



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

TIAGO RAFAEL FERNANDES GOMES

***DISRUPÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA, ECZEMA
ATÓPICO E MARCHA ALÉRGICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

OUTUBRO/2015

Índice

| | |
|---|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 3 |
| 1. RESUMO | 5 |
| 2. ABSTRACT | 6 |
| 3. INTRODUÇÃO | 7 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS | 10 |
| 5. BARREIRA CUTÂNEA | 11 |
| 6. ECZEMA ATÓPICO | 21 |
| 6.1. Epidemiologia | 21 |
| 6.2. Manifestações clínicas..... | 21 |
| 6.3. Diagnóstico..... | 23 |
| 6.4. Patogénese | 25 |
| 6.5. Genética..... | 28 |
| 7. ECZEMA ATÓPICO E DISFUNÇÃO DA BARREIRA EPIDÉRMICA | 30 |
| 7.1. Filagrina | 30 |
| 7.2. Desmossomas | 32 |
| 7.3. Proteases Endógenas | 33 |
| 7.4. <i>Tight junctions</i> | 34 |
| 7.5. Proteínas Exógenas e <i>Staphylococcus aureus</i> | 34 |
| 7.6. Corticóides endógenos e exógenos..... | 38 |
| 8. SENSIBILIZAÇÃO E MARCHA ALÉRGICA | 39 |
| 8.1. Teoria da Higiene | 41 |
| 8.2. TSLP..... | 43 |
| 8.3. Asma Alérgica..... | 45 |
| 8.4. Rinite Alérgica | 45 |
| 8.5. Alergia Alimentar..... | 46 |
| 9. TRATAMENTO DO ECZEMA ATÓPICO | 48 |
| 9.1. Evicção de desencadeantes..... | 48 |
| 9.2. Restaurar a função da barreira cutânea..... | 49 |
| 9.3. Terapêutica Anti-inflamatória | 51 |
| 9.3.1. Corticosteróides tópicos | 51 |
| 9.3.2. Inibidores da calcineurina tópicos | 52 |
| 9.3.3. Derivados do alcatrão | 53 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 9.4. | Terapêutica anti-infecciosa | 54 |
| 9.5. | Terapêutica imunossupressora sistêmica..... | 55 |
| 9.6. | Tratamento do futuro..... | 55 |
| 9.6.1. | Dupilumab | 56 |
| 9.6.2. | Imunoterapia dirigida a alérgenos | 56 |
| 9.6.3. | Omalizumab | 57 |
| 9.6.4. | Mepolizumab..... | 57 |
| 10. | PREVENÇÃO DO ECZEMA ATÓPICO E MARCHA ALÉRGICA | 59 |
| 11. | CONCLUSÃO..... | 62 |
| 12. | AGRADECIMENTOS | 63 |
| 13. | BIBLIOGRAFIA | 64 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP – péptido antimicrobiano

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*

CDSN – corneodesmosina

CLDN-1 – claudina-1

DA – dermatite atópica

DSG1 – desmogleína-1

EDC – complexo de diferenciação epidérmica

FLG – filagrina

FcεRI – recetor Fcε tipo I

FcεRII – recetor Fcε tipo II

GM-CSF – fator estimulante de colónias granulocíticas-macrofágicas

hBD – β-defensina

hCAP – catelicidina

ICT – inibidores da calcineurina tópicos

IDA – imunoterapia dirigida a alergénios

IgE – imunoglobulina E

IFN-γ – interferão-γ

IL – interleucina

IL-4RA – recetor alfa da interleucina 4

KLK – kaliceína

LC – células de Langerhans

LEKTI – inibidor linfoepitelial “*Kazal-type 5*”

LOR – loricrina

LPS – lipopolissacarídeo

mRNA – RNA mensageiro

NOD – *nucleotide-binding oligomerization domain*

PAMP – *pathogen associated molecular patterns*

PAR2 – *protease-activated receptor*

PRR – *pathogen recognition receptor*

SAGs – superantigénios

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

SPINK5 – inibidor de serina protease “*Kazal-type 5*”

Th – T helper

TJ – *tight-junctions*

TLR – *toll-like receptors*

TNF – fator de necrose tumoral

TSLP – linfopoiétina estromal tímica

1. RESUMO

Em doentes com eczema atópico há uma série de alterações na constituição e função da barreira epidérmica, dando origem a uma barreira disfuncional. É através dessa barreira alterada que se julga ocorrerem sucessivas exposições a alérgenos ambientais, que fomentam uma resposta exagerada de linfócitos T *helper* 2. A associação entre vários fatores relacionados com a disfunção da barreira, nomeadamente imunológicos (resposta Th2 e TSLP), genéticos (mutações dos genes da filagrina e SPINK5) e ambientais (exposição alérgica), facilita o desenvolvimento de uma sensibilização sistémica responsável pela origem de sintomas atópicos em outros órgãos (asma e rinite alérgicas). Assim, para travar esta evolução natural de eventos atópicos, conhecida por marcha atópica, tem sido proposto que a terapêutica dirigida à barreira disfuncional possa ser um mecanismo eficaz de tratamento da dermatite atópica e de prevenção da marcha atópica. Nesta revisão far-se-á referência à disrupção da barreira cutânea típica do eczema atópico e de que forma é que esta influencia o desenvolvimento de outras manifestações atópicas.

PALAVRAS-CHAVE: “dermatite atópica”, “barreira cutânea”, “marcha atópica”, “alergia alimentar”, “asma”, “rinite alérgica”.

2. ABSTRACT

In patients with atopic dermatitis there are many changes in the constitution and function of the epidermal barrier, which contributes to a dysfunctional barrier. This barrier facilitates successive exposure to environmental allergens, which promote an exaggerated response of T helper 2 lymphocytes. The relationship between several factors related to epidermal barrier dysfunction, namely immunological (Th2 response and TSLP), genetic (filagrin and SPINK5 gene mutations) and environmental (allergens exposure), leads to the development of a systemic sensitization responsible for atopic symptoms in other organs (asthma and allergic rhinitis). To prevent this natural progression, known as the atopic march, it has been proposed that the treatment of the dysfunctional barrier might be an effective method for treatment of atopic dermatitis and prevention of the atopic march. This review characterizes the dysfunctional skin barrier in atopic dermatitis and explains how this can influence the development of other atopic manifestations.

KEYWORDS: “atopic dermatitis”, “skin barrier”, “atopic march”, “food allergy”, “asthma”, “allergic rhinitis”.

3. INTRODUÇÃO

A atopia é definida pela suscetibilidade pessoal e/ou familiar para a sensibilização e produção de anticorpos IgE em resposta a um fator ambiental, dando origem a várias manifestações alérgicas (asma, rinoconjuntivite alérgica, eczema atópico e alergia alimentar) (1,2).

A evolução natural dessas manifestações, que frequentemente se inicia com o eczema atópico e/ou alergia alimentar e que progride gradualmente para asma e rinoconjuntivite alérgica, é definida por marcha atópica (2,3).

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento da prevalência das doenças atópicas (eczema atópico, asma e rinoconjuntivite alérgica). De acordo com o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), entre 1993 e 2002, verificou-se um aumento da prevalência em Portugal do eczema atópico e da rinite alérgica em crianças de 6-7 e 13-14 anos. Nos dados recolhidos acerca da “pieira”, a prevalência manteve-se igual no grupo de 6-7 anos para o mesmo período de tempo, mas encontrou-se um aumento no grupo de 13-14 anos (4). Estima-se que atualmente as doenças atópicas afetem cerca de 20% da população dos países desenvolvidos (1). As comorbilidades inerentes a este grupo de patologias tornaram-nas numa prioridade global dos serviços de saúde.

Considera-se que a dermatite atópica é geralmente o evento inicial da marcha alérgica (3). Atinge cerca de 25% das crianças nos Estados Unidos e, apesar de apenas um terço desses casos persistir até à idade adulta, a grande maioria dessas crianças desenvolverão asma ou rinite alérgica em algum momento da sua vida (5). A disrupção da barreira epidérmica típica do eczema atópico permite que ocorra uma sensibilização primária local mediada por IgE a alérgenos ambientais, seguida de uma sensibilização posterior nas vias aéreas (1,3), levando mais tarde ao desenvolvimento das outras manifestações atópicas.

O risco de desenvolvimento de doenças atópicas é complexo e isso reflete-se no facto de a progressão da marcha alérgica não ser linear. O desenvolvimento destas patologias está muito dependente de fatores genéticos e ambientais (1,6).

Nas doenças atópicas verifica-se uma predominância da resposta dos linfócitos T *helper* 2 (Th2), em relação aos linfócitos T *helper* 1 (Th1) (3). Associadamente, ocorrem ainda outros fenómenos imunes, como a expressão aumentada da linfopoiétina estromal tímica (TSLP) comprovada em estudos com animais (7) e ainda no Homem, e fenómenos genéticos, como as mutações do gene da filagrina e de outras proteínas epidérmicas. A perda de função da filagrina, que codifica uma proteína essencial para a manutenção da estrutura epidérmica (6), afeta significativamente a barreira cutânea com alteração da sua permeabilidade, que poderá estar envolvida na sensibilização a alergénios ambientais e, consequentemente, na marcha alérgica.

Devido ao impacto que as doenças alérgicas exercem na qualidade de vida dos indivíduos, torna-se fundamental apostar numa prevenção eficaz. Algumas medidas preventivas incluem o recurso à via vaginal do parto, promoção do aleitamento materno e evicção do consumo de tabaco pela mãe durante a gravidez (8). Ainda, o reconhecimento de que a dermatite atópica possa ser o evento inicial da marcha atópica despoletou interesse na implementação de medidas de prevenção com vista à correção ou melhoria da barreira epidérmica e ao tratamento precoce da dermatite atópica, com o objetivo de interrupção da marcha alérgica (3). Poderão ser importantes os cuidados da vida diária no sentido de prevenção de agressões à barreira epidérmica (banhos calmantes e aplicação de emolientes) e nos casos de dermatite atópica já estabelecida, a terapêutica pode passar pela aplicação de emolientes, corticoterapia tópica, fármacos tópicos inibidores da calcineurina ou até mesmo imunomoduladores sistémicos (5).

Ao longo deste trabalho serão revistos os conhecimentos atuais sobre a estrutura e fisiologia da barreira cutânea e a sua influência nas alterações inerentes ao eczema atópico e enquanto desencadeantes da marcha alérgica. Far-se-á ainda referência ao efeito nesta marcha alérgica das medidas que visam restabelecer a funcionalidade da barreira epidérmica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho de revisão foi feita uma pesquisa no motor de pesquisa *PubMed*, usando os termos “*atopic dermatitis*”, “*atopic march*”, “*skin barrier*”, “*cutaneous flora*”, “*food allergy*”, “*asthma*”, “*allergic rhinitis*”, “*prevention*”. Selecionaram-se os artigos publicados com menos de 10 anos. Foram consultados alguns artigos retirados das referências dos anteriores. Recorreu-se também ao motor de busca *Clinical Key*, usando os termos “*atopic dermatitis*” e “*skin structure*”.

5. BARREIRA CUTÂNEA

A pele é o maior órgão do corpo humano, atingindo uma área de cerca de 2,0m² no indivíduo adulto (9). Ao localizar-se na interface entre o organismo e o ambiente que o rodeia, tem funções fundamentais a nível da termorregulação, metabolismo, sensibilidade e de proteção. A proteção que a pele nos confere resulta do equilíbrio entre as propriedades mecânicas, físicas e químicas e de fenómenos imunológicos que nela ocorrem, tornando-a numa autêntica barreira contra as agressões diárias que o organismo enfrenta.

Contudo, a função mais importante da barreira cutânea é talvez a manutenção da sua permeabilidade, que previne a perda de água e eletrólitos através da epiderme, o que possibilitou a adaptação do organismo humano ao meio terrestre e permite a manutenção da hidratação adequada das camadas exteriores da pele responsável pela sensação de suavidade e distensibilidade (10). Esta barreira epidérmica é também altamente eficaz contra a entrada de agentes químicos irritantes e agentes biológicos patogénicos.

Existem essencialmente três camadas distintas na pele. A mais profunda, hipoderme, é onde se localiza o tecido adiposo subcutâneo que é fundamental para a termorregulação e outros processos biológicos. A derme é a camada intermédia, sendo constituída por um meio relativamente acelular imerso numa matriz maioritariamente formada por colagénio e em menor quantidade por fibras elásticas. Esta camada, com uma espessura variável entre 1 e 4 mm, serve de estrutura de suporte a vasos sanguíneos, nervos e anexos cutâneos. A camada mais superficial é a epiderme que, ao contrário da derme, é maioritariamente constituída por células. Tem uma espessura de cerca de 150 µm e subdivide-se em quatro partes (estrato basal, espinhoso, granuloso e córneo) (9,11). Alguns autores consideram que nas palmas e nas plantas existe uma camada entre o estrato granuloso e o estrato córneo designada por estrato

lúcido. No entanto, parece não haver características citológicas significativamente distintas (12,13).

Ao longo dos estratos da epiderme ocorre um processo de progressiva maturação e diferenciação das principais células constituintes: os queratinócitos. É no estrato basal que se encontram as células germinativas epidérmicas, um subtipo de queratinócitos, que através de sucessivas divisões dão origem a queratinócitos pós-mitóticos, que a partir daqui não se voltam a dividir. Ao longo da sua ascensão na espessura da epiderme, os queratinócitos vão sofrendo um achatamento progressivo acompanhado pela perda de organelos, perda de água e modificação do seu conteúdo lipídico e proteico, de forma a possibilitar um revestimento cutâneo coeso e impermeável. Os queratinócitos basais estão ancorados à membrana basal por estruturas proteicas designadas por hemidesmossomas, enquanto que entre queratinócitos adjacentes a coesão é feita por desmossomas, *gap junctions*, *tight junctions* e *adherent junctions*. São os desmossomas que condicionam a imagem típica ao microscópio de luz de “espinhas”, semelhantes a pontes, entre as células, e que justificam a designação do estrato espinhoso (9,11).

Os queratinócitos do estrato granuloso contêm grânulos de querato-hialina compostos por pró-filagrina, involucrina e filamentos de queratina. São estas estruturas que dão o aspeto granular deste estrato à observação ao microscópio de luz e que justificam o seu nome. Para além destes grânulos, possuem também os corpos lamelares (9,11).

