ambiental	5,40	10,20	15,90
Piora com stress emocional	6,32	7,74	11,25
Queilite	8,20	8,1	14,7

Tabela 26 - Valor de p para as medidas de TEWL e sinais menores: Teste de Tukey

Sinal menor	Valor de p *
Xerose: Leve e Moderada	0,005
Xerose: Leve e intensa	0,001
Xerose: Moderada e intensa	0,003
Dermografismo branco: Leve e Moderada	0,005
Dermografismo branco: Leve e intensa	0,001
Dermografismo branco: Moderada e intensa	0,003
Início precoce: Leve e Intenso	0,001
Início precoce: Leve e moderado	0,001
Ictiose: leve e moderada	0,001
Ictiose: leve e intensa	>0,001
Pitiríase alba: leve e moderada	0,002
Pitiríase alba: leve e intensa	>0,001
Pitiríase alba: moderada e intensa	0,003
Queratose pilar: leve e moderada	0,002
Queratose pilar: leve e intensa	>0,001
Queratose pilar: moderada e intensa	0,003
Hiperlinearidade palmar: leve e intensa	0,002
Palidez centro facial: leve e moderada	0,002
Palidez centro facial: leve e intensa	0,002
Infecções cutâneas: leve e intensa	0,002
Infecções cutâneas: leve e moderada	0,002
Sudorese com prurido: leve e intensa	0,001
Sudorese com prurido: leve e moderada	0,001
Pregas de Dennie Morgan: leve e moderada	0,001
Pregas de Dennie Morgan: leve e intensa	0,002
Piora com stress ambiental: leve e moderada	0,004
Piora com stress emocional: moderada e intensa	0,004
Piora com stress emocional: leve e intensa	0,001
Queilite: leve e intensa	0,003
Queilite: moderada e intensa	0,003

* nível de significância: 5%

Investigando-se uma possível correlação entre estes achados e as medidas de corneometria e TEWL, no grupo de atópicos, obteve-se diferenças significativas nos seguintes itens: xerose, dermatografismo branco, pitiríase alba, queratose pilar e piora com stress emocional.

6 Discussão

A dermatite atópica associa alterações da resposta imune celular Th2/Th1 com alterações estruturais de barreira cutânea, ambas favorecendo o desencadeamento do estado inflamatório cutâneo.

Este estado inflamatório parece estar presente no atópico mesmo em áreas de pele clinicamente normal, pois as medidas biofísicas de TEWL e corneometria se encontram modificadas nestas áreas. Vários estudos ^(107,108,109) demonstraram uma TEWL significativamente aumentada em pele não lesada do atópico, atribuída a um distúrbio de maturação dos corpos lamelares.

Entretanto, as mesmas medidas realizadas em adultos normais, com histórico de DA na infância, não apresentam anormalidades. Este achado é confirmado por estudos de Matsumoto, em 2000⁽¹¹⁰⁾, e Sakurai em 2002⁽¹¹¹⁾, demonstrando que tanto o teor hídrico medido pela corneometria como a TEWL estão normais em pacientes sem manifestações de atopia, apenas alterados se há alguma área de atividade.

As medidas biofísicas de pele não lesada em doentes com dermatite atópica em atividade parecem ter uma correlação com a gravidade clínica; com a remissão do quadro cutâneo, a tendência das medidas parece ser a normalização, de acordo com a literatura.

Este achado pode significar que os parâmetros biofísicos de avaliação de barreira podem ser um indicador fidedigno da atividade da dermatite atópica, mesmo que não haja no momento do exame clínico, lesões detectáveis.

Em nosso meio, não há estudos correlacionando os parâmetros biofísicos citados e as demais variáveis epidemiológicas e clínicas da DA.

Os doentes avaliados clínica, bioquímica e instrumentalmente forneceram uma série de dados que serão discutidos separadamente.

6.1 SEXO

A amostra estudada para a freqüência e intensidade da DA não demonstrou diferenças em relação ao sexo, embora haja uma ligeira superioridade no sexo feminino (55,4%); este dado coincide com os achados de outros estudos, onde há uma ligeira predileção pelo sexo feminino.^(112,113) Na idade adulta, um estudo sobre qualidade de vida na DA em pacientes ambulatoriais, realizado com 75 doentes em São Paulo por Coghi e colaboradores, 2007⁽¹¹⁴⁾, demonstrou uma maior freqüência no sexo feminino em relação ao masculino (65,4% e 34,6%, respectivamente). Em nosso meio, Fiore e colaboradores (2001)⁽¹¹⁵⁾ não encontraram correlação significativa entre atopia e sexo, em 855 crianças em idade escolar em Porto Alegre.

Com relação às medidas de parâmetros biofísicos de barreira, os estudos de Wilhelm e colaboradores ⁽¹¹⁶⁾ também não observaram diferenças significativas entre indivíduos adultos normais em relação ao sexo.

O estudo mais recente, de Jacobi e colaboradores (2005)⁽¹¹⁷⁾, em condições padronizadas, mostrou valores similares para TEWL e corneometria, embora tenha observado que existe uma tendência de redução do TEWL durante o ciclo menstrual, mas que não influencia significativamente nos valores médios, quando comparados ao sexo masculino. Entretanto, este fator deve ser levado em conta na interpretação dos valores obtidos ⁽¹¹⁸⁾.

A ligeira prevalência maior do sexo feminino sobre o masculino não se deve a particularidades da barreira cutânea.

6.2 IDADE

A DA é uma dermatose tipicamente da infância, com uma tendência de melhora ou regressão com a idade: aproximadamente 60% manifesta melhora do quadro clínico na puberdade e apenas 15-25% chegam à idade adulta com manifestações clínicas da DA ⁽¹¹⁹⁾.

Embora seja descrito que a maioria dos casos de DA na idade adulta são moderados e graves, não houve na amostra avaliada uma diferença significativa entre os grupos etários ⁽¹²⁰⁾.

Possivelmente, estes dados sejam decorrentes de uma amostra populacional de um hospital terciário, onde os casos mais leves não sejam encaminhados, e os casos graves de crianças sejam drenados.

A amostra estudada não apresenta diferenças significativas com relação à gravidade do quadro nem das medidas corneométricas ou de TEWL; esta evidência favorece a hipótese de que a função barreira não sofre modificações significativas decorrentes da idade, e que o aumento da secreção sebácea não interfere na função barreira no que se relaciona a DA; as medidas de TEWL são significativamente menores apenas em prematuros e crianças no período neonatal; os valores obtidos após esta fase não são significativamente diferentes ⁽¹²¹⁾.

Com relação à corneometria, Giusti comparou as medidas de adultos e crianças de 8 a 24 meses, encontrando valores corneométricos significativamente maiores nas crianças; a TEWL não teve diferenças significativas, o que sugere, ainda segundo o autor, que a melhor hidratação não é obtida pela espessura da camada córnea, mas ainda não está bem explicada ⁽¹²²⁾.

Com relação à gravidade do quadro clínico, o presente estudo evidenciou não haver diferenças relacionadas a faixa etária, ou seja, o doente que evolui para a puberdade ou idade adulta com DA não terá necessariamente um quadro de maior intensidade. A TEWL e a corneometria estão mais relacionadas à intensidade do quadro e não à faixa etária propriamente dita, pois estão relacionadas à integridade da barreira cutânea e do estrato córneo.

6.3 ETNIA

Em nosso meio, possivelmente possa haver um viés na avaliação deste parâmetro, uma vez que o há um grau de miscigenação expressivo em nosso meio; os estudos que correlacionam os grupos étnicos e parâmetros biofísicos são todos estrangeiros e portanto, com um grau de miscigenação diferente do brasileiro.

O quadro abaixo resume uma classificação para as diferentes etnias, e ilustra como em nosso meio, é difícil definir uma determinada etnia para estudá-la de forma isolada.

Quadro 8 - Classificação das etnias segundo os grupos populacionais

Raça	Grupo representativo
caucasóide	Europeus Árabes, indianos, paquistaneses
mongolóide	Asiáticos
australóide	Aborígenes australianos
congóide ou negróide	Africanos Afro americanos Afro caribenhos
capóide	Tribo Kung San africana

Fonte: Coon, 1962⁽¹²³⁾.

Os estudos sobre as diferenças entre as características da barreira cutânea entre as diferentes etnias obtêm resultados variados, pois também os critérios variam.

Berardesca e Maibach resumiram em uma revisão de 2003⁽¹²⁴⁾ as principais diferenças observadas entre a epiderme de negróides e caucasóides.

Quadro 9 - Diferenças estruturais principais no grupo étnico preto em relação ao branco, para a função de barreira do estrato córneo

Espessura igual
Aumento de número de células e resistência ao “stripping”
Maior quantidade lipídica
Maior resistência elétrica
Maior descamação
Igual tamanho dos corneócitos
Menor quantidade de ceramidas
Maior recuperação após stripping

Fonte: Berardesca e Maibach, 2003⁽¹²⁴⁾.

Os resultados apontaram para medidas corneométricas sem diferenças significativas entre os grupos; entretanto, houve diferenças para TEWL consideradas significativas estatisticamente, com valores menores para o grupo asiático quando comparados aos caucasóides e negróides. O

grupo negróide obteve as maiores médias para TEWL, o que coincide com alguns estudos da literatura, embora não haja um consenso entre os autores. Em antebraço e dorso, estas medidas são superiores conforme os resultados de Sugino e colaboradores⁽¹²⁵⁾, assim como o grupo de Berardesca em 1998⁽¹²⁶⁾.

Entretanto, Warriar⁽¹²⁷⁾ obteve menores medidas em negróides nas áreas malares e em membros inferiores.