Os corpos lamelares existem no citoplasma dos queratinócitos da porção superior do estrato espinhoso e em maior número no estrato granuloso. Contêm no seu interior lípidos (colesterol, fosfolípidos, glucosilceramidas e esfingomiélin), enzimas (glucocerebrosidase- β , esfingomiélinase acídica, fosfolipase A2 secretora, lipases acídicas e neutras, kaliceínas 7 e 8 e corneodesmosina). Por intermédio da glucocerebrosidase- β e da esfingomiélinase acídica, as

glucosilceramidas e a esfingomielina, respetivamente, são convertidas em ceramida, o principal lípido constituinte do estrato córneo, essencial para a manutenção da permeabilidade da barreira cutânea. A fosfolipase converte os fosfolípidos em ácidos gordos livres e em glicerol. Os ácidos gordos livres têm uma contribuição importante para o pH ácido da superfície cutânea e da parte mais superficial do estrato córneo que varia entre 5 e 5,5. Este pH é essencial para que ocorram as reações enzimáticas acima descritas e atua ainda como fator antibacteriano. No interior dos corpos lamelares existem ainda péptidos antimicrobianos, como a defensina-beta 2 e catelicidina LL-37 (10).

Ao nível da transição entre o estrato granuloso e o estrato córneo, os corpos lamelares aderem à membrana celular e fazem a extrusão do seu conteúdo para o espaço extracelular onde os lípidos se organizam em membranas lamelares ricas em lípidos que regulam a permeabilidade da barreira. Nestas membranas lamelares dos espaços extracelulares, existem estruturas de natureza hidrofóbica que impedem a perda transepidérmica de água, com raras áreas que facilitam a passagem de água. A constituição destas membranas é de 50% de ceramidas, 25% de colesterol, 15% de ácidos gordos livres e uma pequena percentagem de fosfolípidos (10,11). O glicerol do estrato córneo também contribui para a retenção de água e para a inibição da inflamação (10). Esta camada lipídica confere ainda flexibilidade à barreira epidérmica e suavidade ao estrato córneo (14).

Outro componente fundamental da barreira epidérmica consiste nas *tight junctions* localizadas entre as células da porção intermédia do estrato granuloso. Da sua constituição fazem parte proteínas integrais transmembranares, as claudinas (15), estando descrita a expressão das claudinas 1, 4, 8, 12, 15 e 23 pelos queratinócitos (16). As ocludinas e as moléculas das *zonula occludens* e *adhesion junction* são outros componentes desta estrutura (17). As *tight junctions* regulam o tráfego paracelular entre o meio interno e o ambiente,

através da sua seletividade quanto ao tamanho e carácter iónico das substâncias. Contribuem assim para a manutenção das diferentes concentrações dos iões e solutos dos meios (18).

A passagem dos queratinócitos do estrato granuloso para o estrato córneo implica que ocorra a degradação enzimática dos organelos, do núcleo e da membrana celulares. Uma das reações necessárias é a conversão da pró-filagrina em filamentos monoméricos de filagrina. A filagrina é uma proteína de matriz rica em histidina que promove a agregação e a coesão dos filamentos de queratina (11). Além disso, a filagrina é o substrato para a formação de ácidos policarboxílicos (ácido pirrolidona-carboxílico e ácido transurocânico) que atuam como osmólitos e promovem a passagem de água para o interior dos corneócitos, mantendo-os hidratados (19,20). A conversão de filagrina em ácidos policarboxílicos é mediada pela caspase 14 ou pela bleomicina hidrolase (21). Os ácidos carboxílicos em conjunto com a arginina, ornitina, citrulina, alanina, histidina, serina, glicina e ureia do estrato córneo, são designados por fator de hidratação natural da pele e contribuem também para o pH cutâneo (22). Posteriormente, as células já sem núcleo e organelos, são incorporadas numa estrutura proteica designada por envelope cornificado, que oferece robustez à estrutura epidérmica e que serve de local de fixação aos lípidos das membranas lamelares. Do envelope cornificado fazem parte proteínas como a loricrina (a que está presente em maior quantidade) e a involucrina. Os queratinócitos passam a ser corneócitos, que representam o estadió final de diferenciação dos queratinócitos. Este processo, desde a degradação enzimática do conteúdo intracelular até à formação do envelope cornificado chama-se cornificação. Os desmossomas que unem os corneócitos adjacentes passam a ser corneodesmossomas devido à incorporação da corneodesmosina. Os corneodesmossomas conferem aos corneócitos resistência à tração e ao cisalhamento (14,18).

O processo do desenvolvimento dos corneócitos termina com a descamação cutânea. Esta está dependente da ação de enzimas com atividade de serina protease que degradam os corneodesmosomas (19). As peptidases humanas “*Kallikrein (KLK) – related*” são enzimas da família das serina proteases que se encontram nos espaços extracelulares do estrato córneo e que participam no processo de descamação da pele. Estas enzimas clivam as proteínas dos corneodesmosomas, apresentando uma atividade ótima a um pH ligeiramente alcalino. Algumas das enzimas de maior importância são a KLK5, KLK7 e KLK14. A KLK5 atua como regulador primário da cascata das KLK no estrato córneo. A atividade destas peptidases é controlada por um conjunto de inibidores proteásicos. O inibidor linfoepitelial serina protease “*Kazal-type 5*” (LEKTI), codificado pelo gene SPINK 5, é um destes reguladores altamente dependentes do pH. Para valores de pH mais baixos, há menor atividade inibitória exercida pelo LEKTI. O LEKTI possui quinze domínios serina protease inibitórios, sendo que pelo menos quatro destes têm ação contra alguns subtipos da família das KLK: KLK5, KLK7, KLK14. Como referido anteriormente, as KLK são transportadas até à transição entre o estrato granuloso e o estrato córneo nos corpos lamelares. Aí são libertadas pela ação de peptidases, onde o pH é próximo da neutralidade. Nas camadas superficiais do estrato córneo, onde o pH é mais ácido, a inibição exercida pelo LEKTI é reduzida de forma a permitir a descamação localizada da epiderme (14), ainda que não seja exclusivamente o pH que controla a atividade destas proteases/ anti-proteases (23).

Assim, a epiderme mantém-se em constante renovação, com a produção celular a nível do estrato basal seguida pela migração e diferenciação das células até ao estadió de corneócitos, que acabam por se libertar da epiderme. Este ciclo contribui para a manutenção de uma epiderme íntegra e resistente à penetração de alérgenos e agentes irritantes nas camadas profundas da pele (14) e, juntamente com os péptidos antimicrobianos, funcionam como ótima barreira à penetração de microrganismos patogénicos.

Para além da integridade estrutural da epiderme descrita, as funções de defesa da barreira estão dependentes de uma estreita interação entre o sistema imunitário e a pele.

A imunidade inata permite que o organismo tenha uma resposta rápida a agentes patogénicos, antes que o hospedeiro tenha a capacidade de ativar os mecanismos de imunidade adaptativa, mais específicos e com memória de longa duração (24). Ao contrário da imunidade adaptativa, a imunidade inata não tem a capacidade de adquirir especificidade ou memória para um determinado agente patogénico (11).

As células epiteliais cutâneas e as células residentes na interface entre o nosso organismo e o ambiente que nos rodeia constituem a primeira linha de defesa da imunidade inata (25). As ligações fortes entre corneócitos associadas ao crescimento no sentido exterior da epiderme, contribuem para a impenetrabilidade da barreira e para a eliminação de microrganismos. Da imunidade inata fazem parte os corneócitos, algumas células dendríticas e linfoides, a flora cutânea normal, lípidos e polipeptídeos antimicrobianos, o pH baixo e a temperatura corporal normal (11).

A flora cutânea engloba os microrganismos que colonizam a pele do indivíduo saudável. Esta colonização inicia-se no momento do parto, após a rutura de membranas, durante o qual o recém-nascido contacta com a flora do canal vaginal e com a flora cutânea da mãe e de outros indivíduos que interajam com ele, bem como os microrganismos do próprio ambiente (26). A flora cutânea é constituída por bactérias (por exemplo estafilococos coagulase negativos, corinebactérias e propionobactérias), fungos (principalmente malassezia), vírus e pequenos artrópodes (11,26). Estes microrganismos competem com os agentes nocivos por um local para crescimento na superfície cutânea e pelo uso de nutrientes (27). Além disso, interagem com as células epiteliais e outras células do hospedeiro, contribuindo para a resposta imunitária do organismo (11,24).

A atividade antibacteriana dos lípidos da epiderme, como a esfingosina e ácidos gordos, deve-se à sua capacidade em reduzir o pH da superfície cutânea. A temperatura normal do corpo contribui para a inibição do crescimento de alguns microrganismos (11).

Os queratinócitos e outras células que se podem localizar à epiderme possuem recetores na sua superfície que atuam como estruturas de reconhecimento primordiais para a imunidade inata. Estes recetores designam-se por *pathogen recognition receptors* (PRR's) e subdividem-se em quatro subclasses (*Toll-like receptors*, *NOD-like receptors*, *RIG-like receptors* e *C-type lectin receptors*), sendo os *Toll-like receptors* (TLR's) os mais estudados (24). Os TLR's conseguem ligar-se a uma variedade de estruturas microbianas graças a moléculas da superfície microbiana altamente conservadas, os *pathogen associated molecular patterns* (PAMP's) (25), que são comuns a várias classes de patogéneos (15). A ligação entre os PRR's e os PAMP's provoca a ativação da imunidade inata, resultando na ativação e recrutamento de células imunitárias (células dendríticas imaturas, células *natural killer* e neutrófilos) e na produção de mediadores específicos (citoquinas, quimiocinas e péptidos antimicrobianos) (15). Os péptidos antimicrobianos (AMP's) são proteínas catiónicas que aumentam a permeabilidade das membranas microbianas através da interação com componentes aniónicos, levando à lise microbiana. Dentro dos AMP's, as mais estudadas são as β -defensinas (hBD) e as catelicidinas (hCAP) (17). Foram descritas na pele humana pelo menos uma catelicidina (LL-37) e as β -defensinas 1, 2 e 3 (25), sendo que a hBD-1 está constitutivamente expressa enquanto que as hBD-2 e hBD-3 só são induzidas através da via de sinalização dos TLR's, numa resposta inflamatória (17). A hCAP e hBD-3 desempenham uma ação robusta contra o *Staphylococcus aureus* (reconhecido pelo TLR2), evitando a colonização cutânea por este agente (19,20).

Os macrófagos e as células dendríticas residentes constituem a primeira linha imunitária com capacidade fagocítica que através dos seus PRR's capturam e eliminam agentes patogénicos. As quimiocinas libertadas aquando da ativação dos TLR's dos queratinócitos, estimulam o extravasamento de leucócitos que expressam PRR's. Os neutrófilos são o primeiro grupo infiltrante de leucócitos a chegar ao local da agressão, seguidos pelos monócitos. Aí, os PRR's dos neutrófilos e dos monócitos ou macrófagos medeiam a fagocitose e a destruição intracelular dos agentes patogénicos através da produção de lisozima, defensinas e espécies reativas de oxigénio. Os eosinófilos são células com menor capacidade fagocítica mas têm um papel importante em determinadas circunstâncias como na defesa contra infeções parasíticas, devido à sua desgranulação e deposição de proteínas cationicas na superfície dos parasitas (11).

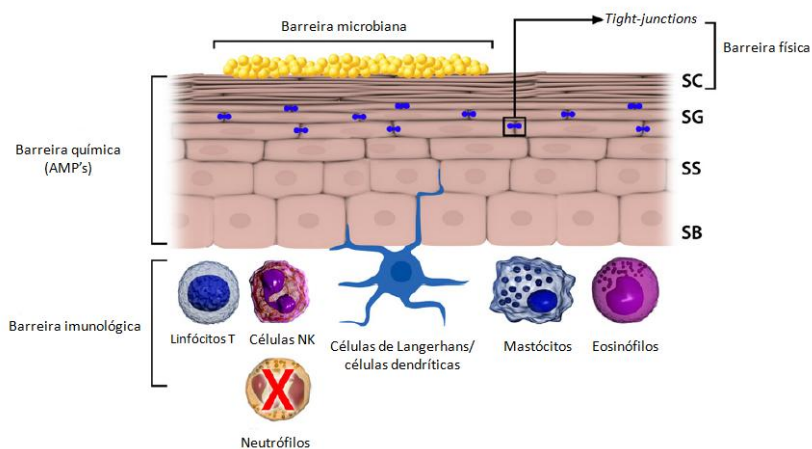


Figura 1 - Componentes da barreira cutânea. SC - estrato córneo; SG - estrato granuloso; SS - estrato espinhoso; SB - estrato basal. Adaptado de Kuo I-H, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):268

As células de Langerhans (LC) representam cerca de 5% das células da epiderme (9). Este subtipo de células dendríticas especializadas na apresentação antígenica é primordial na defesa imunitária cutânea. Na sua superfície localiza-se um recetor de alta afinidade para a IgE, o recetor Fcε tipo I (FcεRI), que permite a apresentação de antígenos reconhecidos pelas

IgE (11,18). As LC captam os antígenos que ultrapassam o estrato córneo e respondem a citocinas inflamatórias produzidas pelos queratinócitos. As LC localizam-se abaixo das *tight junctions* mas quando há disfunção da integridade das *tight junctions*, as dendrites das LC atravessam essas estruturas e captam os antígenos mais superficialmente (15). Após o contacto com o antígeno, estas células são ativadas e migram para os gânglios linfáticos para transmitirem ao sistema imunitário adaptativo a informação acerca do antígeno (28). No gânglio linfático, as células de Langerhans apresentam o antígeno a linfócitos T *naive* que, se ativados, darão origem a linfócitos de memória e efetores que medeiam a resposta específica que os linfócitos T vão exercer.

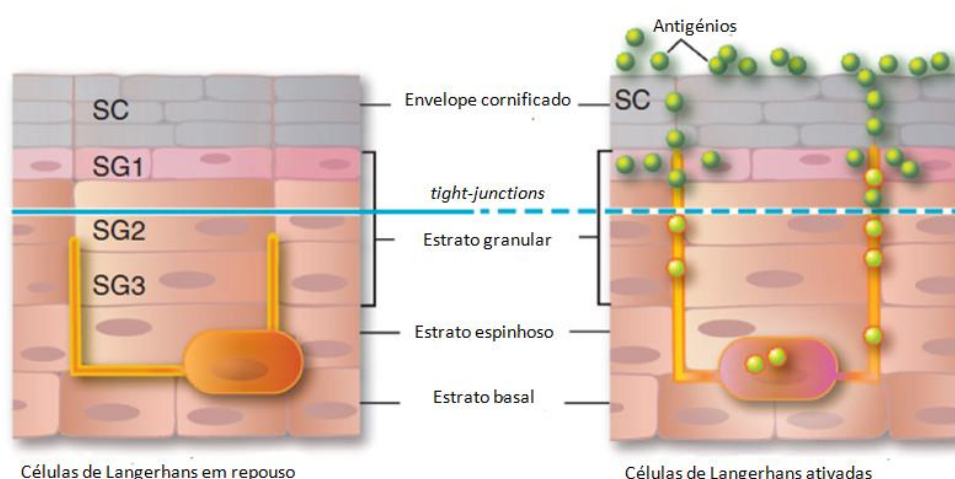


Figura 2 - *Tight-junctions* e penetração das dendrites das células de Langerhans. SC – estrato córneo; SG1, SG2, SG3 – camadas do estrato granuloso. Adaptado de De Benedetto A, Kubo A, Beck L a. Skin Barrier Disruption: A Requirement for Allergen Sensitization? J Invest Dermatol. 2012;132(3):950

A apresentação antígenica pode expor os linfócitos T *naive* a IL-12 e IL-18, que os vão polarizar em linfócitos Th1, ou a IL-4 e IL-13 que os vão polarizar em linfócitos Th2. Os primeiros produzem interferão- γ (IFN- γ) e IL-2 que inibem a expressão de células Th2 e promovem a eliminação de patógenos intracelulares. Os linfócitos Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-13 que suprimem as respostas Th1 (3).

Assim, a diferenciação da resposta das células T que é iniciada pelas células dendríticas vai depender das interações entre os TLR's e o microambiente. Em condições em que a estimulação do TLR da célula dendrítica é feita pela linfopietina estromal tímica (TSLP), há um favorecimento das respostas imunitárias dos linfócitos T do tipo *helper 2*, como veremos adiante. Quando a invasão é feita por antígenos com os quais o sistema imunitário já contactou previamente, as células dendríticas podem apresentar o antígeno a linfócitos T de memória residentes na pele (11). Assim, as células dendríticas são o principal elo de ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa do organismo (28).

É esta interação dinâmica entre o estrato córneo, as *tight junctions* e as células de Langerhans que mantém a homeostasia e defesa cutânea. Qualquer alteração em um destes componentes provoca um desequilíbrio que poderá ter consequências nefastas, como veremos nesta revisão.

6. ECZEMA ATÓPICO

6.1. Epidemiologia

O eczema atópico, também chamado de dermatite atópica (DA), é a patologia inflamatória cutânea mais comum (5), afetando mundialmente cerca de 20% das crianças e 1 a 3% dos adultos (20). Cerca de 60% dos casos têm início no primeiro ano de vida e em 85% dos que virão a ser afetados, os sintomas surgem antes dos 5 anos (25). Sendo uma doença inflamatória crônica caracterizada essencialmente por prurido, xerose e por um curso alternante de exacerbações e remissões, associa-se a um recurso elevado aos cuidados de saúde e a um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, com repercussões físicas e psicológicas, e ainda no ambiente familiar (20,25).

6.2. Manifestações clínicas

As lesões cutâneas na fase aguda são pápulas eritematosas altamente pruriginosas com vesículas e exsudato seroso, que evoluem posteriormente para pápulas escoriadas e descamativas numa fase subaguda. Na fase crônica, as lesões traduzem-se por placas de liquenificação (25,29). As lesões de eczema atópico têm localizações típicas diferentes consoante a faixa etária. Até aos 12 meses, o eczema tem um predomínio pela região malar, couro cabeludo, pescoço, fronte, pulsos, superfícies extensoras das extremidades e nádegas (Figura 3A). A área da fralda é geralmente poupada. Entre o segundo ano de vida e os 10 anos, as zonas afetadas tendem a ser as fossas poplíteas e antecubital, as superfícies flexoras dos pulsos, pálpebras, face e pescoço (Figura 3B). Em adolescentes, as fossas poplíteas e antecubital, a região genital, mamilos, fronte e a região periorbitária são as zonas clássicas (Figura 4). Na idade adulta não há uma distribuição característica, predominando as lesões de eczema localizado, nomeadamente nas mãos e face (pálpebras e lábios) (29). A xerose cutânea típica que ocorre quer na pele lesada, quer na pele sem lesões, reflete a diminuição da

hidratação do estrato córneo (19). A diminuição das ceramidas cutâneas, alterações do pH e mutações da filagrina são algumas das causas apontadas que justificam a xerose (30) e que serão desenvolvidas adiante.



Figura 3 - Eczema atópico. Lesões agudas pruriginosas em áreas convexas da face e das mãos (figura A). Lesões subagudas de eczema flexural, típicas do eczema atópico da infância (figura B). Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

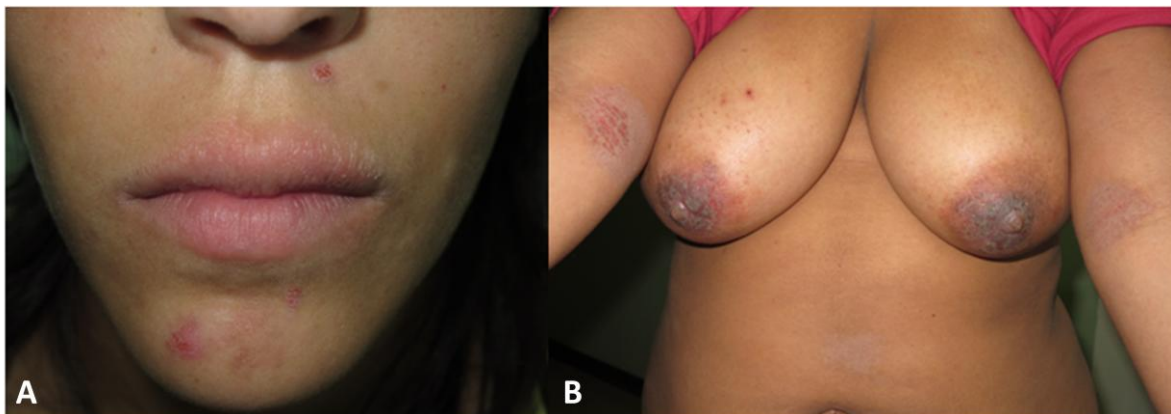


Figura 4 - Eczema atópico do adulto jovem. Lesões eritemato-descamativas dos lábios (figura A) e eczema subagudo dos mamilos e flexuras (figura B). Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

6.3. Diagnóstico

As lesões cutâneas não são patognomônicas do eczema atópico (31). Ainda assim, o diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas da doença, visto que não há um biomarcador confiável que possa ser usado no diagnóstico. A elevação dos níveis de IgE é o achado laboratorial mais comum mas encontra-se ausente em cerca de 20% dos doentes. Além disso, este parâmetro é inespecífico, visto que os valores de IgE podem estar aumentados em outras doenças não atópicas, como tumores, infecções parasitárias e doenças auto-imunes (32). O uso de testes epicutâneos ou testes imediato e *in vitro* para determinar a presença de IgE's específicas a determinados alérgenos é uma medida sensível para a identificação de agentes potencialmente desencadeantes de respostas alérgicas (33).

Assim, ao longo dos anos, foram propostos diferentes grupos de critérios com o objetivo de facilitar e de uniformizar o diagnóstico desta patologia. Os critérios de Hanifin e Rajka, de 1980, foram dos primeiros critérios descritos para diagnóstico da dermatite atópica e ainda hoje têm uma ampla utilização na prática clínica. Resultam de uma compilação de dados da história clínica do doente, exame físico, testes cutâneos e achados laboratoriais. Segundo estes critérios, é necessário que se cumpram pelo menos 3 de 4 critérios *major* e pelo menos 3 de 23 critérios *minor*, (Tabela 1) (34). No entanto, como este método implica a verificação de 27 critérios, torna-se pouco cómodo de aplicar na prática clínica (35). Além disso, apesar de os critérios *major* serem consistentemente encontrados nos doentes, os critérios *minor* também eram encontrados nos grupos de controlo (36). Em 1994, foram propostos critérios de diagnóstico pelo *United Kingdom (UK) Working Party* que reduziram os critérios propostos por Hanafin e Rajka em 1 critério mandatório e 5 critérios *major* dos quais pelo menos 3 têm que ser cumpridos (Tabela 2), não exigindo qualquer tipo de teste laboratorial (32,37). De *et al.* compararam a eficácia dos critérios de diagnóstico de Hanafin e

Rajka com os critérios do *UK Working Party* e encontraram que os primeiros apresentaram sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo superiores aos segundos (36).

Contudo, há que ter em atenção que os critérios citados foram desenvolvidos para crianças mais velhas e adultos, pelo que pode haver dificuldade em usá-los em crianças pequenas. Em crianças com menos de 2 anos, as lesões de eczema podem ser mais transitórias e algumas crianças não descrevem a sensação de prurido, exigindo ao clínico uma identificação subjetiva de um presumível comportamento prurítico (38).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico propostos por Hanifin e Rajka

| |
|---|
| Critérios <i>Major</i> |
| Prurido |
| Morfologia e distribuição típicas: Dermatite nas zonas de pregas em adultos Atingimento da face e extensores em crianças |
| Dermatite crónica e remitente |
| História pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica ou dermatite atópica) |
| Critérios <i>Minor</i> |
| Xerose |
| Ictiose/ hiperlinearidade palmar/ queratose pilar |
| Reatividade imediata em testes cutâneos |
| Níveis elevados de IgE |
| Início em idade precoce |
| Tendência a infeções cutâneas (especialmente <i>S. aureus</i> e <i>Herpes Simplex</i>)/ redução de imunidade mediada por células |
| Tendência a dermatite não específica da mão ou do pé |
| Eczema do mamilo |
| Queilite |
| Conjuntivite recorrente |
| Prega infraorbitária de Dennie-Morgan |
| Queratoconus |
| Catarata subcapsular anterior |
| Escurecimento periorbitário |
| Palidez facial/ eritema facial |
| Pitiríase alba |
| Pregas cervicais anteriores |
| Prurido induzido pelo suor |
| Intolerância a lã e a solventes lipídicos |
| Acentuação perifolicular |
| Intolerância alimentar |
| Curso influenciado por fatores ambientais/ emocionais |
| Dermografismo branco retardado |

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico propostos pelo UK Working Party

| |
|-------------------------------------|
| Critério Mandatório |
| “ <i>Rash</i> ” cutâneo pruriginoso |
| Critérios <i>Major</i> |
| Dermatite das pregas visível |
| Início antes dos 2 anos de idade |
| História pessoal de asma |
| História de pele seca |
| História de dermatite das pregas |

6.4 Patogénese

A patogénese não é consensual. Há duas teorias distintas que tentam explicar a sequência de processos que ocorrem durante a doença. A hipótese “*outside-inside*” aponta que a disfunção da barreira epidérmica, ao permitir a passagem de insultos vindos do exterior, comporta-se como desencadeante da resposta imunitária (30,39). A hipótese “*inside-outside*” sugere que o eczema atópico é despoletado por citocinas que induzem as anomalias da diferenciação epidérmica, resultando numa barreira alterada (5,30). Se por um lado os valores séricos aumentados de IgE e a expressão de citocinas de resposta Th2 apoiam que as alterações imunitárias são um evento central na patogénese da dermatite atópica (40), por outro as alterações do gene da filagrina conferem um risco substancial para a patologia.

O paradigma imunológico geral do eczema atópico é uma resposta mediada por linfócitos Th2. Contudo, aquilo que ocorre é um padrão de resposta Th1 ou Th2 dependendo se se trata de pele lesada ou não lesada e consoante a fase de evolução das lesões. Em comparação com indivíduos saudáveis, a superfície cutânea com lesões agudas e a superfície não lesada de indivíduos doentes apresentam um elevado número de células que expressam IL-4 e IL-13, citocinas associadas a uma resposta do tipo Th2. A IL-31 e TSLP são outras citocinas associadas à resposta Th2 e que estão envolvidas no processo. As células T *helper* 22 (Th22) e a sua citocina IL-22 aumentam também na fase aguda, estimulando o aumento da espessura da epiderme (hiperplasia epidérmica) (30,39). Em oposição, nas zonas da pele

com lesões crónicas, há um maior número de células a expressar IL-5, fator estimulante de colónias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF), IL-12 e IFN- γ e menor número de células a expressar IL-4 e IL-13. Isto faz com que as lesões crónicas de eczema atópico estejam associadas a um predomínio de resposta linfocitária Th1 (41). Assim, esta patologia caracteriza-se por uma resposta inflamatória bifásica, apresentando uma resposta Th2 inicial seguida por uma resposta Th1 na fase crónica (25). As células T reguladoras, que controlam a inflamação cutânea, estão presentes em níveis inferiores na pele de indivíduos com dermatite atópica (11).

A inflamação mediada pelos linfócitos Th2 contribui para a perda de integridade da barreira cutânea. As citocinas Th2 atuam a vários níveis na barreira tornando-a suscetível à entrada de insultos externos.

As citocinas produzidas pelos linfócitos Th2, nomeadamente a IL-4 e IL-13, atuam como fatores de crescimento para linfócitos B (31). Estas citocinas induzem o *switch* da classe de imunoglobulinas sintetizada para a classe IgE e promovem diferenciação eosinofílica. As citocinas IL-4 e IL-13 aumentam a expressão e atividade da KLK7 (17) e, juntamente com a IL-31 e a IL-22, suprimem a expressão de filagrina e loricrina (39,42). Czarnowicicki *et al.* demonstraram que a filagrina e a loricrina estão diminuídas tanto na pele lesada, como na pele não lesada da DA (30). Além disso, as citocinas IL-10, IL-4 e IL-13 conseguem diminuir a expressão do péptido antimicrobiano (AMP) pelos queratinócitos (43). A IL-31, produzida pelas células Th2 e Th22, é indutora de prurido (29). Ao contrário do que ocorre na urticária e na rinite alérgica, os recetores de histamina 1 e 2 parecem não ser mediadores de prurido no eczema (43), explicando a ineficácia do tratamento com anti-histamínicos (44). A escoriação repetitiva local pelo indivíduo perpetua a lesão da barreira, promovendo ainda mais a reação imune (29).