Este fato possivelmente não está ligado à integridade da barreira cutânea, e sim a uma maior reatividade capilar neste grupo étnico. Esta reatividade maior à irritação foi evidenciada nos estudos de Berardesca e Maibach⁽¹²⁴⁾ e também na avaliação de Andersen e Maibach⁽¹²⁸⁾, mas já não foi reproduzida nos estudos em somalianos realizados por DeLuca e seu grupo⁽¹²⁹⁾.

Em contrapartida, Kompaore e colaboradores⁽¹³⁰⁾ avaliaram TEWL após a aplicação de uma substância vasoativa, obtendo uma maior TEWL em negros e asiáticos do que em brancos.

Estes achados sugerem que as variáveis genéticas provenientes da miscigenação podem influenciar os resultados obtidos, e mais estudos devem ser desenvolvidos para uma melhor compreensão destas diferenças.

Não há também um perfil diferente do grau clínico quando se comparam os grupos, corroborando mais uma vez não haver diferença entre as etnias na gravidade da DA.

6.4 GRAVIDADE SEGUNDO RAJKA E LANGELAND

Sugarman com um grupo de colaboradores (2003)⁽¹³¹⁾ desenvolveram uma equação para estabelecer uma correlação entre a gravidade da DA e parâmetros de TEWL e medida de água da camada córnea (Objective Severity Assesment of Atopic ermatitis (OSAAD) comparado ao SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), obtendo uma boa correlação.

Embora o SCORAD seja mais utilizado na literatura do que os critérios de Rajka e Langeland para fins de pesquisa, um ponto muito importante, a etnia que foi variável no estudo, teria melhor investigação por este critério.

Bem Gashir e colaboradores (2002)⁽¹³²⁾ demonstraram em seu estudo sobre a gravidade de DA em crianças negras e brancas, que o SCORAD, por levar em conta o eritema, gera resultados que subdimensionam os quadros da DA em crianças negras, em uma amostra de 26 crianças negras e 42 brancas.



Figura 16 - Dermatite atópica crônica em adulto negróide, com prurido intenso e eritrodermia; observar a difícil visualização do eritema



Figura 17 - Dermatite atópica em criança negróide: eritema de difícil visualização em lesões sub agudas

SCORAD médio (SCORing Atopic Dermatitis) e distribuição pela gravidade antes e depois de excluir o score de eritema para crianças pretas e brancas.

Quadro 10 - Gravidade da doença antes e depois da exclusão do score de eritema

Distribuição pela gravidade	Antes		Depois	
	Pretos	Branco	Pretos	Branco
	10,8 ± 10,9	12,6 ± 13,3	10,1 ± 10,1	3,1 ± 4,6
Leve	20 (77%)	29 (69%)	20 (77%)	10 (100%)
Moderada	06 (23%)	11 (26%)	06 (23%)	0
Grave	0	2 (5%)	0	0

Adaptada de: Bem Gashir e colaboradores, 2002 ⁽¹³²⁾.

Não há referências na literatura correlacionando o grau de intensidade da DA pelos critérios de Rajka e Langeland e medidas biofísicas.

Embora Emerson e colaboradores ⁽¹³³⁾ propusessem o Nottingham Severity Score (NESS) como alternativa aos critérios de Rajka e Langeland, esta proposta parece não ter se consolidado; até o presente momento, os critérios clínicos destes dois autores vêm sendo usados em pesquisa na DA, pela sua praticidade e reprodutibilidade ^(134,135,136,137).

Na amostra avaliada, houve uma correlação proporcional entre as medidas corneométricas e de TEWL, com redução progressiva do grau de

hidratação medido pela corneometria e aumento proporcional da TEWL de acordo com a maior intensidade da DA. Estas medidas foram estatisticamente significativas. Estes dados sugerem haver uma correlação positiva entre o grau de intensidade da DA e as medidas biofísicas de TEWL, que traduzem a integridade de barreira e o grau de hidratação epidérmica.

Esta correlação da intensidade da DA com medidas biofísicas de pele lesada foi demonstrada em um estudo em crianças e adolescentes, desenvolvido por Kim e colaboradores (2006)⁽¹³⁸⁾.

A correlação significativa destas medidas em pele não lesada foi confirmada em outro estudo do mesmo ano, de Holm e colaboradores⁽¹³⁹⁾. Este estudo se propôs a validar os parâmetros de hidratação, TEWL, além de ultrassonografia e Doppler na avaliação da DA, em 101 pacientes atópicos e 30 controles saudáveis. Embora os próprios autores não considerem estas medidas um “gold standart” para a avaliação do prognóstico da DA, seus resultados demonstraram diferenças significativas entre a pele atópica lesada, não lesada e controle, sugerindo uma correlação com o grau de atividade da doença. Este trabalho também demonstra que mesmo as medidas coletadas de pele aparentemente normal (não lesada) se prestam à avaliação da intensidade do quadro.

Dois outros grupos de pesquisadores, em 2008: Hon e colaboradores⁽¹⁴⁰⁾ e Gupta e colaboradores⁽¹⁴¹⁾, demonstram a correlação entre TEWL e SCORAD em crianças, corroborando que existe uma correlação entre o

dano da barreira cutânea medido pelo TEWL e a intensidade clínica da doença.

6.5 IgE SÉRICA

Spalding e colaboradores⁽¹⁴²⁾ encontraram níveis médios de IgE significativamente maiores (média de 401UI/ml no grupo doente e 54UI/ml no grupo controle) em atópicos em um estudo brasileiro com grupo controle, em uma amostra de 92 doentes, concluindo que há importância na investigação diagnóstica a solicitação do exame, independentemente da associação ou não com outras doenças atópicas.

Os estudos apontam que 80% dos doentes com DA tem níveis elevados de IgE^(143,144).

No grupo avaliado, 80,4% dos doentes tinham IgE aumentado, compatíveis com os achados de literatura.

Ao dividir a amostra em grupos com IgE elevada e IgE normal, parece haver uma correlação com a gravidade clínica e alterações funcionais da barreira. As médias corneométricas menores e as maiores médias de TEWL nos doentes com maiores níveis de IgE permitem estabelecer uma correlação de alteração de barreira com níveis de IgE; possivelmente, os valores de corneometria e TEWL precedam o prurido ou sejam um sinal de que a pele está mais predisposta ao prurido, mas não há evidências, nem

referencias na literatura, se a IgE está aumentado pelo defeito de barreira apontado pelas medidas, ou se é a IgE elevado que promove o defeito de barreira, mesmo em pele atópica não lesada.

A expressão de receptores para IgE pode ser encontrada na epiderme de lesões de DA. O motivo para uma capacidade de maior afinidade aos receptores de IgE é que o receptor FcεRI é regulado de forma diferente nas dermatites de doentes atópicos ou não atópicos, segundo Novak e colaboradores⁽¹⁴⁵⁾.

Os doentes com DA e níveis séricos normais, que são minoria, são considerados de DA intrínseca, que cursa com os mesmos achados; entretanto, não desenvolvem atopia respiratória e possuem menor predisposição a sensibilizações.

Na amostra de doentes estudada, não houve diferenças entre a prevalência de outras doenças atópicas no grupo com IgE normal e aumentada, sugerindo que este grupo seja, segundo esta classificação, uma forma mista⁽¹⁴⁶⁾.

Seguindo o mesmo raciocínio, os níveis de IgE parecem ter uma correlação com a gravidade do quadro de DA⁽¹⁴⁷⁾.

Um estudo de Weber e colaboradores (2005)⁽¹⁴⁸⁾, em 86 doentes atópicos, demonstrou também uma elevação de níveis de IgE em quadros mais graves, mas sem uma significância estatística.

As medidas de corneometria também obtiveram médias significativamente diferentes, com uma corneometria considerada normal no

grupo de IgE sérica normal; as médias de perda de água transepidermica também foram significativamente maiores no grupo de IgE aumentada, sugerindo uma correlação de alteração de barreira com níveis de IgE; possivelmente, os valores de corneometria e TEWL precedam o prurido ou sejam um sinal de que a pele está mais predisposta ao prurido, mas não há evidências, nem referências na literatura, se o IgE está aumentado pelo defeito de barreira apontado pelas medidas.

6.6 PRURIDO

A DA é uma das doenças que mais causa prurido, e seu surgimento pode estar relacionado com o aparecimento das crises. O prurido é um sinal maior nos critérios de Hanifin e Rajka e, embora haja vários estudos na tentativa de medir sua intensidade não há ainda uma correlação linear entre o grau de prurido e a gravidade da DA, devido a variação individual de respostas ^(149,150).

O defeito primário de barreira da DA facilita a ação de irritantes e reduz o limiar de prurido, facilitando o trauma da coçadura e conseqüente prejuízo de barreira. Qualquer trauma a barreira ativa a cascata de citocinas secretadas pelos queratinócitos, aumentando e perpetuando o processo inflamatório⁽⁶⁴⁾.

Muitos mediadores estão envolvidos na gênese do prurido na pele inflamada; a histamina é fundamental, mas não é a única: as citocinas, prostaglandinas, taquicininas, substância P e outras também possuem um papel no desencadeamento do sintoma ^(151,152).

Outro fator é a modulação dos nervos sensoriais na apresentação dos antígenos e inflamação na pele. Há evidências de que o prurido é uma sensação complexa, influenciada não apenas a intensidade do estímulo ou gravidade da doença atópica, mas por estímulos neurológicos centrais, conforme achados de Heyer e colaboradores (1995)⁽¹⁵³⁾ e Elias e colaboradores (1999)⁽⁶⁴⁾.