A IL-17 secretada pelos linfócitos Th17 está preferencialmente associada a lesões agudas, mas tem baixa atividade na DA (44). A IL-17 induz a produção de IgE específica por linfócitos B (45) e, em condições normais, estimula a atividade da hBD2 nos queratinócitos, mas esta última ação está parcialmente inibida pelas IL-4 e IL-13 na dermatite atópica (44). A IL-17 medeia ainda a supressão de genes envolvidos na permeabilidade da barreira, nomeadamente da *zona occludens-1* e *zona occludens-2* (22).

Nos indivíduos atópicos, após o contacto com um alérgeno, os linfócitos B produzem sobretudo anticorpos específicos da classe IgE, que se ligam a recetores em células específicas e induzem o início de uma reação alérgica (46). Os recetores de IgE podem ser de alta afinidade (FcεRI) ou de baixa afinidade (FcεRII). Os primeiros existem nos mastócitos, basófilos e células dendríticas enquanto que os segundos são encontrados nos linfócitos B e eosinófilos. Os níveis de recetores de IgE nos mastócitos dos doentes com DA são superiores aos dos indivíduos normais (45,47). Os anticorpos IgE ligam-se a recetores na membrana plasmática das células efectoras e, quando estimulados pelo antígeno específico, induzem a libertação de mediadores de inflamação alérgica (31). O reconhecimento específico do antígeno pelas IgE's ligadas ao FcεRI dos mastócitos induz a sua desgranulação, libertando mediadores proteicos (histamina, serotonina, heparina e proteína básica major), mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos e fator ativador de plaquetas), fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas (TNF- α , TNF- β , IFN, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13) (45).

A resposta mediada pela IgE apresenta uma fase imediata após contacto com o alérgeno em que há libertação de mediadores pelos mastócitos, cursando com eritema e prurido (devido à histamina e triptase). Após a fase imediata, há a fase tardia associada à expressão de moléculas de adesão, que promove a persistência dos sintomas. Julga-se que uma resposta tardia mantida mediada por IgE contribua para a cronicidade da inflamação da

doença (31). As moléculas libertadas pelos mastócitos induzem a ativação e recrutamento de linfócitos Th2 e B, células dendríticas e eosinófilos. A eosinofilia nos tecidos correlaciona-se com a severidade da DA (45). Para além da IL-4 e IL-13, a IL-5 tem um papel importante no recrutamento de eosinófilos. As células de Langerhans epidérmicas na dermatite atópica expressam IgE à superfície e são mais eficientes na apresentação antigénica a linfócitos T do que as células que não expressam (31). Após a captura do alérgénio, as LC migram para os gânglios linfáticos e aí medeiam a diferenciação dos linfócitos Th2 (Figura 5). Esta captura e apresentação mantida pelas LC poderá sustentar a resposta Th2 (46).

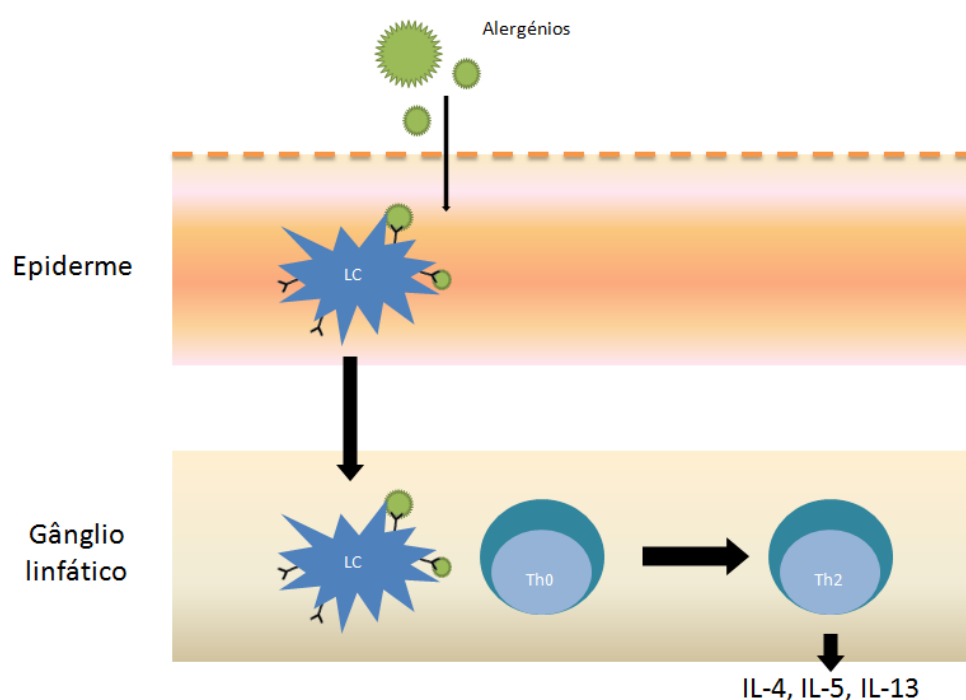


Figura 5 - Após a captação dos alérgénios através da epiderme lesada, as células de Langerhans (LC) migram para os gânglios linfáticos onde polarizam os linfócitos T *naive* em linfócitos Th2 produtores de citocinas Th2.

6.5. Genética

A dermatite atópica é uma doença multifatorial que depende da interação entre fatores genéticos e ambientais. Têm sido descritas algumas variantes genéticas que explicam alguns

dos mecanismos de patogénese desta doença e que influenciam o grau de severidade da doença.

Estudos de concordância genética em gémeos demonstram que os fatores genéticos são um determinante fundamental na génese do eczema atópico, estimando uma contribuição genética de cerca de 80%. Estudos de “*genome wide association*” identificaram alguns loci que conferem suscetibilidade genética para dermatite atópica. Muitos desses loci são zonas pertencentes ou próximas a genes importantes para a imunidade inata (NOD1, NOD2, TLR2), inflamação mediada por células Th2 (IL-4, IL-4RA, IL-13, TSLP) e para a função da barreira cutânea (filagrina, loricrina, involucrina, SPINK5), sugerindo a relevância destes processos no desencadeamento do eczema (5,43).

Foram encontrados os polimorfismos R753Q e A-16934T de TLR2 em casos severos de dermatite atópica e em doentes com DA e outras doenças atópicas. Polimorfismos de IL-4, IL-13, recetor alfa da IL-4 e recetor alfa da IL-13 conferem suscetibilidade a DA (45). Variações genéticas nos genes das citocinas IL-3, IL-5 e do GM-CSF estão associadas a DA (46).

O complexo de diferenciação epidérmica (EDC) é um conjunto de mais de 60 genes localizados no cromossoma 1q21 que são responsáveis pela codificação de proteínas responsáveis pela diferenciação e função da epiderme, entre as quais SPINK5, loricrina, involucrina e filagrina (30). Alguns estudos mostraram existir ligação genética ao cromossoma 1q21 (47), sendo que algumas das principais proteínas constituintes da epiderme codificadas pelo EDC se associam a uma menor expressão nesta patologia (39) e podem explicar algumas das importantes deficiências encontradas na barreira.

7. ECZEMA ATÓPICO E DISFUNÇÃO DA BARREIRA EPIDÉRMICA

O eczema atópico é caracterizado por xerose e por um aumento da perda de água transepidérmica quer nos locais lesados, quer nos não lesados. Apesar de aparentemente normal, a pele não lesada destes indivíduos também é sede de alterações na barreira epidérmica, como o aumento do infiltrado inflamatório e da espessura da epiderme, diminuição da hidratação e da quantidade de lípidos e aumento da perda transepidérmica de água (30). A inflamação característica da dermatite atópica é uma consequência de uma série de alterações herdadas ou adquiridas da barreira cutânea.

Sabe-se que a disfunção da barreira cutânea é um evento central na patogénese do eczema atópico e da marcha alérgica. A disrupção da barreira epidérmica condiciona alterações importantes na permeabilidade cutânea que vão permitir a penetração de alérgenos ambientais na pele (47). A sensibilização cutânea a alérgenos exógenos é frequentemente um evento precoce e relevante na patogénese do eczema atópico e está dependente dessas alterações da função da barreira. Estas alterações da barreira, de seguida abordadas, parecem conduzir a atividade da doença (19).

7.1. Filagrina

As mutações do gene que codifica a pró-filagrina, a proteína precursora da filagrina (FLG), são o fator de risco identificado mais significativo para o desenvolvimento do eczema atópico (48). Cerca de 25% dos doentes apresentam mutações neste gene (cromossoma 1q21), tendo sido identificadas mais de 40 variantes de mutações nulas funcionais (49), que cursam com diminuição dos níveis desta proteína na epiderme (43). Consequentemente, há menos filagrina a sofrer proteólise e menor produção dos ácidos policarboxílicos que contribuem para a manutenção do pH ácido e hidratação normais da pele (19). Os doentes portadores de

mutação da filagrina têm um início mais precoce da dermatite atópica e uma forma mais severa da doença, com elevações marcadas da IgE total (43), de certa forma relacionando as alterações da barreira com as alterações imunológicas.

O primeiro efeito resultante do déficit de filagrina é a diminuição da hidratação do estrato córneo, que gera um gradiente de água ao longo deste estrato, que culmina no aumento da perda de água transepidermica (19). Esta incapacidade de retenção de água pelos corneócitos afeta também a elasticidade e a resistência mecânica da pele (14). Paralelamente, ocorre elevação do pH no estrato córneo que estimula a atividade das serina proteases, acelerando a descamação (19).

Apesar de esta mutação ser um fator de risco importante para a doença, cerca de 60% dos portadores não desenvolvem dermatite atópica, o que sugere que a presença isolada da alteração genética não implica obrigatoriamente a evolução para a patologia (49). Para que a apresentação clínica se manifeste, é necessária a participação de fatores ambientais e a presença de outras alterações genéticas associadas, nomeadamente, em genes responsáveis pela resposta imunitária, particularmente os da inflamação mediada pelos linfócitos Th2 (43,47).

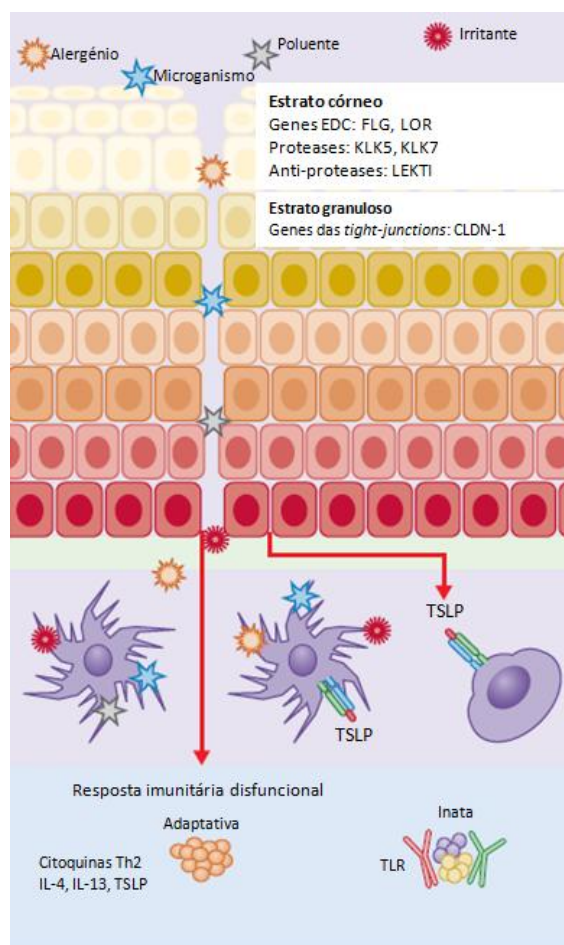


Figura 6 - Anomalias da barreira epidermica e desregulação imunitária: a interação entre os agentes exógenos com as células dendríticas e mastócitos medeia uma resposta Th2. Adaptado de Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. Middleton's Allergy: Principles and Practice. Eighth Ed. Elsevier Inc.; 2014. p. 542

7.2. Desmossomas

Mutações dos genes responsáveis pela codificação das proteínas corneodesmosina (CDSN) e desmogleína-1 (DSG1), que fazem parte do complexo desmossômico, estão também associadas a casos severos de eczema atópico (43). A perda completa da expressão do gene CDSN (cromossoma 6p21) está associada ao “*peeling skin syndrome*” tipo B, no qual o estrato córneo é facilmente destacado das restantes camadas da epiderme. Estes pacientes apresentam uma dermatite crónica associada a asma, rinite alérgica, alergia alimentar, níveis elevados de IgE no soro e eosinofilia (7). A deficiência genética de DSG1 está também associada a dermatite severa, várias alergias e níveis aumentados IgE (43). O

desenvolvimento de intervalos entre os corneócitos aumenta o risco de penetração de agentes irritantes e alergénicos (14).

7.3. Proteases Endógenas

Algumas alterações genéticas em regiões do genoma relacionadas com as serina proteases podem aumentar a atividade destas enzimas. Polimorfismos do gene SPINK5 com perda de função condicionam uma diminuição da expressão do LEKTI. Consequentemente há uma menor inibição exercida sobre as serina proteases, aumentando a clivagem dos corneodesmosomas e diminuindo a coesão entre os corneócitos. Estas proteases promovem ainda a degradação das enzimas envolvidas no processamento dos lípidos extracelulares (glucocerebrosidase- β e esfingomielinase acídica), levando à ausência de produção de ceramida, sendo esta uma anomalia lipídica característica da dermatite atópica (14,19).

Apesar de tudo, a associação entre as alterações do gene SPINK5 e a DA é inferior à observada para as mutações do gene da filagrina (14). As mutações com perda de função de ambos os alelos do SPINK5 (cromossoma 5q32) associam-se ao síndrome de Netherton, que se caracteriza por DA severa com descamação ao nível do estrato granuloso, patologia atópica das mucosas e reações anafiláticas a antígenos alimentares (19,43).

Alguns polimorfismos em genes codificadores das kalicreínas (particularmente da KLK7) estão associados a ganho de função pelas enzimas. Contudo a incidência destes polimorfismos é elevada em indivíduos saudáveis, pelo que a sua influência na atividade enzimática e na dermatite atópica é ainda discutida (19).

7.4. *Tight junctions*

As alterações das *tight junctions* (TJ) estão também envolvidas neste processo. De Benedetto *et al.* demonstraram que a epiderme de doentes com dermatite atópica apresentava uma menor expressão da claudina-1 comparativamente com indivíduos sem a doença, e que essa redução da expressão afetava significativamente a integridade das *tight junctions*. Nesse estudo verificou-se que os níveis de claudina-1 eram inversamente proporcionais aos valores de IgE total e de eosinófilos, ambos marcadores da polaridade Th2. No entanto, em estudos *in vitro* em culturas de queratinócitos, as citocinas Th2 (IL-4 e IL-13) não exerceram inibição sobre a claudina-1, verificando-se pelo contrário um efeito indutor sobre a proteína em queratinócitos normais. Desta forma, a disfunção das TJ não será causada pelas citocinas Th2 (16).

Esta alteração das *tight junctions* condiciona alterações da permeabilidade da barreira, com aumento da passagem de macromoléculas (como por exemplo, alérgenos) e perda da permeabilidade seletiva aos iões (16,49). Verificou-se ainda que, perante as TJ alteradas, as dendrites das células de Langerhans atravessam as TJ. Assim, estas dendrites são detetadas mais superficialmente no estrato córneo onde podem captar os antígenos exógenos que ativam a resposta Th2 em indivíduos geneticamente predispostos (16).

7.5. Proteínas Exógenas e *Staphylococcus aureus*

Alguns agressores exógenos que atingem a pele, tais como os ácaros do pó (*Dermatophagoides*), as baratas, os fungos (por exemplo, *Aspergillus fumigatus*) e os pólenes, possuem ou produzem proteases (50). Estas proteases ambientais podem contribuir para a patogenia da dermatite atópica de duas formas essenciais. Por um lado, possuem atividade proteolítica, capaz de clivar alguns dos componentes proteicos essenciais da barreira,

facilitando a entrada dos alérgenos a elas associados. Além disso, algumas destas proteases atuam como alérgenos reconhecidos por IgE ou também na promoção da sensibilização primária aos alérgenos, através da sua participação na resposta imunitária (14).

No caso dos ácaros do pó (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*), há quatro grupos de enzimas produzidas e que podem ter atividade de serina e/ou cisteína protease (50,51). Tanto as serina como as cisteína proteases, conseguem danificar a integridade das *tight junctions* epidérmicas: clivam a ocludina e a claudina-1 e induzem a proteólise intracelular da *zonula occludens-1*. Estas proteases dos ácaros aumentam assim a permeabilidade cutânea a alérgenos e o seu contacto com células apresentadoras de antígenos e com outros tipos celulares, como os mastócitos e os basófilos. Para além disso, verificou-se que algumas proteases exógenas, como o caso das produzidas pelos ácaros e pelas baratas, ativam o recetor PAR2 (*protease-activated receptor*) que por sua vez inibe a secreção lipídica dos corpos lamelares essencial para a manutenção do equilíbrio da permeabilidade cutânea, atrasando a recuperação da barreira (50).

Ainda, as proteases exógenas induzem respostas pró-inflamatórias e pró-alérgicas. As proteases derivadas dos ácaros induzem a libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-8, GM-CSF, eotaxina e IL-6 nos queratinócitos, no epitélio das vias aéreas e na conjuntiva, com consequente recrutamento de células inflamatórias e células apresentadoras de antígenos. Algumas das enzimas serina proteases dos ácaros, por ação mediada pela ativação do PAR2, conseguem estimular a desgranulação dos eosinófilos. Estudos em ratos demonstraram que a papaína (enzima extraída da papaia com atividade de cisteína protease) induz a libertação de citocinas promotoras de resposta Th2, como a IL-4 (50). Iida *et al.* provaram que a administração epicutânea de papaína em ratos não só danifica a barreira cutânea como também induz respostas mediadas por IgE (52)

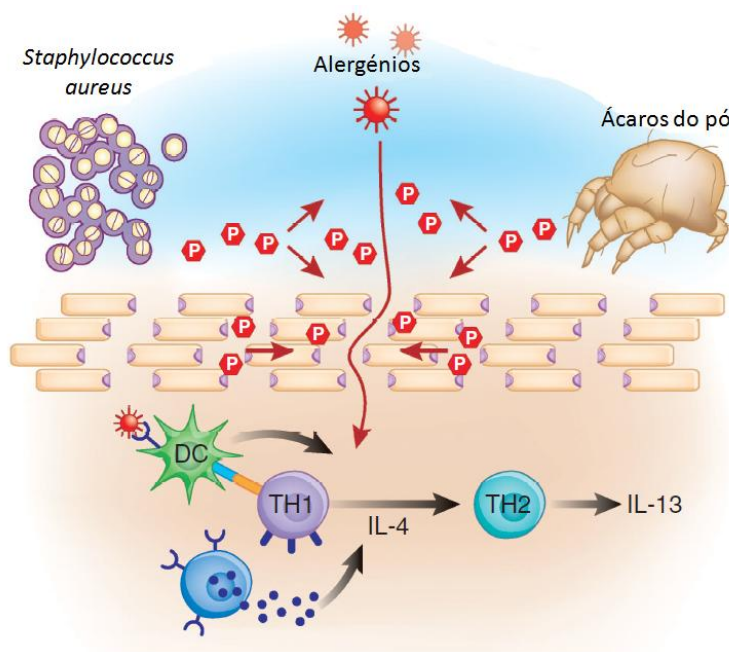


Figura 7 - Interação entre as proteases exógenas e endógenas e a barreira cutânea. A hiperatividade das proteases endógenas associada à ação das proteases exógenas dos ácaros do pó e do *Staphylococcus aureus*, facilitam a clivagem dos corneodesmosomas. Os alérgenos captados são apresentados pelas células dendríticas aos linfócitos T. Por libertação de IL-4, a resposta linfocítica é polarizada a Th2. Adaptado de Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):1893

Desta forma se percebe que estas enzimas são outro fator contribuinte para o processo de sensibilização aos alérgenos e também para a exacerbação da doença alérgica. Uma das defesas endógenas contra alguns alérgenos e, mais concretamente, contra as suas enzimas, é a cistatina A, um inibidor endógeno das proteases existente no suor. Este inibidor bloqueia a ação das enzimas com atividade de serina protease. Sabe-se que os níveis de cistatina A estão reduzidos nos doentes com eczema atópico, suscetibilizando-os à ação das proteases exógenas (50).

Os doentes com eczema atópico têm uma propensão a serem colonizados e infetados por agentes microbianos (44), mostrando que as defesas antimicrobianas também estão comprometidas nesta patologia. A alteração da permeabilidade da barreira favorece a infeção cutânea secundária e a colonização da pele agrava ainda mais a permeabilidade da barreira, mostrando a estreita relação entre a permeabilidade e as defesas antimicrobianas da barreira.

A disfunção da permeabilidade associa-se a uma redução dos níveis de ácidos gordos livres e de esfingosina, provocando um aumento do pH da superfície cutânea, com consequente suscetibilidade a colonização e infeção (19).

O *Staphylococcus aureus* não faz parte da microflora normal da pele (14). No entanto, a colonização por *S. aureus* é uma característica transversal a doentes com dermatite atópica, sendo identificado em cultura em cerca de 90% das lesões cutâneas, conseguindo também colonizar a pele livre de lesões (44). Estes indivíduos são particularmente suscetíveis à colonização por estirpes de *S. aureus* produtoras de superantigénios (SAGs). A colonização por estas estirpes exacerba a doença através do aumento da produção de IgE e do desenvolvimento de IgE específicas direcionadas às exotoxinas estafilocócicas (19). Os SAGs provocam uma desgranulação dos mastócitos após penetrarem na epiderme, e promovem a expressão de mRNA de IL-31, que induz prurido (44). O *S. aureus* produz proteases capazes de degradar os corneodesmosomas através de um mecanismo semelhante ao descrito para as peptidases “*KLK-related*” (14). As proteínas da superfície do *S. aureus* inibem a produção de ácidos gordos livres da epiderme (19) e secretam esfingosina deacetilase que cursa com uma diminuição da produção de ceramida (14). Em respostas mediadas por linfócitos Th2, como o caso do eczema atópico, a IL-4 e IL-13 condicionam uma diminuição da expressão da hCAP LL-37 e da hBD2 e 3 (19,44). Tendo em conta a atividade exercida por estas enzimas contra o *S. aureus*, esta inibição é mais um fator predisponente para a colonização por este agente (19).

A perda das competências antimicrobianas também torna estes indivíduos suscetíveis a infeções por agentes víricos, como o *Herpes Simplex*, as verrugas virais e o *Molluscum contagiosum*, e por agentes fúngicos como a *tinea corporis* e a *Malassezia furfur* (19).

7.6. Corticóides endógenos e exógenos

O stress psicológico induz o aumento dos níveis de glucocorticóides endógenos que vão inibir a síntese de ceramida, colesterol e ácidos gordos livres, essenciais à função da barreira (19). A aplicação prolongada de corticosteróides tópicos aumenta a produção da enzima com atividade de quimiotripsina (KLK7) que degrada os corneodesmosomas, amplificando a disfunção da barreira (47).

8. SENSIBILIZAÇÃO E MARCHA ALÉRGICA

A pele, as vias aéreas e o tubo digestivo estão implicados nas repostas alérgicas sistêmicas. Sabe-se que a reação alérgica a um determinado alergénio pode ser num local diferente daquele em que ocorreu a exposição prévia. Isto sugere que há uma estreita relação entre as várias partes do organismo, provavelmente mediada pelo sistema imunitário.

Como já referido, a integridade da barreira epidérmica confere proteção contra os alergénios. A disrupção desta camada protetora, típica do eczema atópico, faz com que os alergénios consigam atravessar a barreira, suscetibilizando o organismo ao desenvolvimento de doenças atópicas (51). As células epiteliais dos tecidos afetados pelas repostas alérgicas são um componente chave deste tipo de resposta. Quando ativadas, as células epiteliais libertam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que conduzem à polarização da resposta celular e à indução de inflamação. A TSLP é uma destas citocinas, que participa na regulação da resposta alérgica cutânea e das vias respiratórias (53), que será abordada adiante.

A sensibilização epicutânea a alergéneos promove uma resposta imunitária maior do que se a sensibilização ocorrer pela via aérea. Assim, a disfunção da barreira cutânea faz com que esta se torne num local de sensibilização a alergénios ambientais e que predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de alergia respiratória durante a sua vida futura (31). Cerca de 75% das crianças com DA severa desenvolvem asma e/ou rinite alérgica (47). A prevalência de eczema atópico, alergia alimentar e sensibilização a alergénios alimentares é maior na infância precoce, enquanto que na infância tardia aumenta a prevalência de asma, rinite alérgica e sensibilização a alergénios inalatórios (54). Doentes entre os 2 e 4 anos com eczema com anticorpos IgE específicos contra alergénios ambientais comuns têm um risco maior de desenvolver rinite alérgica e asma do que aqueles com eczema sem sensibilização por IgE (1).

Designa-se por marcha atópica a progressão temporal dos sintomas atópicos que se iniciam habitualmente com a dermatite atópica e que evoluem para alergia alimentar, asma e rinite alérgica (Figura 8) (47). A evolução da marcha alérgica é condicionada pela disfunção da integridade da epiderme associada à produção de citocinas que condicionam a sensibilização a alérgenos ambientais com resposta Th2 local e também sistémica, o que ulteriormente promove a reação alérgica nas mucosas nasal e brônquica. Essa progressão está dependente de fatores genéticos e ambientais (6) mas não estão ainda integralmente esclarecidos os mecanismos que lhe estão subjacentes. Estudos em animais têm ajudado na clarificação dos mecanismos envolvidos no processo desde a sensibilização cutânea até à sensibilização sistémica.

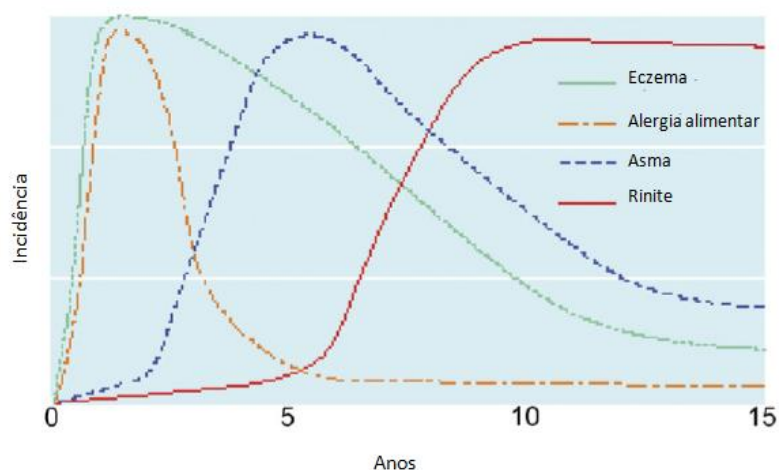


Figura 8 - Progressão da marcha alérgica. Adaptado de Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. Br Med J. 2002;324:1376–9. (55)

Foram descritas associações entre as mutações do gene da filagrina e asma, rinite alérgica e alergia alimentar, sugerindo que os defeitos da barreira associados às alterações da filagrina permitem uma maior exposição percutânea a alérgenos. Dado que a filagrina não é expressa nas vias aéreas superiores, a sensibilização sistémica é atribuída à exposição antigénica por via percutânea através da pele deficiente em filagrina (18). Em indivíduos sem

DA, parece não haver associação entre as alterações da filagrina e a asma. O facto de a asma só se manifestar numa parte dos portadores de mutação na filagrina com eczema, apoia que a asma é secundária à sensibilização que ocorre através da barreira epidérmica lesada. A interação dos alérgenos com as células apresentadoras de antígenos e o aumento da expressão de TSLP pelos queratinócitos, condicionam a sensibilização Th2 (3).