Nesta amostra de doentes, houve uma correlação entre a intensidade dos sintomas segundo a escala de Rajka e Langeland, mas que não foi estatisticamente significativa; na interpretação da escala, as médias apontaram para um grau moderado de dermatite.

As avaliações instrumentais, medidas objetivas, foram efetuadas em áreas não lesionadas, o que pode interferir na correlação do estado da barreira cutânea nas áreas de lesão, sede do prurido.

Entretanto, observa-se uma redução progressiva dos valores de hidratação da pele (corneometria) de acordo com a intensidade do prurido, mesmo em área não lesionada, o que pode sugerir, embora não haja significância estatística para estes valores, uma proporcionalidade da redução dos valores corneométricos e da intensidade do prurido, mesmo em áreas não lesadas.

Com relação à perda de água transepidermica, há uma piora progressiva relacionada a graus mais intensos de prurido, de forma estatisticamente significativa.

Esta correlação é descrita como fator de predisposição a irritações, mesmo em áreas aparentemente sãs^(44,154).

Um estudo de Lee e colaboradores⁽¹⁵⁵⁾ com doentes atópicos, com dermatite de contato e grupo controle demonstrou uma correlação significativa das maiores médias de IgE e intensidade de prurido, assim como maiores níveis de TEWL em indivíduos atópicos. Os autores concluem que TEWL é um bom marcador para intensidade de prurido, auxiliando inclusive o acompanhamento destes doentes.

Portanto, há evidências de que alterações da integridade e hidratação da camada córnea facilitam o aparecimento de prurido; os dados coletados na amostra de doentes avaliada sugerem que as medidas biofísicas para este parâmetro, mesmo em pele não lesionada, poderiam funcionar como fator preditivo ou de mensuração desta predisposição ao prurido.

6.7 PRESENÇA DE OUTRAS DOENÇAS ATÓPICAS X MEDIDAS INSTRUMENTAIS

A prevalência de asma e rinite em doentes de dermatite atópica já está bem estabelecida e os resultados obtidos na amostra de doentes avaliada é compatível com os resultados obtidos em outros países. Salob e

Atherton⁽¹⁵⁶⁾, que compararam 250 crianças atópicas com 250 não atópicas, encontraram sintomas respiratórios em 85% no grupo atópico contra 26% no grupo não atópico.

A relação entre um defeito da função de barreira cutânea na DA com o aparecimento de asma vem sendo demonstrada.

A primeira investigação sobre esta correlação de reatividade cutânea em doentes com atopia respiratória foi publicada em 1996, por Seidenari e colaboradores⁽¹⁵⁷⁾, em um estudo comparativo entre 19 indivíduos apenas com atopia respiratória e um grupo controle: os valores foram similares em ambos os grupos, sugerindo que o defeito de barreira era restrito ao grupo com dermatite.

Poucos estudos foram desenvolvidos com objetivo de pesquisar uma possível correlação de um defeito de barreira com a predisposição de aparecimento de atopia respiratória, ou que a atopia respiratória seja um achado relacionado a um maior defeito de barreira, e os resultados são contraditórios; Pastore e colaboradores (2000)⁽¹⁵⁸⁾ não encontraram diferenças entre os queratinócitos de entre doentes de DA extrínseca ou não. As alterações queratinocíticas funcionais pesquisadas (aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL1beta e TNFalfa) foram similares nas duas formas.

Nassif e colaboradores⁽¹⁵⁹⁾ encontraram uma susceptibilidade aumentada a irritações (através de um modelo experimental com estímulo de SLS), em pacientes com atopia respiratória, e atribuiu seus resultados à

influência de citocinas circulantes, também influenciando a pele; contrariamente, Loffler e Effendy⁽⁹¹⁾ não encontraram diferenças entre doentes asmáticos e controles normais.

Entretanto, os estudos mais recentes demonstram que mutações dos genes relacionados a filagrina estão presentes não somente nos indivíduos atópicos, mas também estão relacionados a atopia respiratória.

O trabalho de Marenholz e colaboradores⁽¹⁶⁰⁾ identificou que mutações nos genes da filagrina estão relacionados a maior ocorrência da asma concomitantemente a dermatite, influenciando na progressão da marcha atópica.

O trabalho de Palmer e colaboradores⁽¹⁶¹⁾ encontrou os mesmos resultados, demonstrando a correlação entre 2 genes alelos e formas mais intensas de asma associada à ocorrência da dermatite.

Mais recentemente, uma revisão de Vickery (2007)⁽¹⁶²⁾ demonstra uma forte associação dos defeitos genéticos de barreira com o aparecimento não somente da dermatite, mas também da asma.

Os grupos de doentes com DA associada a asma ou ambas doenças (asma e rinite) obtiveram maiores médias de TEWL, com uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo com asma e o grupo controle e com rinite; da mesma forma, a corneometria no grupo sem doenças teve as maiores médias, que foram inferiores nos grupos com asma e asma + rinite.

A existência de rinite não apresenta correlação com a intensidade clínica da dermatite, na amostra de doentes estudada; entretanto, a

ocorrência de asma parece estar relacionada com medidas menores de corneometria, assim como maior perda de água transepidermica.

Estes dados sugerem que a associação da asma + DA pode indicar um maior prejuízo de barreira do que nos doentes apenas com DA, ou com DA + rinite.

6.8 SINAIS MENORES DA DERMATITE ATÓPICA SEGUNDO HANIFIN E RAJKA

Na amostra estudada, os sinais significativamente mais prevalentes no grupo atópico foram estudados em relação à intensidade do quadro, as médias de corneometria e TEWL.

As medidas de TEWL pareceram ter uma correlação com a gravidade de sinais menores diretamente relacionados com a barreira cutânea, como xerose, pitíriase alba, queratose pilar e com alterações de microvasculatura dérmica, como dermatografismo branco. Na literatura, não há correlação de TEWL com estes achados.

7 Conclusões

A Dermatite atópica é uma doença de curso crônico, onde anormalidades da resposta imune e da constituição da barreira cutânea exercem um papel relevante nas crises da enfermidade. A barreira cutânea possui alterações de ordem genética, mas sofre interferências de ordem neurológica, imunológica e ambiental.

As alterações da barreira cutânea repercutem em sua função; quando sua função barreira é prejudicada, o quadro tende a se exacerbar, pois o limiar do prurido tende a cair, levando a uma piora concomitante do processo inflamatório.

O trabalho apresentado nos permite concluir que:

- As medidas biofísicas de barreira cutânea (corneometria e TEWL) representam um instrumento útil para acompanhamento da DA, por medir o estado de sua barreira e as repercussões decorrentes de seu dano, como gravidade das lesões e predisposição ou piora do prurido.

Esta conclusão se encontra fundamentada nos seguintes achados:

- 1 - Há uma correlação entre medidas menores de corneometria e maiores de TEWL para quadros mais graves de DA segundo a escala clínica de Rajka e Langeland.
- 2 - As medidas biofísicas para este parâmetro, mesmo em pele não lesionada, poderiam funcionar como fator preditivo ou de mensuração do prurido.
- 3 - A existência de rinite não possui correlação com a intensidade clínica da dermatite, na amostra de doentes estudada; entretanto, a ocorrência de asma parece estar relacionada com medidas menores de corneometria e maior perda de água transepidermica, sugerindo que a associação da asma + DA pode indicar um maior prejuízo de barreira do que nos doentes apenas com DA, ou com DA + rinite.
- 4 - As médias corneométricas menores e as maiores médias de TEWL nos doentes com maiores níveis de IgE permitem estabelecer uma correlação de alteração de barreira com níveis de IgE; possivelmente, os valores de corneometria e TEWL precedam o prurido ou sejam um sinal de que a pele está mais predisposta ao prurido.

8 Anexos

ANEXO 01: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL1. **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 (.....).....

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo coletar informações sobre sua doença de pele (dermatite atópica), através de uma história clínica, um exame físico da pele e uma medida do grau de hidratação da pele por um equipamento. Este equipamento somente será encostado na sua pele por alguns segundos, não causando nenhum tipo de desconforto, dor ou lesão. Não haverá nenhuma modificação em seu tratamento, nem no estado que você se encontra no momento do exame.

As informações que serão obtidas terão como objetivo um estudo mais aprofundado deste tipo de doenças e poderá trazer informações importantes para cuidar melhor de pacientes como você. Ao final do estudo, estas informações serão publicadas e estarão à sua disposição.

Concordando em participar deste estudo, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá ser lido e devidamente entendido. Só assim, com a sua concordância, você irá assiná-lo e posteriormente, suas informações serão coletadas pelo médico.

Você pode retirar sua participação a qualquer momento do estudo, comunicando sua desistência ao médico responsável pelo seu acompanhamento, sem que isso acarrete qualquer consequência negativa a você.

Todas as informações obtidas e opiniões declaradas por você serão tratadas de maneira confidencial, sendo que apenas as pessoas diretamente ligadas a este estudo dentro da Pesquisa Clínica e o Comitê de Ética em Pesquisa poderão ter acesso as suas informações, sem com isso, violar o sigilo. Ao assinar este termo, você estará autorizando as pessoas descritas acima a terem acesso as suas informações relacionadas a este estudo.