Após a captação dos alérgenos pelas células de Langerhans, estas migram para os gânglios linfáticos onde interagem com células T *naive* e promovem a diferenciação Th2 que desencadeia alergias sistémicas (1). As células Th2 migram depois para as vias aéreas, onde causam uma sensibilização sistémica via IL-17 (3).

8.1. Teoria da Higiene

Foram propostos alguns fatores que pudessem explicar o aumento da prevalência das doenças atópicas. Surgiu assim a teoria da higiene que defende que a exposição a agentes microbianos durante a infância se associa a uma menor sensibilização alérgica e, conseqüentemente, a menos manifestações atópicas (3). Dados epidemiológicos também apontam para uma maior frequência de doenças atópicas nos ambientes urbanizados, em comparação com o meio rural (56).

Segundo esta teoria, indivíduos que contactaram com infeções em idades precoces apresentam respostas de perfil Th1 quando contactam com alérgenos ambientais, ao contrário da resposta Th2 dos indivíduos atópicos. Pensa-se que esta diferenciação Th1 se deva ao facto de que o contacto do indivíduo com os alérgenos seja concomitante com a exposição a PAMP's (57). Haapakoski *et al.* verificaram que, durante a sensibilização a um alérgeno em ratos, a administração na derme de lipopolissacarídeo (LPS), que se liga ao TLR4, evitou o

desenvolvimento de asma e de inflamação das vias aéreas, através da redução da hiperreatividade brônquica, celularidade do lavado broncoalveolar, eosinofilia, muco e concentração de IgE sistémica. A exposição ao LPS condicionou uma diminuição significativa de IL-4, IL-5 e IL-13 no pulmão e um aumento de IFN- γ e de células T CD8⁺. Assim, sugeriram que o IFN- γ produzido pelas células T CD8⁺ promoveu uma resposta tipo Th1 e suprimiu as citocinas de resposta Th2 (58). Wang *et al.* verificaram que a administração do lipopolissacarídeo bacteriano extraído da vacina do BCG reduz a expressão de IgE e aumenta as concentrações de IFN- γ e de IL-12, corrigindo assim o desequilíbrio entre a resposta Th1 e Th2 e promovendo a resposta Th1 (59).

Assim, se a flora microbiana comensal e/ou ambiental estiver reduzida durante o início do desenvolvimento imunitário, os antígenos serão introduzidos sem a ação co-estimuladora dos agentes microbianos, portanto num ambiente pobre em citocinas Th1, levando ao desenvolvimento de doenças atópicas (57).

Ao longo deste trabalho foram descritas várias alterações subjacentes à epiderme dos indivíduos com dermatite atópica que contribuem para a vulnerabilidade da barreira cutânea. Face a uma barreira com quebras de integridade, os alérgenos conseguem penetrar e desencadear uma resposta Th2 exagerada, que é típica nas doenças atópicas. Vários trabalhos fundamentam que há de facto uma relação entre a sensibilização cutânea a determinados alérgenos e o aparecimento de clínica alérgica a nível respiratório e gastrointestinal. A linfopoiética estromal tímica tem sido bastante implicada na génese de todo este processo.

8.2. TSLP

A linfopietina estromal tímica (TSLP) é uma citocina IL-7-like, preferencialmente produzida por células epiteliais (queratinócitos e mucosa das vias aéreas), com um papel fundamental na patogénese das doenças atópicas (15,60). A expressão de TSLP nos queratinócitos e os níveis séricos desta citocina em doentes com DA são superiores aos dos indivíduos saudáveis (7,60,61). A TSLP está implicada na resposta alérgica, tendo capacidade de ativar células dendríticas e de promover a diferenciação de células T *naive* em células Th2 (15).

São vários os insultos e defeitos da barreira epidérmica que se associam a níveis elevados de TSLP. Entre eles destacam-se a agressão física por “*tape-stripping*”, a aplicação de detergente (como laurilsulfato de sódio), o contacto com determinados alérgenos produtores de proteases (ácaros do pó, barata, fungos e pólenes), a colonização por *S. aureus* e a deficiência de LEKTI (7,15).

A entrada de alérgenos através de uma barreira comprometida estimula a produção de TSLP pelos queratinócitos que promove a ativação de células dendríticas através do mediador OX40L (fator co-estimulador Th2), desencadeando uma resposta do tipo Th2 (30).

Leyva-Castillo *et al.* mostraram que em ratos sujeitos a inibição de TSLP nos queratinócitos, houve uma abolição da inflamação alérgica cutânea e da resposta Th2 face à exposição a um alérgeno através de uma barreira deficitária. Contudo, nos queratinócitos de ratos produtores de TSLP não expostos a alérgenos, após uma agressão mecânica não ocorreu ativação de linfócitos CD4⁺, eosinófilos ou basófilos. De igual forma, não ocorreu produção de IL-4 pelas células CD4⁺ nem expressão de OX40L nas células dendríticas (61). Estes dados sugerem que a TSLP produzida pelos queratinócitos atua como adjuvante Th2,

contribuindo para a sensibilização alérgica após exposição a determinado alérgeno através da barreira danificada.

Tem sido também proposto que a TSLP tem a capacidade de induzir prurido nestes doentes. Wilson *et al.* observaram que a injeção de TSLP na pele de ratos causava nestes um comportamento pruritogénico. O mesmo estudo demonstrou que essa ação indutora de prurido era independente dos efeitos da TSLP no sistema imunitário (62). Os gânglios nervosos das raízes dorsais dos humanos e dos ratos expressam um recetor de TSLP, sugerindo uma possível explicação para a resposta nervosa a esta citocina (62). As lesões de “*grattage*” em resposta ao prurido, agravam a lesão mecânica do estrato córneo e induzem ainda mais produção de TSLP (60).

Para além do seu papel na sensibilização alérgica epicutânea, a TSLP também está envolvida na sensibilização a aeroalérgenos nas vias aéreas. Níveis elevados de TSLP nos queratinócitos estão associados ao aumento de hiperreatividade brônquica. O aumento da expressão de TSLP na pele induz sensibilização a doses baixas de ácaros do pó, consideradas como “não asmáticas”. Estudos em ratos mostraram que níveis elevados de TSLP desencadeiam hiperreatividade brônquica a alérgenos inalatórios, mesmo na ausência de sensibilização epicutânea. Assim, indivíduos com eczema atópico com níveis elevados de TSLP têm maior de risco de sensibilização a alérgenos inalatórios através das vias aéreas, contribuindo para a progressão da marcha alérgica. Foi demonstrado que a deleção de TSLP previne a marcha alérgica, sugerindo que a TSLP produzida pelos queratinócitos tenha um papel importante na relação entre o eczema atópico e a asma (6,7). Os recetores nervosos de TSLP estão também presentes no pulmão e no intestino, podendo estar envolvidos na patogénese da asma e da alergia alimentar (62).

8.3. Asma Alérgica

A asma alérgica caracteriza-se por inflamação e hiperreatividade alérgica das vias aéreas, associadas a remodelação estrutural (6). Sabe-se que as crianças com DA têm um risco superior de vir a desenvolver asma comparativamente com crianças sem DA. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de asma em indivíduos com DA são a sensibilização a IgE, a idade precoce de aparecimento do eczema (antes dos 2 anos) e a gravidade da DA (6). A asma da infância está fortemente associada ao eczema, ao contrário da asma que só se manifesta na idade adulta (1).

Alguns estudos realizados em crianças demonstraram uma relação sinérgica entre a presença de alelos nulos da filagrina e a sensibilização precoce no período de transição do eczema para a asma. A identificação da mutação em crianças com eczema e sensibilização alimentar pode ajudar a prever o desenvolvimento subsequente de asma, permitindo que o clínico possa atuar mais precocemente de forma a evitar a progressão da marcha alérgica (44).

8.4. Rinite Alérgica

A severidade da DA correlaciona-se com o risco de desenvolver rinite alérgica (6). Akei *et al.* demonstraram que a exposição repetida ao aeroalergénio *Aspergillus fumigatus* pode induzir alterações cutâneas de dermatite atópica com posterior resposta alérgica e inflamação na cavidade nasal (63), sugerindo que existe de facto uma ligação entre a pele e a cavidade nasal.

8.5. Alergia Alimentar

A manifestação concomitante de eczema atópico e de alergia alimentar tem a maior incidência nos primeiros dois anos de vida (2). A prevalência de alergia alimentar mediada por IgE afeta cerca de 35% das crianças com eczema atópico (6), havendo uma relação significativa entre estas duas patologias (1). Um estudo retrospectivo japonês mostrou que a alergia alimentar aumenta o risco de desenvolvimento de dermatite atópica, asma e rinite alérgica aos 8 anos. O mesmo estudo detetou que a alergia alimentar diminuiu significativamente a idade de início do eczema atópico e da rinite alérgica (64). Assim, pode considerar-se que a alergia alimentar é também um fator agravante da marcha alérgica.

O diagnóstico de alergia alimentar é problemático porque a presença de um teste de *prick* cutâneo ou a elevação do nível sérico de IgE para alimentos nem sempre se correlacionam com a sensibilidade clínica (47). Cerca de 80% das crianças com DA apresenta níveis elevados de IgE a alimentos e aeroalergénios mas apenas 35% apresentam alergia alimentar. Os testes de *prick* cutâneos têm um alto valor preditivo negativo (superior a 95%) mas o valor preditivo positivo é de apenas 30-65% (29). Assim, um resultado positivo tem uma baixa correlação com os sintomas em doentes com suspeita de DA induzida por alergénios alimentares. Nesses casos, deve confirmar-se a hipótese anterior com uma prova duplamente cega com placebo e alimento, a não ser que haja história de anafilaxia ao alimento em questão (31).

A alergia alimentar mais frequentemente associada com a DA é ao ovo de galinha (47). Lin *et al.* verificaram que a sensibilização à ovoalbumina (proteína mais abundante da clara de ovo) está significativamente associada a crianças com dermatite atópica (65). Bihouée *et al.* demonstraram que a sensibilização alimentar, nomeadamente ao ovo, é um fator de risco importante para a sensibilização a alergénios inalatórios, dermatite atópica e

asma (66). A exposição a determinadas proteínas alimentares, como as proteínas do leite de vaca ou as proteínas vegetais, numa idade precoce pode contribuir para o desenvolvimento de alergia em indivíduos geneticamente predispostos (67). O leite, ovo, amendoim, soja, trigo e peixe constituem cerca de 90% dos alérgenos alimentares que podem exacerbar a DA (31).

9. TRATAMENTO DO ECZEMA ATÓPICO

A crescente prevalência de doenças atópicas na sociedade e as morbidades que estas acarretam levaram a um interesse crescente na prevenção e tratamento destas patologias.

Uma vez que a dermatite atópica é considerada a etapa inicial da marcha alérgica, foram propostas várias terapêuticas que atuassem a esse nível, de forma a prevenir/tratar a patologia cutânea e assim impedir a progressão da doença alérgica para outros órgãos.

O tratamento do eczema atópico é complexo, estando atualmente disponíveis várias opções terapêuticas. Os objetivos das medidas terapêuticas passam por evicção dos agentes desencadeantes e exacerbadores das lesões cutâneas, reparação da barreira cutânea e efeito anti-inflamatório (48). A escolha terapêutica depende sempre do grau de severidade do eczema, sendo que em casos graves pode ser necessário recorrer à associação de terapêuticas.

9.1. Evicção de desencadeantes

A primeira atitude a implementar nestes doentes passa pela evicção dos estímulos desencadeantes, quer sejam agentes irritantes ou alergénios ambientais (48). Para isso, é necessário fazer uma boa história clínica do doente e recorrer a testes de identificação de IgE específica (33). Remover as carpetes, lavar semanalmente os lençóis em água quente e diminuir o grau de humidade da habitação, facilitador da proliferação fúngica, são algumas das atitudes que devem ser aplicadas nas residências dos doentes. Em relação à alimentação, geralmente não é necessário aplicar dietas extensamente restritivas. A maior parte destes doentes são no máximo sensíveis a três alimentos (31).

A evicção de irritantes, por exemplo no banho diário, é uma medida de extrema importância. Sabões alcalinos ou com potentes surfactantes (laurilsulfato de sódio), além de

interferirem com a constituição lipídica da barreira epidérmica, já de si deficitária, agravam a função da barreira e aumentam a sensação de prurido. A alcalinização do estrato córneo pode facilitar a ação de proteases que promovem a descamação e reduz as defesas bacterianas. A presença de irritantes e sensibilizantes de contacto (conservantes potentes e perfumes) nestes produtos de higiene pessoal também podem agravar a lesão da barreira epidérmica e contribuir para a resposta imuno-inflamatória que se verifica na DA.

9.2. Restaurar a função da barreira cutânea

Como foi descrito ao longo do trabalho, a disrupção da barreira cutânea é um evento de grande importância na patogénese da dermatite e marcha atópicas. Assim se percebe que se tomem decisões terapêuticas com vista à reparação das alterações da barreira, nomeadamente, a restauração da hidratação normal da pele.

Os emolientes são recomendados como terapia de primeira linha na DA (33). Há emolientes que atuam sobretudo pela presença de lípidos que exercem um efeito oclusivo enquanto outros associam moléculas que ajudam a reter água na camada córnea, como o glicerol, ureia ou ácido láctico.

Após a sua aplicação, os emolientes oclusivos formam uma camada lipídica sobre a pele que permite a penetração dos lípidos no estrato córneo, acelerando a recuperação da barreira (49) e reduzindo a perda de água transepidérmica. Para além de melhorar a disfunção da barreira, a sua ação hidratante contribui para a melhoria da xerose e do prurido (20). A aplicação deve ser feita em todo o corpo, independentemente de terem ou não sintomas ativos. Devem preferir-se pomadas com baixo teor de água (68) mas, em alguns indivíduos, as pomadas podem não ser bem toleradas e podem levar ao desenvolvimento de foliculite

oclusiva. Os cremes com maior teor em água e muitas vezes com substâncias que atraem moléculas de água para o estrato córneo são uma boa opção nos períodos quentes e húmidos ou nos dias de escola, demonstrando uma maior adesão terapêutica. O uso regular de emolientes reduz a necessidade de corticosteróides tópicos nas exacerbações (43). Simpson *et al.* sugerem que os emolientes possam ser usados desde o nascimento como uma forma eficaz de prevenir o desenvolvimento de eczema atópico (69).

Em relação aos banhos, e na sequência do que referimos anteriormente, os doentes devem optar por um banho de imersão ou duches com água morna em vez de água quente, durante 10 minutos, após o qual devem aplicar o emoliente (33,68). Os duches não são tão eficazes na hidratação da pele e, nos casos de dermatite moderada a severa, não são uma alternativa satisfatória aos banhos de imersão (43). Os produtos de limpeza com baixa atividade desengordurante e pH neutro são preferíveis em vez de os sabonetes convencionais (31).

Face às alterações da composição lipídica da barreira cutânea, foi proposto que a terapia específica de substituição direcionada a essas alterações corrige as anomalias da permeabilidade da barreira e que exerce ainda um efeito anti-inflamatório (19). Surgiram recentemente emolientes ricos em ceramidas ou com misturas lipídicas fisiológicas (ceramidas, colesterol e ácidos gordos livres) que ajudam a reparar a integridade do estrato córneo, com conseqüente redução da perda de água transepidérmica (20). Contudo, ainda não há evidência acerca da sua eficácia superior na DA e na marcha atópica (43).

9.3. Terapêutica Anti-inflamatória

9.3.1. Corticosteróides tópicos

Os corticosteróides tópicos são a terapêutica anti-inflamatória de primeira linha no tratamento de exacerbações das lesões cutâneas de eczema atópico (68). Contudo, a sua eficácia na redução da inflamação e do prurido levaram ao seu uso em fases agudas e crônicas de DA. A potência destes fármacos é bastante variável, pelo que deve ser escolhida de acordo com a gravidade, a fase e o local das lesões (68). Quanto maior a potência do fármaco, maior o risco de efeitos adversos locais e sistémicos (43). Nas exacerbações deve optar-se por corticosteróides de potência intermédia ou elevada, enquanto que nos casos de eczema moderado a severo recorrente, pode ponderar-se a adoção de um esquema de manutenção com corticosteróides de baixa potência (33). Outro fator a ter em conta é o veículo do princípio ativo. As pomadas são preferidas aos cremes e estes preferidos às loções. As pomadas formam uma camada oclusiva que mantém a hidratação da pele e permite uma melhor absorção do fármaco (43). Além de melhorar a inflamação cutânea, o uso de corticosteróides consegue reduzir a colonização de *S. aureus* nestes doentes (31), sem necessidade de recorrer a antissépticos ou antibióticos tópicos. Apesar de a aplicação prolongada de corticosteróides poder causar uma degradação dos corneodesmossomas sabe-se que, no final, contribuem para a recuperação da barreira cutânea, devido ao seu efeito anti-inflamatório (49).

O tratamento com estes fármacos nas exacerbações deve ser durante um curto período de tempo (5 a 7 dias) para prevenir os seus efeitos secundários, como atrofia cutânea (o principal), telangiectasias, estrias, hipopigmentação, acne e o desenvolvimento de taquifilaxia (20,68). Ao contrário dos emolientes, os corticosteróides só devem ser aplicados em zonas de pele lesada (68). Deve ter-se um cuidado especial na sua aplicação em crianças e em zonas de pele fina, como a região periorbitária e genital (20), dando-se preferência ao uso de agentes de

baixa potência nesses locais (43). O principal efeito adverso a nível sistémico do uso destes fármacos é a supressão da glândula supra-renal e o atraso de crescimento em crianças, mas tal não se verificou com o uso contínuo de agentes de baixa ou média potência (68). Os seus efeitos adversos exigem que o médico estabeleça um regime adequado com a dose necessária para tratar o doente, com o mínimo de efeitos secundários (43).

Os corticosteróides sistémicos devem ser desencorajados, mesmo em casos severos de dermatite atópica. Para além dos seus efeitos sistémicos, as recidivas são frequentes após a suspensão da terapêutica. Além disso, as formas tópicas atingem concentrações maiores nos locais de lesão do que as formas sistémicas (43).

9.3.2. Inibidores da calcineurina tópicos

Os inibidores da calcineurina tópicos (ICT) são agentes anti-inflamatórios de segunda linha para adultos e crianças com mais de 2 anos com dermatite atópica (33). São especialmente úteis para doentes insensíveis aos corticosteróides (31) e para utilização mais prolongada.

Há duas opções terapêuticas recomendadas: a pomada de tacrolimus e o creme de pimecrolimus. Estes fármacos controlam o prurido, diminuem as exacerbações e a necessidade de corticosteróides. A maioria dos doentes verifica uma redução do prurido após 3 dias de terapêutica tópica com tacrolimus (33). Têm ainda a vantagem de não causarem atrofia cutânea e por isso são particularmente úteis em áreas de pele fina como a face e as zonas de intertrigo (31,68). Ao contrário dos corticosteróides, os ICT não apresentam taquifilaxia (68). Por serem moléculas de grande tamanho, há pouca penetração por estes

fármacos na pele normal, ao contrário do que acontece na pele lesada com alterações da barreira epidérmica (47).

Após o controlo da exacerbação, o médico pode ponderar a prescrição de tacrolimus três vezes por semana como terapêutica de manutenção em áreas de atingimento frequente (33,43).

Um efeito secundário comum com os inibidores da calcineurina tópicos é a sensação de queimadura transitória no local de aplicação, que resolve geralmente após alguns dias de uso (40). Apesar de não haver evidência de ligação causal entre os ICT e neoplasias, não há informação definitiva acerca da segurança da sua utilização a longo prazo (31).

9.3.3. Derivados do alcatrão

As preparações de alcatrão de carvão bruto são dotadas de propriedades anti-pruríticas e anti-inflamatórias inferiores às dos corticosteróides tópicos (31). Apesar de ainda serem usadas no tratamento da DA, não há estudos de controlo randomizados que comprovem a sua eficácia (20,33). Os champôs com estes preparados são úteis quando há envolvimento do couro cabeludo (31). Estas preparações aceleram o processo de diferenciação epidérmica através do aumento da expressão de filagrina, involucrina e loricrina, levando ao aumento da reparação da barreira (49).

As suas desvantagens incluem o odor desagradável e a coloração escura da pele (20). Contudo, surgiram novos produtos que são cosmeticamente mais aceitáveis no que toca ao odor e coloração (33).

O seu uso é desencorajado em lesões ativas, visto que podem agravar a xerose e irritação da pele. Outros efeitos descritos são reações de fotossensibilidade e foliculite pustular, embora sejam raros (31).

9.4. Terapêutica anti-infeciosa

Como foi referido, a tendência à colonização e infeção nestes indivíduos é frequente e representa um fator contributivo para a disrupção da barreira epidérmica.

Os antissépticos tópicos (triclosan, clorhexidina), cremes antibióticos e eventualmente antibióticos sistémicos podem ser prescritos para tratar exacerbações em que há sinais clínicos de impetiginização. Apenas devem ser alvo de tratamento com agentes antissépticos as lesões agudas com sinais de superinfeção, como a descamação ou crostas amareladas (20). Em crianças com DA com infeções recorrentes, o uso de curta duração de antissépticos pode ser usado como terapia adjuvante para reduzir a carga bacteriana cutânea. Podem ser aplicados diretamente na pele ou, em alternativa, podem usar-se em banhos antissépticos. A sua principal vantagem em relação aos antibióticos é o baixo potencial em induzir resistência (70).

Em situações de infeção localizada, o tratamento com mupirocina tópica durante 7 dias é eficaz. O tratamento com aplicação tópica de mupirocina nasal durante 5 dias reduz a colonização nasal de *S. aureus*, que beneficia os doentes com DA (31). Pode ser necessário recorrer ao tratamento com antibióticos sistémicos quando há infeção secundária por *S. aureus* (31). Deve ser desencorajado o tratamento de longa duração com antibióticos tópicos e sistémicos, face ao risco de desenvolvimento de resistência antibiótica e de potencial sensibilização alérgica (20). O tratamento com emolientes e corticosteróides tópicos não deve

ser interrompido nas crianças com superinfecção bacteriana. Contudo, em caso de infecção por *Herpes simplex*, o tratamento com corticosteróides tópicos ou ICT deve ser descontinuado na fase aguda das lesões e deve ser administrado aciclovir (71).

Em doentes com infeções cutâneas recorrentes, o médico deve considerar a adição de banhos com antissépticos diluídos (permanganato de potássio, clorhexidina, triclosan ou “*dilute bleach baths*”) duas vezes por semana, para reduzir a severidade da DA (33).

9.5. Terapêutica imunossupressora sistémica

A grande parte dos doentes responde aos tratamentos convencionais com emolientes, corticosteróides tópicos e ICT, associados à evicção dos estímulos desencadeantes. Contudo, em casos de doença refratária à terapêutica anterior pode ser necessário recorrer a agentes imunomoduladores como a ciclosporina, micofenolato de mofetil, metotrexato, azatioprina e corticosteróides sistémicos (20,33). Nenhum destes agentes tem efeito direto na restauração da função da barreira (43).

9.6. Tratamento do futuro

Tem sido cada vez maior o interesse em apostar em terapêuticas dirigidas aos efeitos inerentes à disrupção da barreira cutânea no eczema atópico. A compreensão da patogénese do eczema atópico e da propagação da resposta alérgica a outros órgãos, tornou possível o desenvolvimento de mecanismos de supressão específica dessa resposta imunitária.

9.6.1. Dupilumab

A IL-4 é uma citocina central na patogénese da resposta Th2 típica do eczema atópico. Com base nisto, surgiu o dupilumab, um anticorpo monoclonal humanizado que atua como antagonista do recetor desta interleucina (IL-4R) que inibe a sinalização mediada pela IL-4 e IL-13. Atualmente encontra-se à experiência em ensaios clínicos, mas mostrou ser eficaz na redução da atividade clínica da doença através da redução das citocinas Th2 (5). Hamilton *et al.* demonstraram que o uso deste fármaco se associou a níveis superiores de claudina e lípidos na barreira dos doentes, bem como a um aumento da expressão dos genes codificantes da loricrina e da filagrina. Assim, o bloqueio da ação da IL-4 e IL-13 exercido pelo dupilumab está associado a uma recuperação das alterações da barreira cutânea (72).

9.6.2. Imunoterapia dirigida a alérgenos

A imunoterapia dirigida a alérgenos (IDA) é a única modalidade terapêutica causal para as doenças alérgicas, à exceção da evicção alérgica (20). Esta deve ser uma opção a considerar em doentes selecionados com sensibilização a aeroalérgenos documentada, que se verifique ser relevante para o agravamento da DA (33). O objetivo desta terapêutica é induzir tolerância específica a determinados alérgenos através da aquisição de tolerância imunitária mediada pelas células T reguladoras. A imunoterapia estimula as células T reguladoras que promovem uma supressão, mediada pela IL-12 e pelo TGF- β , dos basófilos, mastócitos, eosinófilos e células Th2, estimulando a resposta do tipo Th1 (5,73,74). A imunoterapia pode ser administrada por via subcutânea ou sublingual, sendo que ambas se associam a uma melhoria da clínica da doença e uma redução na necessidade de corticosteróides tópicos (20,73). Não há consenso quanto à duração ideal deste tratamento, mas geralmente recomenda-se um período de 3 anos (74).

9.6.3. Omalizumab

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE e que é eficaz no tratamento da urticária crónica e da asma e rinite alérgicas severas. Ao ligar-se à IgE livre, este fármaco reduz rapidamente os níveis de IgE disponível para se ligar ao FcεRI. Foi proposto que face à participação da IgE na patogénese do eczema atópico, o omalizumab também pudesse ser usado nesta doença (5,20,75). Um estudo controlo randomizado com 8 doentes com idades entre os 4 e os 22 anos, em que 4 dos doentes foram tratados com omalizumab, verificou que apesar de não se identificarem diferenças na clínica da doença em comparação com os doentes que receberam placebo, houve uma diminuição significativa dos níveis de IgE e de algumas citocinas como TSLP e OX40L, com aumento dos níveis de IL-10 (76). Em outro estudo, 10 doentes com eczema atópico e asma refratários à terapêutica convencional, receberam omalizumab durante quatro meses. Dois meses após o fim do tratamento, 7 dos 10 doentes apresentaram melhoria clínica do eczema (77). Contudo, estes estudos têm um pequeno número de indivíduos, não permitindo generalizar os resultados. Desta forma, ainda é discutível a eficácia deste fármaco na DA. São por isso necessários ensaios de larga escala com grupos de controlo, duplamente cegos para avaliar a eficácia do omalizumab no eczema atópico.

9.6.4. Mepolizumab

A eosinofilia é uma das características das doenças atópicas. Tendo em conta que após a desgranulação estas células libertam proteínas tóxicas que aumentam o dano tecidual, tentou-se corrigir esse excesso de produção de eosinófilos. Sabendo que a produção hematopoiética de eosinófilos é principalmente regulada pela IL-5, desenvolveu-se o

mepolizumab, um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5 (20). Contudo, ainda não foi comprovada a sua eficácia no eczema atópico (5).

10. PREVENÇÃO DO ECZEMA ATÓPICO E MARCHA ALÉRGICA

A prevenção do desenvolvimento de patologia alérgica deve começar desde cedo. Esta prevenção aposta na evicção da sensibilização das crianças a alérgenos alimentares, aeroalérgenos e também a agentes poluentes, como o fumo do tabaco (67). O fumo do tabaco estimula a resposta Th2, aumentando o risco alérgico em crianças. É por isso que a evicção do tabaco durante a gravidez e lactação é aconselhada de forma a minimizar o risco alérgico (8).

A via do parto condiciona a flora microbiana intestinal da criança. No caso das crianças nascidas por cesariana, a flora microbiana será semelhante à flora da pele materna, enquanto que naquelas nascidas por via vaginal, a flora predominante será semelhante à flora vaginal materna. Estas diferenças suportam o facto de que crianças nascidas por cesariana tenham um risco aumento de doença alérgica e de asma (8).