Caso haja necessidade de atendimento médico ou esclarecimento, favor entrar em contato com o ambulatório de Dermatologia da HCFMUSP; Se você tiver qualquer dúvida quanto aos aspectos éticos deste estudo, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cujo endereço é:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 Cerqueira César

São Paulo - Brasil

Tel.: (0xx11) 3069-6000

Metrô Estação Clínicas - Ramal Paulista

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 200____ .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO 02: Ficha Clínica**FICHA CLÍNICA: DERMATITE ATÓPICA**

GRUPO: ATÓPICO
 NÃO ATÓPICO (CONTROLE)

Nome: _____ sexo: _____ raça: branca/mestiça/preta/amarela

Idade no momento do exame: _____

Fototipo: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 (Fitzpatrick)

DOENÇAS ASSOCIADAS:

ASMA BRONQUICA

RINITE

URTICÁRIA

Critérios maiores (Hanifin & Rajka)

Prurido leve/ moderado/intenso

Distribuição das lesões:

intensidade (L/M/I)

Superfícies extensoras		
Face		
Superfícies flexoras		
Outras		

Dermatite crônica e recidivante

AF ou AP de atopia

Escala de Gravidade (segundo Rajka & Langeland)

Intensidade (L/M/I)

Itens	Score (1-3)	
Extensão		
Duração		
Intensidade		
TOTAL		

Estigmas (sinais clínicos menores de constatação ao exame físico):

estigmas	presente
Xerose cutânea	
Dermografismo branco	
Ictiose	
Hiperlinearidade palmar	
Pitiríase Alba	
Queratose pilar	
Palidez centro facial com escurecimento orbitário	
Pregas de Denie Morgan	
Sinal de Hertogue	
Dermatite inespecífica de mãos e pés	
Eczema mamilar	
Pregas anteriores cervicais	
Sudorese com prurido	
Início precoce	
Infecções cutâneas	
Piora com stress	
Queilite	
Piora com stress emocional	
Piora com stress ambiental	

medidas	
Tewl	
Corneometria	
Ambiente	T: U:

IgE sérica: _____

Data do exame: _____ Investigador
responsável: _____

Anexo 3 - Artigo submetido à publicação

Clinical and Experimental Dermatology



British Association
of Dermatologists

Atopic Dermatitis: Correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity

Journal:	<i>Clinical and Experimental Dermatology</i>
Manuscript ID:	CED-2008-0451
Manuscript Type:	Experimental Original Article
Date Submitted by the Author:	30-Jun-2008
Complete List of Authors:	Addor, Flavia; University of Sao Paulo, Dermatology Takaoka, Roberto; University of Sao Paulo, Dermatology Rivitti, Evandro; Sao Paulo University Medical School, Dermatology Aoki, Valeria; University of Sao Paulo, Dermatology
keywords:	atopic dermatitis, skin barrier, transepidermal water loss, pruritus, IgE

 scholarONE™
Manuscript Central

Atopic Dermatitis: Correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity

Flavia Alvim Sant'Anna Addor, Roberto Takaoka, Evandro A. Rivitti, Valéria Aoki.
Department of Dermatology, University of São Paulo Medical School, Brazil.

1. Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic dermatosis that progresses in episodes, mainly affects children. Its main symptom is a variable pruritus and its signs are represented by cutaneous xerosis and eczematous pattern lesion. The prevalence of AD has been increasing in recent years, probably due to the role of environmental.¹

Pathophysiology of AD is complex, involving many immune and non-immune phenomena. Genetic factors determine the expression of atopy, which may be complete (atopic triad: dermatitis, asthma and rhinitis) or incomplete; abnormalities of immune responses mediated by TH2 lymphocytes are triggered by airborne allergens, microbial products, or contact allergens. In addition to immune dysfunction, there are also abnormalities to skin barrier formation, which are present not only in the damaged areas but also in clinically unaffected skin.²⁻³

Abnormalities of barrier function favour contact with antigens and other environmental stimuli; therefore activation of interleukins and cytokines starts, culminating in enhanced inflammatory response.⁴

In AD pathophysiology, skin barrier defect is associated with reduced ceramide levels and profilaggrin production, leading to greater transepidermal water loss (TEWL) and to an enhanced predisposition to aggression, triggering inflammation.³

Determination of AD severity and monitoring of disease progression have been attempted with various criteria. Currently, patient history and clinical presentation are the main tools that physicians use to diagnose and follow up in patients with AD; however, due to variability in medical examinations, reproducing information may be problematic, which is aggravated by the multiplicity of criteria regularly proposed.⁵

In AD, xerosis is a frequent and significant finding, which may be the clinical expression of skin barrier abnormality, and it is a diagnostic and follow-up parameter.⁶ Bohme et al., studying 221 atopic children, clearly show the importance of xerosis in AD, observed in 100% of the subjects.⁷ In order to obtain objective and reproducible measurements of skin barrier conditions, non-

invasive instruments, assessment of hydration level, and integrity of skin barrier function may be used. ⁸Such assessments can also detect underlying clinical skin affections, which are imperceptible to clinical routine examination but may be evidenced by careful inspection of damage to skin barrier function. ⁹

In 2003, Sugarman et al. developed an equation to define the correlation between AD severity and TEWL parameters and measurement of water in stratum corneum (Objective severity assessment of atopic dermatitis - OSAAD) compared to Scoring atopic dermatitis - SCORAD), resulting in a good correlation.¹⁰

Even though SCORAD is widely used criteria to follow up patients with AD, its applicability in darker skin subjects has been discussed. Ben Gashir et al. (2002), studying AD severity in Black and Caucasian children, demonstrated that SCORAD results underestimate AD in black children because it considers erythema. ¹¹

This paper analyzes the correlation between biophysical measurements of skin barrier function and other assessment criteria of clinical severity according to Rajka and Langeland. ¹²

MATERIAL AND METHODS

Subject Selection:

We studied 120 patients with atopic dermatitis that were followed up at the Atopic Dermatitis Outpatient Clinic from the Department of Dermatology, Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo Medical School, Brazil. The clinical diagnosis of AD was established according to the Hanifin and Rakja's criteria¹³, between March 2006 and March 2007 (Chart 1).

All patients were informed of the study objectives and voluntarily agreed to participate, signing an informed consent form.

CHART 1: Inclusion and exclusion criteria**Inclusion criteria**

- Patients with clinical atopic dermatitis according to Hanifin and Rajka's criteria, regardless of age and gender.
- Patients without apparent lesion on the collection area (flexural region of left forearm)

Exclusion criteria:

- Patients with active lesion on the collection area;
- Patients using any drug or topical product on the collection area four hours before the assessment;
- Patients who had washed the collection area four hours before the assessment;
- Patients unable to understand and sign the Free Informed Consent Term;
- Patients unable to inform about the disease.

To assess skin presentation severity, the patients or their guardians answered a survey based on the criteria of Rajka and Langeland, which classifies dermatitis into mild, moderate and severe, as provided below (Chart 2):

Chart 2: Severity Score of atopic dermatitis according to Rajka and Langeland.

<i>Extension</i>	Grade
Less than 9% of body area involved (children and adults) Less than 18% of body area involved (infants)	1
Between 9 and 36% of body area involved (children and adults) Between 18% and 54% of body area involved (infants)	2
Over 36% of body area involved (children and adults) Over 54% of body area involved (infants)	3
<i>Progression</i>	
Over 3-month remission within one year	1
Less than 3-month remission within one year	2
No remission, continuous progression	3
<i>Intensity</i>	
Mild pruritus, rarely disturbing sleep at night	1
Moderate pruritus, occasionally disturbing sleep at night	2
Severe pruritus, frequently disturbing sleep at night	3

Sum of grades: extension+ progression + intensity:

- 3-4: mild
- 4.5- 7.5: moderate
- 8-9: severe

To calculate extension, authors recommended the use of the "rule of nine", used to calculate burnt areas, in which each area represents a percentage of body area.

We have also measured serum IgE levels.

Upon the first medical visit, the following measurements were made:

- Hydration level of stratum corneum, with equipment model Corneometer MPA 580, ® Courage & Khazaka, by manufacturer Courage + Khazaka Electronic GmbH (Germany)
- Transepidermal water loss, with equipment model Tewameter TM300 ® Courage & Khazaka, by manufacturer Courage + Khazaka Electronic GmbH (Germany)

All measurements were taken within standardized climate conditions, with control of temperature and humidity monitored by thermohygrometer. For standardization purposes, the temperature during measurement ranged from 18 to 22° C, whereas humidity was within 40 to 60° C; collected measures that fell outside of these parameters were not included in the study. The collection area chosen in all patients was the flexural region of mid-third forearm.

Patients that had applied topical products or had washed the region within four hours were not included in the study. Similarly, patients with active lesions on the standardized collection area were not included.

RESULTS

We assessed 120 patients, distributed according to clinical severity (Rajka and Langeland scale) into:

- Mild grade (up to 4): 35 patients (28.9%)
- Moderate grade (4.5 to 7.5): 45 patients (37.1%)
- Severe grade (8 to 9): 41 patients (33.8%)

Concerning gender, 55% of the sample was formed by female patients (66) and 45% by male patients (54). As to age, distribution ranges was as follows:

0-10 years: 55 patients (45.8%)

11-17 years: 22 patients (18.3%)

18 years or older: 43 patients (35.8%)

As to severity, means of corneometric measurements and transepidermal water loss obtained for each group were the following (Table 1):

Table 1: Mean biophysical measurements based on clinical severity of atopic dermatitis, according to Rajka and Langeland.

Biophysical measurements	Mild grade	Moderate grade	Severe grade
Corneometry	49.8	37.32	29.71
TEWL	5.88	10.26	15.18

P<0.001

We assessed the differences between the means of corneometric measurements and TEWL according to atopic dermatitis severity, using a *Boxplot*. To assess significance of difference, we performed variance analysis; to assess the difference between means of severity (variable with more than two categories), we applied a Tukey test. There was significant difference between means of corneometry measurements, TEWL and clinical severity of the presentation. (Figure 1 and 2) Data showed that there was significant and an inversely proportional correlation between corneometry and TEWL, and the means of corneometry and TEWL and level of AD differed significantly (mild, moderate and severe).