O aleitamento materno é considerado um dos pilares da prevenção alérgica. Os complexos oligossacarídeos existentes no leite materno fornecem o substrato necessário para as bactérias anaeróbias, como as *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Clostridium spp.* As bifidobactérias da flora intestinal são essenciais para a promoção de tolerância através da interação com células T reguladoras e com os TLR (8). O leite materno tem níveis elevados de TGF- β que confere proteção contra o desenvolvimento de doenças alérgicas. O aleitamento materno exclusivo durante pelo menos 4 meses, previne ou atrasa a ocorrência de alergia ao leite de vaca, eczema e “pieira” (78). Quando não é possível recorrer ao aleitamento materno, deve optar-se por fórmulas hidrolisadas em crianças com história familiar de atopia. Estas fórmulas reduzem o risco de alergia ao leite de vaca e de eczema atópico (8). Ao contrário do que se pensava inicialmente, o atraso na introdução de alimentos sólidos na dieta da criança é um fator de risco para eczema atópico (79).

Como referido anteriormente, a exposição à flora microbiana em idade precoce favorece diferenciação de resposta Th1, em detrimento da Th2. Os microrganismos probióticos são essencialmente bactérias ácido-lácticas da espécie *Lactobacillus e Bifidobacterium* (8,80). Estes microrganismos modulam os TLR e as proteínas de reconhecimento de proteoglicanos dos enterócitos, cursando com uma resposta Th1 (20). Os prebióticos são oligossacarídeos que estimulam o crescimento das bactérias probióticas do intestino e que, tal como os probióticos, conseguem modular a resposta imunitária de forma benéfica nos doentes com eczema atópico. Desde idade precoce que os doentes com DA apresentam uma menor diversidade da microflora e proporção de bifidobactérias. Este desequilíbrio confere-lhes uma diminuição da função da barreira intestinal que permite a transferência de antigénios exógenos que contribuem para a indução de DA (81). Assim, a prevenção alérgica com a suplementação de lactobacilos e bifidobactérias parece promissora. Contudo, ainda não há evidência clara da eficácia dos probióticos e prebióticos na prevenção e tratamento de alergias (8,48). Tem sido proposto que a aplicação tópica de probióticos poderá ter resultados promissores no futuro (20).

A exposição a animais domésticos é outro fator bastante discutido na literatura. Alguns autores consideram que a exposição a gatos em idades precoces em indivíduos geneticamente suscetíveis (com mutações do gene da filagrina) potencia o desenvolvimento do eczema atópico. Por outro lado, o contacto com cães, confere proteção contra o desenvolvimento da patologia (32,79,82).

A vitamina D também tem sido implicada na prevenção da marcha alérgica. A vitamina D consegue modular os níveis de algumas citocinas como TSLP, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 e IFN- γ (78). Além disso, esta vitamina estimula a produção de péptidos antimicrobianos na pele, nomeadamente LL-37 (5,24). Tem-se verificado que os efeitos da vitamina D são explicados

por uma curva dose-resposta em U, isto é, níveis baixos e níveis elevados da vitamina conferem risco alérgico, enquanto que os valores normais têm um efeito protetor (8,78). Os níveis maternos de vitamina D poderão influenciar a incidência de patologia alérgica nos descendentes, apesar de a suplementação com vitamina D durante a gravidez mostrar resultados inconclusivos (78,82).

11. CONCLUSÃO

A crescente prevalência das patologias atópicas torna-as numa das prioridades do sistema de saúde. A compreensão dos mecanismos de patogênese envolvidos na sensibilização cutânea e posterior sensibilização sistêmica a determinados alérgenos, clarificou a progressão natural das várias doenças atópicas. A evidência recente de que o eczema atópico possa ser o início da marcha atópica, faz com que este seja um alvo terapêutico fundamental.

A disfunção da barreira epidérmica da dermatite atópica resulta de um desequilíbrio transversal a vários fatores como a filagrina, *SPINK5*, colonização por *S. aureus*, *tight junctions*, entre outros. O reconhecimento precoce de indivíduos geneticamente predispostos ao desenvolvimento de eczema atópico poderá ter implicações vantajosas na implementação de terapêutica preventiva. O desenvolvimento de terapêutica específica para essas alterações da barreira cutânea, poderá promover uma prevenção eficaz contra o eczema atópico e assim talvez seja possível evitar a instalação de outro tipo de sintomatologia atópica, como asma ou rinite alérgica. O conhecimento atual acerca dos mecanismos patogênicos inerentes à dermatite e marcha atópicas é outro dos possíveis alvos terapêuticos para as patologias atópicas. Agentes terapêuticos dirigidos à resposta Th2, nomeadamente o bloqueio da ação da IL-4 e, eventualmente, da IL-13 ou da TSLP, poderão constituir uma forma futura de tratamento. Apesar de estarem disponíveis algumas alternativas de tratamento para o eczema atópico, são necessários estudos de longa duração para avaliar o benefício efetivo das várias terapêuticas na prevenção da marcha alérgica.

12. AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Margarida Gonçalo pela orientação e apoio que me forneceu para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã por todo o suporte e amparo que me proporcionaram.

Agradeço à Raquel pelo incentivo e compreensão.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):67–73.
2. Salazar-Espinosa JF. The Atopic March . A Literature Review. *Int J Med Students.* 2014;2(3):119–22.
3. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy, Asthma Immunol. Ann. Allergy Asthma Immunol.;* 2010;105(2):99–106.
4. Rosado-Pinto J, Gaspar A, Morais-Almeida M. Epidemiology of asthma and allergic diseases in Portuguese speaking regions. *Rev Française d'Allergologie d'Immunologie Clin.* 2006;46(3):305–8.
5. Malajian D, Guttman-yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine.* 2015;73(2):311–8.
6. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2).
7. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):292–8.
8. Heine RG. Preventing Atopy and Allergic Disease. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series. 2014;78:141–53.
9. Marks JG, Miller JJ. Structure and Function of the Skin. Lookingbill and Mark's Principles of Dermatology. Fifth Ed. Elsevier Inc.; 2013. p. 2–10.
10. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841(3):280–94.
11. Plager DA, Bieber T, Pittelkow MR. Structure of the Skin and Cutaneous Immunology. Middleton's Allergy: Principles and Practice. Eighth Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. p. 518–39.
12. Kierszenbaum AL, Tres LL. Intergumentary System. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. Third Ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 339–63.
13. McGrath JA. The structure and function of the skin. McKee's Pathology of the Skin. Fourth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1–31.
14. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):1892–908.

15. De Benedetto A, Kubo A, Beck L a. Skin Barrier Disruption: A Requirement for Allergen Sensitization? *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):949–63.
16. Benedetto A De, Rafaels NM, Mcgirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):773–86.
17. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(5):1–20.
18. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012;122(2):440–7.
19. Elias PM. Skin barrier function. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8(4):299–305.
20. Plötz SG, Wiesender M, Todorova A, Ring J. What is new in atopic dermatitis/eczema? *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(4):441–58.
21. Kabashima K. Dermatologica Sinica Pathomechanism of atopic dermatitis in the perspective of T cell subsets and skin barrier functions e “Which comes first , the chicken or the egg ?” *Dermatologica Sin.* 2012;30(4):142–6.
22. Gutowska-Owsiak D, Ogg GS. Cytokine regulation of the epidermal barrier. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(6):586–98.
23. Miyai M, Matsumoto Y, Yamanishi H, Yamamoto-Tanaka M, Tsuboi R, Hibino T. Keratinocyte-Specific Mesotrypsin Contributes to the Desquamation Process via Kallikrein Activation and LEKTI Degradation. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1665–74.
24. Kuo I-H, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):266–78.
25. Bieber T, Jagobi C. Atopic and contact dermatitis. *Clinical Immunology: Principles and Practice.* Forth Ed. Philadelphia: Elsevier Ltd.; 2013. p. 531–42.
26. Soria X, Carrascosa JM. Flora cutánea normal e infección bacteriana secundaria. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:15–21.
27. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007;29(1):3–14.
28. Callard RE, Harper JI. The skin barrier, atopic dermatitis and allergy: a role for Langerhans cells? *Trends Immunol.* 2007;28(7):294–8.
29. James WD. Atopic Dermatitis, Eczema, and Noninfectious Immunodeficiency Disorders. *Andrew’s Diseases of the Skin.* Twelveth E. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2015. p. 62–70.

30. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-yassky E. Skin Barrier and Immune Dysregulation in Atopic Dermatitis : An Evolving Story with Important Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):371–9.
31. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. *Middleton’s Allergy: Principles and Practice.* Eighth Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. p. 540–64.
32. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–52.
33. Schneider AL, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Practice parameter Atopic dermatitis : A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:295–9.
34. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovener.* 1980;92:44–7.
35. Samochocki Z, Dejewski J. A comparison of criteria for diagnosis of atopic dermatitis in children. *World J Pediatr.* 2012;8(4):355–8.
36. De D, Kanwar AJ, Handa S. Comparative efficacy of Hanifin and Rajka ’ s criteria and the UK working party ’ s diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(7):853–9.
37. Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJA, et al. The U . K . Working Party ’ s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis . I . Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131:383–97.
38. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69:17–27.
39. Dhingra N, Gulati N, Guttman-Yassky E. Mechanisms of contact sensitization offer insights into the role of barrier defects versus intrinsic immune abnormalities as drivers of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2311–4.
40. Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2012;30(3):329–34.
41. Leung DYM, Sicherer SH. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). *Nelson Textbook of Pediatrics.* Twentieth. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016. p. 1116–21.
42. Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008;126(3):332–7.
43. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):161–83.

44. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis: A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Immunol Rev.* 2012;242(1):233–46.
45. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular Biology of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47:193–218.
46. Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases : atopic dermatitis. *Allergy.* 2009;64(12):265–75.
47. Sehra S, Holbreich M, Kaplan MH, Tuana FMB, Mousdicas N, Travers JB. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis. *An Bras Dermatol.* 2008;83(1):57–73.
48. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease , anaphylaxis , and hypersensitivity reactions to foods , drugs , and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):357–67.
49. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner J, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci.* 2014;19:542–56.
50. Takai T, Ikeda S. Barrier Dysfunction Caused by Environmental Proteases in the Pathogenesis of Allergic Diseases. *Allergol Int.* 2011;60(1):25–35.
51. Suzuki Y, Kodama M, Asano K. Skin Barrier-Related Molecules and Pathophysiology of Asthma. *Allergol Int.* 2011;60(1):11–5.
52. Iida H, Takai T, Hirasawa Y, Kamijo S, Shimura S, Ochi H, et al. Epicutaneous Administration of Papain Induces IgE and IgG Responses in a Cysteine Protease Activity-Dependent Manner. *Allergol Int. Elsevier Masson SAS;* 2014;63(2):219–26.
53. Luo J, Li Y, Gong R. The mechanism of atopic march may be the “social” event of cells and molecules. *Int J Mol Med.* 2010;26:779–85.
54. Patrizi A, Pileri A, Bellini F, Raone B, Neri I, Ricci G. Atopic Dermatitis and the Atopic March : What Is New ? *J Allergy.* 2011;21:1–6.
55. Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *Br Med J.* 2002;324:1376–9.
56. Mutius E Von. Epidemiology of Allergic Diseases. *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* Third Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2010. p. 1–6.
57. Kemény L, Szabó K. Toll-Like Receptors Link Atopic March to the Hygiene Hypothesis. *J Invest Dermatol.* 2013;133:874–8.
58. Haapakoski R, Karisola P, Fyhrquist N, Savinko T, Lehtima S, Wolff H, et al. Toll-Like Receptor Activation during Cutaneous Allergen Sensitization Blocks Development of Asthma through IFN-Gamma-Dependent Mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2013;133:964–72.

59. Wang L, Ye Y, Zhang Y, Xiao T. Curative effect of BCG-polysaccharide nucleic acid on atopic dermatitis in mice. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(11):913–7.
60. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Matsunaka H, Murakami Y, Yamashita R, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2013;171(3):330–7.
61. Leyva-castillo JM, Hener P, Jiang H, Li M. TSLP Produced by Keratinocytes Promotes Allergen Sensitization through Skin and Thereby Triggers Atopic March in Mice. *J Invest Dermatol.* 2013;133:154–63.
62. Wilson S, Thé L, Batia L. The Epithelial Cell-Derived Atopic Dermatitis Cytokine TSLP Activates Neurons to Induce Itch. *Cell.* 2013;155(2):285–95.
63. Akei HS, Brandt EB, Mishra A, Strait RT, Finkelman FD, Warriar MR, et al. Mechanisms of asthma and allergic inflammation Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic T H 2 immunity that predisposes to allergic nasal responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):62–9.
64. Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, et al. Prevalence and Impact of Past History of Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Allergol Int.* 2013;62:105–12.
65. Lin Y-T, Wu C-T, Huang J-L, Cheng J-H, Yeh K-W. Correlation of ovalbumin of egg white components with allergic diseases in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;1–7.
66. Bihouée T, Bouchaud G, Chesné J, Lair D, Rolland-debord C, Braza F, et al. Food allergy enhances allergic asthma in mice. *Respir Res.* 2014;15(142):1–9.
67. Bever HP Van, Samuel ST, Lee BW. Halting the Allergic March. *World Allergy Organ J.* 2008;1(4):57–62.
68. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic Dermatitis: An Overview. *Am Fam Physician.* 2012;86(1):35–42.
69. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, Mclean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818–23.
70. Lee M, Bever H Van. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. *Asian Pacific Allergy.* 2014;4:230–40.
71. Bonafide CP, Brown-Whitehorn T. Atopic Dermatitis. *Netter’s Pediatrics.* First Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2011. p. 114–8.
72. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1293–300.

73. Kanchongkittiphon W, Gafin JM, Phipatanakul W. Child with atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;114:6–11.
74. Lee J, Park CO, Lee KH. Specific Immunotherapy in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2014;1–9.
75. Godse K, Mehta A, Patil S, Gautam M, Nadkarni N. Omalizumab - A Review. *Indian J Dermatol.* 2015;60(4):381–4.
76. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A. Immunologic Effects of Omalizumab in Children With Severe Refractory Atopic Dermatitis : A Randomized , Placebo-Controlled Clinical Trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(1):89–93.
77. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:496–500.
78. Gordon BR. The Allergic March: Can We Prevent Allergies and Asthma? *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):765–77.
79. Nutten S. Atopic Dermatitis : Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl 1):8–16.
80. Tang R, Chang J, Chen H. Can probiotics be used to treat allergic diseases ? *J Chinese Med Assoc.* 2014;10–3.
81. Nole KLB, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatology.* 2014;71:814–21.
82. Madhok V, Futamura M, Thomas KS, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:349–55.