Figure 1: Corneometry according to AD severity.

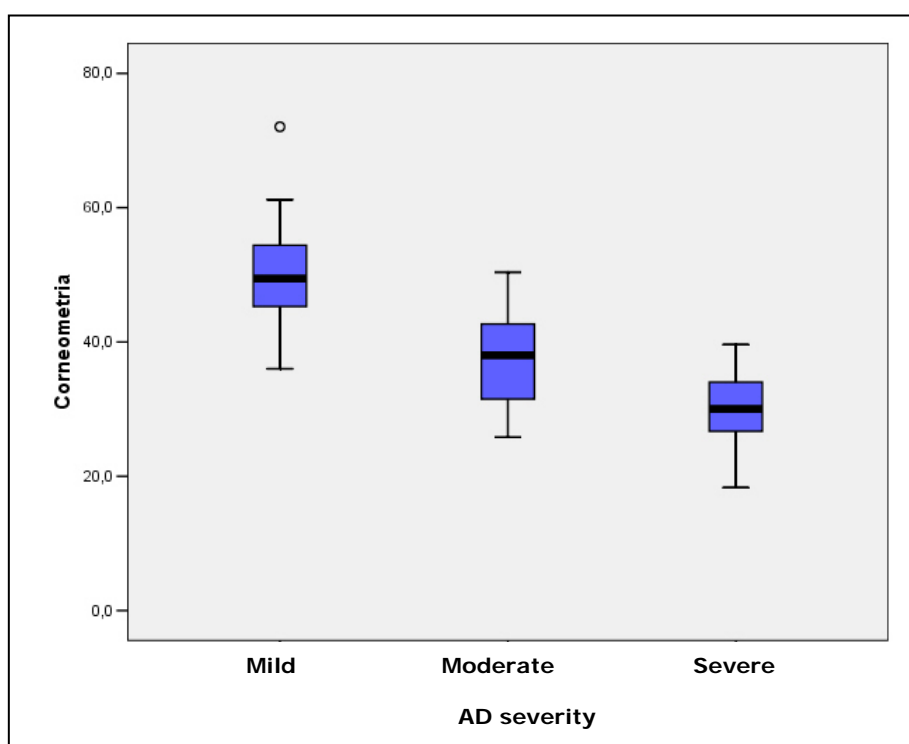
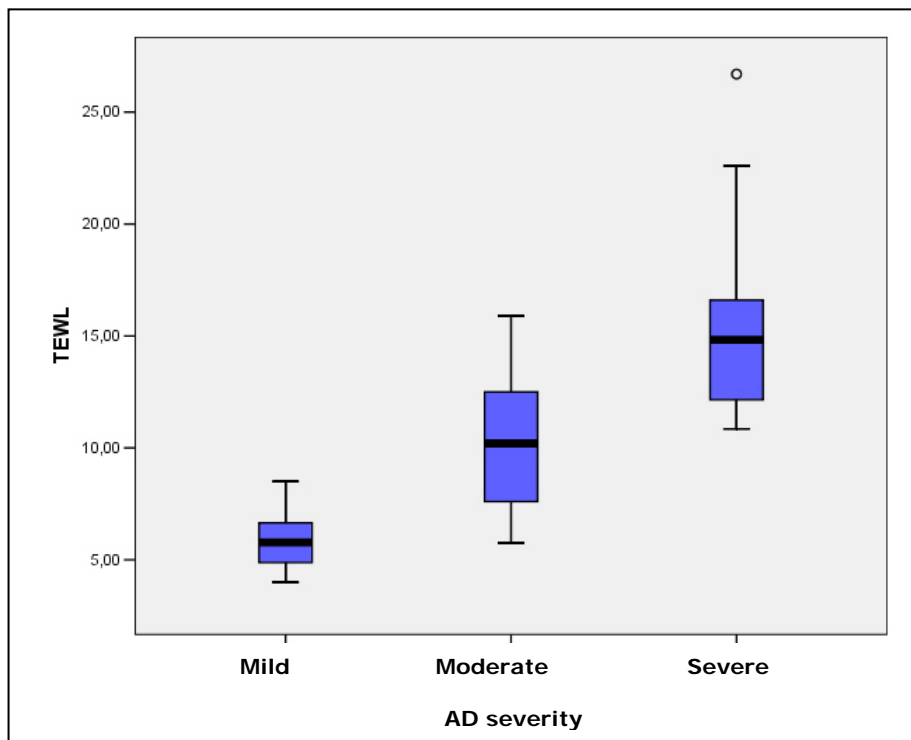


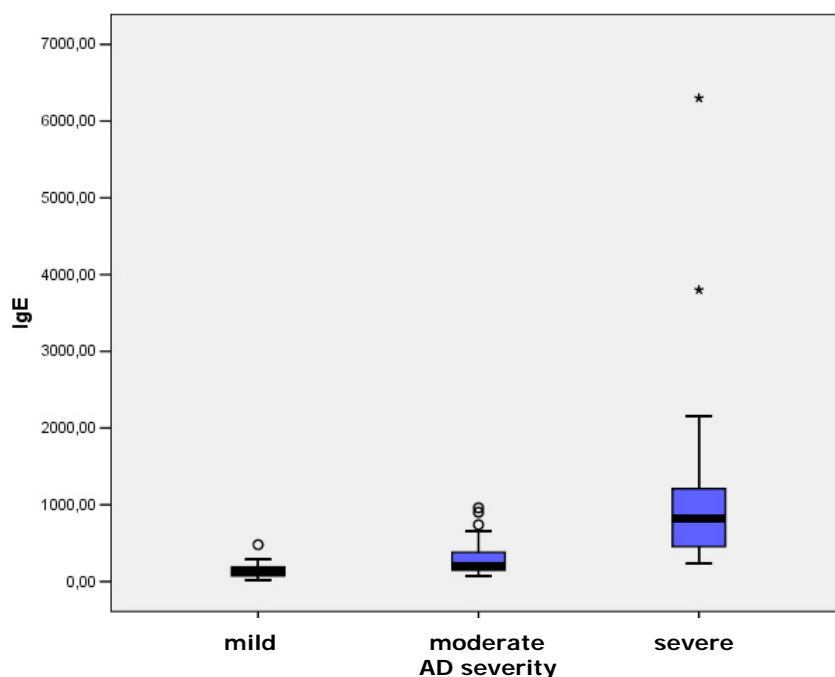
Figure 2:TEWL according to AD severity.



Serum IgE levels X instrument measurements

Means of IgE serum levels obtained in each group according to the severity ranged from 142.4 UI/ ml (mild), 310.48 (moderate) to 3644.22 (severe). (Figure 3)

Figure 3: IgE levels according to severity of atopic dermatitis (AD).



IgE	Mild and Moderate	0.578	Consistent hypothesis	with
IgE	Mild and Severe	<0.001	Contradicts hypothesis	
IgE	Moderate and Severe	<0.001	Contradicts hypothesis	

Correlation between IgE means and biophysical means

Variance analyses were used to compare means of measurements of corneometry, TEWL and IgE according to severity of AD. Assessment of the association between levels of corneometry, TEWL and IgE was performed using Pearson correlation coefficient.

Dependent Variables	p value	Conclusion *
Corneometry	<0.001	Contradicts hypothesis **
TEWL	<0.001	Contradicts hypothesis
IgE	<0.001	Consistent with hypothesis

* Level of Significance: 5%

** Hypothesis: There is no difference between means.

There was a significant negative correlation between corneometry levels and TEWL; that is, the higher the corneometry level, the lower TEWL. Corneometry level and IgE had a significant negative correlation. However, TEWL and IgE had a significant positive correlation; that is, the higher TEWL, the higher IgE level. There was linear correlation between the three variables and the correlation between TEWL and IgE was directly proportional. The correlation between corneometry and the two other variables (TEWL and IgE) was inversely proportional. There was dependence between the level of corneometry, TEWL, IgE and severity of atopic dermatitis.

DISCUSSION

Atopic dermatitis includes abnormal Th2/Th1 cellular immune response with structural abnormalities of the skin barrier, which trigger skin inflammation status.¹⁴ This inflammatory status is present in atopic patients even in clinically normal skin areas, where altered biophysical measurements of TEWL and corneometry are detected. Some studies¹⁵⁻¹⁶ have demonstrated significantly increased TEWL on non-damaged skin of atopic subjects, which is attributed to a maturation disorder of lamellar bodies, associated with a genetic predisposition of high protease production, leading to an early break of the corneum desmosomes¹⁷ with consequent disorders of the epidermal barrier. However, the same measurements taken in normal adults with a history of AD in childhood, showed no abnormalities. This finding is consistent with Matsumoto (2000), and Sakurai (2002), who showed that the water content measured by corneometry, such as in TEWL, is normal in patients without atopic manifestations.¹⁸

Biophysical measurements of non-damaged skin in patients with atopic dermatitis in activity seem to correlate with clinical severity, once measurements tend to restore to the normal range as the AD skin lesions remit. This finding may indicate that biophysical parameters of the barrier assessment are reliable indicators of atopic dermatitis activity, even when there is no detectable damage in the clinical examination.

The correlation between AD severity and biophysical measurements of damaged skin has been shown in a study with children and adolescents.¹⁹ The significant correlation of these measurements of non-damaged skin was confirmed by Holm et al.,²⁰ who intended to validate the parameters of

hydration, TEWL, ultrasound and Doppler to assess AD. Even though these authors did not consider these measurements as the “gold standard” to assess AD severity and to define prognosis of AD, their results showed significant differences between damaged atopic skin, non-damaged skin and the controls, suggesting a correlation with levels of disease activity. The study has also demonstrated that samples collected from apparently non-damaged can be used to assess disease severity.

Even during remission periods, atopic patients show cutaneous xerosis or rashes and TEWL increases. The increase is present both on the damaged skin and on the non-damaged skin of atopic patients, as shown by Seidenari and Giusti ²¹, whose study included 66 atopic and 21 healthy children. The means obtained in each group were significantly higher for atopic patients than for the controls. Another study by the same authors ²² showed that the atopic child has significant increase in TEWL, even without active lesions. Based on these findings, the authors concluded that TEWL measurement was a functional marker of AD, which may vary based on the presence of skin damage, despite absence of clinical lesions.

In our study, data showed that there was significant TEWL increase in non damaged skin in atopic patients, in according the AD clinical level; the corneometry levels are reduced proportionally the AD clinical intensity; there is also an inversely proportional correlation between corneometry and TEWL in non lesioned skin of atopic patients. These findings suggest that biophysical measures could play a role in atopic dermatitis follow up, even in patients with few apparent lesions.

IgE Measurements

IgE measurements showed significantly high mean serum IgE levels (mean of 401UI/mL) in atopic patients in a Brazilian study comprising 92 patients, concluding that the diagnostic investigation should be performed regardless of the association with other atopic diseases. ²³

Although no significant linear relation between clinical severity grading and IgE levels was detected, our data showed that corneometry measurements

and IgE levels had a significant negative correlation, whereas TEWL and IgE had a significant positive correlation.

Lower corneometry and higher TEWL means in atopic patients with high levels of IgE lead to a correlation between barrier affection and IgE level; possibly, affected corneometry and TEWL levels are manifested before pruritus or function as a sign indicating that the skin is more predisposed to pruritus, but there is no evidence to this effect. It is not known whether IgE increases because of the barrier defect shown by the measurements, or whether increased IgE promotes the barrier defect, even in non affected atopic skin. Likewise, IgE levels seem to be correlated with AD severity.²⁴⁻²⁵

Conclusion:

AD is a chronic skin disease in which immune response abnormality and skin barrier function play a relevant role, especially during severe flares. When the skin barrier function is harmed, the clinical presentation tends to worsen, leading to augmented inflammatory process.

TEWL and corneometry, two biophysical non-invasive measurements of the skin barrier status, are related to severity of AD, once they represent skin barrier and stratum corneum integrity.

Our study demonstrates a significant correlation between corneometry, TEWL and AD severity. Moreover, augmented TEWL correlated with high IgE levels, pruritus and asthma. Therefore, non-invasive biophysical measurements of skin barrier such as corneometry and TEWL, even in non-damaged AD skin, represent useful tools to evaluate disease severity and pruritus.

References:

1. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2; 352(22):2314-24.
2. Allam JP, Novak N. The pathophysiology of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Jan; 31(1):89-93. Review.

3. Cork MJ. The importance of skin barrier function. *J Dermatol Treat* 1997 8:S7-S13.
4. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):24-34.
5. Sprickelman AB, Tupker RA, Burgerhof H, Schouten JP, Brand PL, Heymans HS, vanAalderen WM. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of three scoring systems. *Allergy*. 1997 Sep;52(9):944-9.
6. Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, Nater JP. Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1990 Aug;123(2):199-205.
7. Bohme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol*. 2000 Nov;43(5 Pt 1):785-92.
8. Serup J. Characterization of contact dermatitis and atopy using bioengineering techniques. A survey. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;177:14-25.
9. Lee, CH, Maibach HI. Study of cumulative irritant contact dermatitis in man utilizing open application on subclinically irritated skin. *Contact Dermatitis*. 1994 May;30(5):271-5.
10. Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1417-22.
11. Bem-Gashir MA; Seed PT; Hay RJ. Reliance on erythema scores may mask severe atopic dermatitis in black children compared with their white counterparts. *Br Journal Dermatol* 2002 147:920-925.
12. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;144:13-4.
13. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (stockh)* 1980;92:44-7.
14. Fartasch M; Bassukas ID; Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol* 1992.127, 221.
15. Seidenari S, Giusti G. (1995): Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study on pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta derm venereol (Stockh)* 75:429-433.
16. Thune P. Evaluation of the hydration and water holding capacity in atopic skin and so called dry skin. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1989. 144 (suppl)133.

-
17. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Fergunson A, Moustafa N, MacGowan A, duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R. New perspectives on epidermal dysfunction in atopic dermatitis: gene environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul; 118 (1): 3-21.
 18. Matsumoto, M. Difference in ceramide composition between dry and normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta derm venereol.* 2000.79, 246.
 19. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006 Jun; 45(6):698-701.
 20. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Nov; 55(5):772-80. Epub 2006 Jun 13.
 21. Seidenari S, Giusti G.(1995): Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study on pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically involved skin. *Acta derm venereol (Stockh)* 75: 429-433.
 22. Spalding SM; Wald V; Bernd LAG. IgE sérica total em atópicos e não atópicos na cidade de Porto Alegre. *Ver Assoc Méd Brás* 2000.v 46 n2: 93-97.
 23. Tayeb, A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders (review). *Contact Derm* 1999; 41, 177-180.
 - 24.. Weber MB, et al. Avaliação da relação do prurido e níveis sanguíneos de IgE com a gravidade do quadro clínico em pacientes com dermatite atópica. *Am. Bras. Dermatol.*, Jun 2005, vol.80, no.3, p.245-248.
 - 25.. Hon KL, Lam MC, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Fok TF, Ng PC. Are age-specific high serum IgE levels associated with worse symptomatology in children with atopic dermatitis? *Int J Dermatol.* 2007 Dec; 46 (12):1258-62.

9 Referências

- 1 Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2314-24.
- 2 Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol.* 1923;8:163.
- 3 Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. *Lancet.* 1998 Jun 6;351(9117):1715-21.
- 4 Hinz T, Staudacher A, Bieber T. [Advances in the pathogenesis of atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 2006;57(7):567-70, 572-5.
- 5 Allam JP, Novak N. The pathophysiology of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(1):89-93. Review.
- 6 Pastar Z, Lipozencic J, Ljubojevic S. Etiopathogenesis of atopic dermatitis--an overview. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2005;13(1):54-62.
- 7 Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *JAAD.* 2001;44:S1-12.
- 8 Ogawa M, Berger PA, McIntyre OR, Clendenning WE, Ishizaka K. IgE in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1971;103(6):575-80.
- 9 Miraglia del Giudice M, Decimo F, Leonardi S, Maioello N, Amelio R, Capasso A, Capristo C, Capristo AF. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(6):451-5.

- 10 Hanifin JM. Immunobiochemical aspects of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1989;144:45-7.
- 11 Blumenthal MN. The role of genetic factors in determining atopic conditions. *Can J Allergy Clin Immunol*. 1997;2:69.
- 12 Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, Andersson F, Oranje AP, Wolkertstorfer A, v Berg A, Hoffmann U, Kuster W, Wienker T, Ruschendorf F, Reis A. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet*. 2000;26(4):470-3.
- 13 Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):24-34.
- 14 Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med*. 2005;83(9):682-92.
- 15 Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, Abecasis GR, Walley AJ, Cox HE, Coleman R, Leaves NI, Trembath RC, Moffatt MF, Harper JI. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2001;27(4):372-3.
- 16 Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):210-6.
- 17 Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240-5.
- 18 Sturgill S, Bernard LA. Atopic dermatitis update. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(4):396-401.

-
- 19 Freiberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith L, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 6th ed. Vol 1, 2003. p.1464.
- 20 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(2):98-102.
- 21 Williams HC. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 1995;13(3):649-57.
- 22 McNally NJ, Phillips DR, Williams HC. The problem of atopic eczema: aetiological clues from the environment and lifestyles. *Soc Sci Med*. 1998;46(6):729-41.
- 23 Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ*. 1992;304(6831):873-5. Erratum in: *BMJ* 1992;304(6835):1157.
- 24 Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ*. 1994;308(6937):1132-5.
- 25 - Emerson RM, Williams HC, Allen BR. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral. *Br J Dermatol*. 1998;139(1):73-6.
- 26 Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259.
- 27 Heratizadeh A, Werfel T, Kapp A. [Atopic dermatitis: The hygiene hypothesis: Prevention through helminth infections?] *Hautarzt*. 2006;57(7):576, 578-85.

-
- 28 Yazdanbakhsh M, Wahyuni S. The role of helminth infections in protection from atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(5):386-91.
- 29 Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC): fase 3. *Jornal de Pediatria*. 2006;82(5). ISSN 0021-7557.
- 30 Taïeb A. [Atopic dermatitis: definition, epidemiology, natural history, severity and scores]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132(Spec No 1):1S35-43.
- 31 Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):765-71.
- 32 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44-7.
- 33 Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, Szmurlo A. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1995;190(4):317.
- 34 Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol*. 2000 Jun;136(6):763-9. Review.
- 35 Sprickelman AB, Tupker RA, Burgerhof H, Schouten JP, Brand PL, Heymans HS, van Aalderen WM. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of three scoring systems. *Allergy*. 1997;52(9):944-9.

-
- 36 Bohme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(5 Pt 1):785-92.
- 37 Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004;113(5):651-7. Review.
- 38 Serup J. Characterization of contact dermatitis and atopy using bioengineering techniques. A survey. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1992;177:14-25.
- 39 Vilaplana J, Coll J, Trullas C, Azon A, Pelejero C. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(1):28-33.
- 40 Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, Nater JP. Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1990;123(2):199-205.
- 41 Lee, CH, Maibach HI. Study of cumulative irritant contact dermatitis in man utilizing open application on subclinically irritated skin. *Contact Dermatitis*. 1994;30(5):271-5.
- 42 Loden M. Biophysical properties of dry atopic skin and normal skin with special reference of skin care products. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1995;192:1-48. Review.
- 43 EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. Berardesca,E; EEMCO (european group for efficacy measurements on cosmetics and other topical products). *Skin Research and Technol*. 1997;3:126-132.

-
- 44 Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol.* 1995 Nov;75(6):429-33.
- 45 Giusti G, Seidenari S. La barriera cutânea nei bambini con dermatite atopica; valutazione instrumentale in 200 pazienti e 45 controlli. *Riv Ital Pediatr.* 1998; 24:954-959
- 46 Seidenari S, Belletti B, Schiavi ME. Skin reactivity to sodium lauryl sulfate in patients with respiratory atopy. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Jul;35(1):47-52.
- 47 Cristopher E, Kligman AM. Visualization of the cell layers of the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1964;42:406-7.
- 48 Blank IH. Transport across the stratum corneum. *Toxicol appl Pharmacol.* 1969;3 (suppl):23-9.
- 49 Scheuplein RJ, Blank IH. Permeability of he skin. *Physiol Rev.* 1971;51:702-47.
- 50 Sato J, Denda M, Chang S, Elias PM, Feingold KR. Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2002;119:900-4.
- 51 Odland G, Reed T. Epidermis. In: Zelickson A, ed. *Ultrastructure of normal and abnormal skin.* Philadelphia: Lea & Fabiger; 1967. p.54-75.
- 52 Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *Am Inst Chem Eng J.* 1975;21:985-96.

-
- 53 Johnson ME, Blankschtein D, Langer R. Evaluation of solute permeation through the stratum corneum: lateral bilayer diffusion as the primary transport mechanism. *J Pharm Sci.* 1997;86:1162-72.
- 54 Elias PM, Menon GK. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res.* 1991;24:1-26.
- 55 Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(11):771-88. Review.
- 56 Tsai K, Valente NYS, Nico MMS. Inflammatory peeling skin syndrome studied with electron microscopy. *Pediatric Dermatology.* 2006;23(5):488-92.
- 57 Elias PM, Feingold KR. Permeability barrier homeostasis. In: Elias PM, Feingold KR. *Skin barrier.* New York: Taylor & Francis; 2006. p.337-362.
- 58 Steinert PM, Cândi E, Karsatova T, Mrekov L. Small proline rich proteins are cross-bridging proteins in the cornified cells envelopes of stratified squamous epithelia. *J Struct Biol.* 1998;122:76-85.
- 59 Feingold KR. The regulation and role of epidermal lipid synthesis. *Adv Lipid Res.* 1991;24:57-82.
- 60 Fartasch M, Williams ML, Elias PM. Altered lamellar body secretion and stratum corneum membrane structure in Netherton syndrome: differentiation from other infantile erythrodermas and pathogenic implications. *Arch Dermatol.* 1999;135(7):823-32.

-
- 61 Proksch E, Holleran WM, Menon GK, Elias PM, Feingold KR. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol*. 1993 May;128(5):473-82. Review.
- 62 Elias PM. The stratum corneum revisited. *J Dermatol*. 1996 Nov;23(11):756-8. Review.
- 63 Wood LC, Elias PM, Calhoun C, Tsai JC, Grunfeld C, Feingold KR. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. *J Invest Dermatol*. 1996 Mar;106(3):397-403.
- 64 Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Derm*. 1999;10(3):119-26.
- 65 Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21(2):134-44.
- 66 Linde YW. Dry skin in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl*. (Stockh). 1992;177:9-13. Review.
- 67 Di Nardo A, Wertz P, Gianetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:27-30.
- 68 Pilgram GS, Vissers DC, Van der Meulen H, Pavel S Lavrijsen SP, Bouwstra JA, Koerten HK. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichtiosis. *J Invest Dermatol*. 2001;117:710-7.

-
- 69 Murata Y, Ogata J, Higaki Y, Kawashima M, Yada Y, Higuchi K, Tsuchiya T, Kawainami S, Imogawa G. Abnormal expression of sphingomyelinase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol*. 1996;106:1242-9.
- 70 Diepgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1992;176:13-8. Review.
- 71 Fartasch M. Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc Res Tech*. 1997;38:361-72.
- 72 Hirao T, Terui T, Takeuchi I, Kobayashi H, Okada M, Takahashi M, Tagama H. The ratio of immature cornified envelopes does not correlate with parakeratosis in inflammatory skin disorders. *Exp Dermatol*. 2003;12:591-601.
- 73 Pastore S, Giustizieri ML, Mascia F, Giannetti A, Kaushansky K, Girolomoni G. Dysregulated activation of activator protein 1 in keratinocytes of atopic dermatitis patients with enhanced expression of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. *J Invest Dermatol*. 2000;115:1134-43.
- 74 Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High expression of sphingomyelinase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2000;115:406-13.
- 75 Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. Periodic synopsis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:115-28.

-
- 76 Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(4):215-23. Review.
- 77 Farwanah H, Raith K, Neubert RH, Wohlrab J. Links ceramide profiles of the uninvolved skin in atopic dermatitis and psoriasis are comparable to those of healthy skin. *Arch Dermatol Res*. 2005;296(11):514-21.
- 78 Lebwohl M, Herrmann LG. Impaired skin barrier function in dermatologic disease and repair with moisturization. *Cutis*. 2005;76(6 Suppl):7-12.
- 79 Zink P. [Methods for the determination of mechanical properties of the skin of the human corpse]. *Dtsch Z Gesamte Gerichtl Med*. 1965;56(6):349-70.
- 80 Ridge MD, Wright V. Mechanical properties of skin: a bioengineering study of skin structure. *J Appl Physiol*. 1966;21(5):1602-6.
- 81 Tupker RA. Baseline transepidermal water loss (TEWL) as a prediction of susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Contact Dermatitis*. 1989;20:265.
- 82 Rudolph R, Kownatzki E. Corneometric, sebumetric and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with a urea emulsion versus a detergent cleanser. *Contact Dermatitis*. 2004;50(6):354-8.
- 83 Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol*. 2001;7(2):73-7.

-
- 84 Yilmaz E, Borchert HH. Effect of lipid-containing, positively charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema - an in vivo study. *Int J Pharm.* 2006;307(2):232-8.
- 85 Serup J. A three-hour test for rapid comparison of effects of moisturizers and active constituents (urea). Measurement of hydration, scaling and skin surface lipidization by noninvasive techniques. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1992;177:29-33.
- 86 Agache P, Humbert P. *Measuring the skin, non-invasive investigations, physiology, normal constants.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
- 87 Nilsson GE. Measurement of water exchange through the skin. *Med Biol Eng Comput.* 1997;15:209-18.
- 88 Barel AO, Clarys P. Study of the stratum corneum barrier function by transepidermal water loss measurements: comparison between two commercial instruments: Evaporimeter and Tewameter. *Skin Pharmacol.* 1995;8(4):186-95.
- 89 Miteva M, Richter S, Elsner P, Fluhr JW. Approaches for optimizing the calibration standard of Tewameter TM 300. *Exp Dermat.* 2006;15:904-12.
- 90 Giusti G, Seidenari S. La barriera cutanea nei bambini con dermatite atopica: valutazione instrumentale in 200 pazienti e 45 controlli. *Riv Itali Pediatr.* 1998;24:954-9.
- 91 Loffler H, Effendy I. Skin susceptibility of atopic individuals. *Contact Dermatitis.* 1999;40:239-42.

-
- 92 Agner T. Skin susceptibility in uninvolved skin of hand eczema patients and healthy controls. *Br J Dermatol.* 1991;125:140-6.
- 93 Conti A, Di Nardo A, Seidenari S. No alteration of biophysical parameters in the skin of subjects with respiratory atopy. *Dermatology.* 1996;192:317-320.
- 94 Watanabe M, Tagami H, Horii I, Takahashi M, Kligman AM. Functional analyses of the superficial stratum corneum in atopic xerosis. *Arch Dermatol.* 1991;127(11):1689-92.
- 95 Agner T, Serup J. Comparison of two electrical methods for measurement of skin hydration. An experimental study on irritant patch test reactions. *Bioeng Skin.* 1988;4:263-9.
- 96 Fluhr JW, Gloor M, Lazzerini S, Kleesz P, Grieshaber R, Berardesca E. Comparative study of five instruments measuring stratum corneum hydration (CORNEOMETER CM 820 and CM 825, Skicon 200, Nova DPM 9003, DermaLab) Part II. In vivo. *Skin Res Technol.* 1999;5(3):
- 97 Matta A, Muret P, Humbert P. In vivo calibration of the corneometer CM 820 and the evaporimeter EP1 Servomed for the assessment of the water content of the upper part of the epidermis using a water sorption Desorption test, 13th ISBS Congress, Jerusalém, March 2000.
- 98 Loden M, Olsson H, Axell T, Linde YW. Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br J Dermatol.* 1992;126(2):137-41.
- 99 Loden M, Andersson AC, Lindberg M. The number of diagnostic features in patients with atopic dermatitis correlates with dryness severity. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(5):387-8.

-
- 100 Werner Y. The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with the Corneometer CM 420. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(4):281-4.
- 101 Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin T, Oman H, Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Res Technol.* 2001;7(4):209-13.
- 102 Fuchs M, Schliemann-Willers S, Heinemann C, Elsner P. Tacrolimus enhances irritation in a 5-day human irritancy in vivo model. *Contact Dermatitis.* 2002;46(5):290-4.
- 103 Aoki T. Serum antidiuretic hormone is elevated in relation to the increase in average total body transepidermal water loss in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):359-63.
- 104 Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objectivemeasure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol.* 2003 Nov;139(11):1417-22.
- 105 Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1989;144:13-4.
106. Recommendations from the Interagency Committee for the Review of the Racial and Ethnic Standards to the Office of Management and Budget Concerning Changes to the Standards for the Classification of Federal Data on Race and Ethnicity. www.whitehouse.gov/omb/fedreg/directive_15.html em 21/07/08

-
- 107 Thune P. Evaluation of the hydration and water holding capacity in atopic skin and so called dry skin. *Acta Derm Venereol* (Stockholm). 1989;144 (suppl):133.
- 108 Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol*. 1992;127:221
- 109 Semper AE, Heron K, Woollard AC, Kochan JP, Friedmann PS, Church MK, Reischl IG. Surface expression of Fc epsilon RI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug;112(2):411-9.
- 110 Matsumoto M. Difference in ceramide composition between dry and normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2000;79:246.
- 111 Sakurai K. Occurrence of patchy parakeratosis in normal appearing skin in patients with atopic dermatitis and in patients with healed atopic dermatitis: a cause of impaired barrier function of the atopic skin. *J Dermatol Sci*. 2002;30(3):37.
- 112 Schaffer T, Vieluf D, Beherendt H, Kramer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy. Results of a study in East and West Germany. *Allergy*. 1996;51:532-9.
- 113 Larsson P, Liden S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12-16 years of age. *Acta Derm Venereol* (Stockh). 1980;60:415-423.

-
- 114 Coghi S, Bortoletto MC, Sampaio SAP, Andrade Jr HF, Aoki V. Quality of life is severely compromised in adults patients with atopic dermatitis in Brazil, specially due mental components. *Clinics*. 2007;62(3):245-52.
- 115 Fiore RW, Comparsi AB, Reck CL. Variação na prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *J Pneumol*. 2001;27:237-42.
- 116 Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH and causl sebum content. *Arch Dermatol*. 1991;127:1806-9.
- 117 Jacobi U, Gautier J, Sterry W, Ladermann J. Gender related differences in the physiology of the stratum corneum. *Dermatology*. 2005;211:312-7.
- 118 Agner T, Damm P, Skouby SO. Menstrual cycle and skin reactivity. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:566-70.
- 119 Willians HC, Burney PGJ, Ray RJ, Strachan D, Hau RJ. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. II. Observer variation and clinical diagnosis ans signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131:397-405.
- 120 Folster-Holst R, Weincental M, Steinland K, Polzhofer G, Cristophers E. Eczema infantum and its prognosis. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:410-2.
- 121 Ewans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn *Biol Neonate*. 1986;49(2):74.

-
- 122 Giusti F. Skin barrier, hydration and pH of the skin of infants of 2 years of age. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(2):93.
- 123 Coon CS. *The origin of races*. New York (NY): Alfred A. Knopf; 1962.
- 124 Berardesca E, Maibach H. Ethnic skin. Overview of structure and function. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:S139-42.
- 125 Sugino K, Imokawa G, Maibach H. Ethnic difference of stratum corneum lipid in relation to stratum corneum function. *J Invest Dermatol*. 1993;100:597.
- 127 Berardesca E, Pirot F, Singh M, Maibach H. Differences in stratum corneum and pH gradient when comparing white Caucasian and black African and American skin. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):855-7.
- 128 Warriar AG. A comparison of black and White skin using non invasive methods. *J Soc Cosmet Chem*. 1996;47:229.
- 129 Andersen KE, Maibach HI. Black and white human skin differences. *J Am Acad Dermatol*. 1979;1:276-82.
- 128 DeLuca R, Balestrier A, Dinle Y. Measurement of cutaneous evaporation. 6. Cutaneous water loss in the people of Somalia. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1983;59:1499-501.
- 130 Kompaore F, Marty JP, Dupont C. In vivo evaluation of the stratum corneum barrier function in blacks, caucasians and asians with two non invasive methods. *Skin Pharmacol*. 1993;62:200-7.

-
- 131 Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol*. 2003;139(11):1417-22.
- 132 Bem-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Reliance on erythema scores may mask severe atopic dermatitis in black children compared with their white counterparts. *Br J Dermatol*. 2002;147:920-25.
- 133 Emerson RM, Charman CR, Williams HC. The Nottingham Eczema Severity Score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading. *Br J Dermatol*. 2000 Feb; 142(2):288-297.
- 134 Kulthanan K, Samutrapong P, Jiamton S, Tuchinda P. Adult-onset atopic dermatitis: a cross-sectional study of natural history and clinical manifestation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2007 Dec;25(4):207-14.
135. Neumann E, Amtage D, Bruckner-Tuderman L, Mockenhaupt M. A single-center open-label long-term comparison of tacrolimus ointment and topical corticosteroids for treatment of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Jan 30; [Epub ahead of print]
136. Ring J, Abraham A, de Cuyper C, Kim K, Langeland T, Parra V, Pigatto P, Reunala T, Szczepanski R, Möhrenschrager M, Bräutigam M, Rossi AB, Meents-Kopecky E, Schneider D. Control of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% under daily practice conditions: results of a 2000 patient study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Feb;22(2):195-203.

-
137. Zuberbier T, Heinzerling L, Bieber T, Schauer U, Klebs S, Bräutigam M. Steroid-sparing effect of pimecrolimus cream 1% in children with severe atopic dermatitis. *Dermatology*. 2007;215(4):325-30.
 138. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2006;45(6):698-701.
 139. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):772-80.
 140. Hon KL, Wong KY, Leung TF, Chow CM, Ng PC. Comparison of skin hydration and evaluation sites and correlations among skin hydration, transepidermal water loss, SCORAD index, Nottingham Eczema Severity Score and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):45-50.
 141. Gupta J, Grube BA, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, Assa'ad AH, Hershey GKK. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Dermatol*. 2008; Mar 121 (3):725-730.
 142. Spalding SM, Wald V, Bernd LAG. IgE sérica total em atópicos e não atópicos na cidade de Porto Alegre. *Rev Assoc Med Bras*. 2000;46(2): 93-7.
 143. Novak N, Bieber T. Allergic and non allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:252-62.

-
144. Park JH, Choi YL, Namkung JH, Kim WS, Lee JH, Park HJ, Lee ES, Yang JM. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):778-83.
145. Novak N, Tepel C, Koch S, Brix K, Bieber T, Kraft S. Evidence for a differential expression of the Fcepsilon R1gamma chain in dendritic cells of atopic and nonatopic donors. *J Clin Invest*. 2003;111:1047-56.
146. Schmidt-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Adkis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001;56:841-9.
147. Tayeb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Derm*. 1999;41:177-80. Review
148. Weber MB, Petry V, Weis L, Mazzotti NG, Cestari TF. Avaliação da relação do prurido e níveis sanguíneos de IgE com a gravidade do quadro clínico em pacientes com dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3):245-8.
149. Bromm B, Schairen E, Darsow U, Ring J. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man 1995. *Neuroscience Lett*. 1995;187:157-60.
150. Darsow U, Ring J, Schairen E, Bromm B. Correlations between histamine-induced wheal, flare and itch. *Arch Dermatol Res*. 1996;288:436-441.
151. Hägermark O. Peripheral and central mediators of itch. *Skin Pharmacol*. 1992;5(1):1-8. Review.

-
- 152 Arai I, Takaoka A, Hashimoto Y, Honma Y, Koizumi C, Futaki N, Sugimoto M, Takahashi N, Inoue T, Nakanishi Y, Sakurai T, Tanami T, Yagi M, Ono N, Nakaike S. Effects of TS-022, a newly developed prostanoid DP1 receptor agonist, on experimental pruritus, cutaneous barrier disruptions and atopic dermatitis in mice. *Eur J Pharmacol.* 2007;556(1-3):207-14. Epub 2006 Nov 3.
- 153 Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine induced itch and alopecia (ichthy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:348-52.
- 154 Pinnagoda J, Tupker RA, Coenraads PJ, Nater JP. Prediction of susceptibility to an irritant response by transepidermal water loss. *Contact Dermatitis.* 1989;20:341-6.
- 155 Lee CH, Chuang HY, Shih CC, Jong SB, Chang CH, Yu HS. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1100-7.
- 156 Salob SP, Atherton DJ. Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology. *Clinics Pediatrics.* 1993;91:8-12.
- 157 Seidenari S, Belletti B, Schiavi ME. Skin reactivity to sodium lauryl sulfate in patients with respiratory atopy. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(1):47-52.
- 158 Pastore S, Mascia F, Giustizieri ML, Giananetti A, Giromoloni G. Pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp. (Warz)* 2000;48(6):497-504.

- 159 Nassif A, Chang SC, Storrs SJ, Hanifin JM. Abnormal skin irritation in atopic dermatitis and atopy without dermatitis. *Arch Dermatol.* 1994;130:1401-7.
- 160 Marenholz I, Nickel R, Rüschenhoff F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, Grüber C, Lau S, Worm M, Keil T, Kurek M, Zaluga E, Wahn U, Lee YA. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):866-71.
- 161 Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Smith FJ, McLean WH, Mukhopadhyay S. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):64-8.
- 162 Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(1):89-93.