

Marcha atópica

Atopic March

José L Boechat¹, Alfeu T França²

Resumo

Objetivo: Rever a literatura a respeito do conceito de marcha atópica, suas bases teóricas e evidências clínicas. Tal conhecimento é importante no entendimento e aplicação dos princípios de prevenção primária e secundária das doenças atópicas.

Fontes dos dados: Pesquisa bibliográfica em base eletrônica de dados, limitando a busca a artigos publicados nos últimos 15 anos, referentes a pesquisas ou estudos clínicos em seres humanos e estudos experimentais, escritos em português ou inglês. Referências a livros pertinentes ao tema também foram incluídas. Foram selecionados os artigos mais citados e com metodologia e discussão melhor estruturados dentro do tema dermatite atópica / marcha atópica.

Síntese dos dados: O conceito de marcha atópica é uma tentativa de se explicar a inter-relação entre as doenças atópicas, assim como as características da história natural de cada uma delas. Tal conceito baseia-se em estudos clínicos que demonstraram que, em cerca de 50% dos indivíduos predispostos, as doenças atópicas ocorrem de forma seqüencial, sendo a dermatite atópica considerada como o primeiro passo desta marcha.

Conclusões: A partir de dados coletados em estudos sobre prevalência de doenças atópicas e os possíveis fatores determinantes envolvidos no desenvolvimento das mesmas, princípios de prevenção primária e secundária podem ser recomendados e implementados.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(4):139-145 marcha atópica, dermatite atópica, prevalência, doenças atópicas.

Abstract

Objective: To review the literature on atopic march concept, its theoretical basis and clinical evidences. This knowledge is important to understand and to apply the principles of primary and secondary atopic diseases prevention.

Data sources: A bibliographic search was done in electronic database, limited to articles published in the last 15 years, related to human research or experimental research, written in Portuguese or English. Some book relevant references were also included. The articles about atopic dermatitis and atopic march were selected according to the number of citation and the better methodology and discussion.

Data synthesis: The atopic march concept is a trial to explain the relationship between the atopic diseases and the natural evolution of each one. Clinical researches have demonstrated that in something about 50% of predisposed individual, the atopic diseases occurred in a sequence way, being the atopic dermatitis the first step in this march.

Conclusions: Principles of primary e secondary prevention can be recommended and implemented after review the data collected in studies about prevalence of atopic diseases and the factors involved in the development of such diseases.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(4):139-145 atopic march, atopic dermatitis, prevalence, atopic diseases

1. José L Boechat: Mestre em Alergia e Imunologia pela FM UFRJ
2. Livre-docente e Professor associado da FM UFRJ

Artigo submetido em 08.02.2008, aceito em 19.06.2008.

Conceito

A marcha atópica pode ser definida como a história natural das manifestações alérgicas, caracterizada por uma seqüência típica de progressão dos sinais clínicos de doença atópica, com alguns sintomas tornando-se mais proeminentes enquanto outros diminuem¹.

De um modo geral, a dermatite atópica precede o desenvolvimento da rinite alérgica e da asma, sugerindo que as manifestações cutâneas sejam a porta de entrada para o desenvolvimento subsequente das doenças alérgicas¹.

O conceito de marcha atópica é uma tentativa de se explicar a inter-relação entre as doenças atópicas, assim como as características da história natural de cada uma delas. (figura 1)

Bases teóricas para o conceito de marcha atópica

1. O aumento da prevalência das doenças atópicas

Nas últimas quatro décadas tem havido um aumento substancial na prevalência de doenças alérgicas, tais como asma, rinite alérgica e dermatite atópica (DA), que constituem a tríade clássica de doenças atópicas. Apesar de muitas explicações para este fato, tais como a melhoria dos métodos complementares e modificações no comportamento e conhecimento dos pacientes sobre as reações alérgicas, sugerirem um falso aumento, em detrimento de um aumento numérico verdadeiro², vários estudos longitudinais em diferentes países sugerem um aumento significativo em todas as doenças atópicas^{3,4}. As causas subjacentes a este aumento permanecem obscuras⁵. A manifestação destas doenças atópicas depende em grande parte de fatores genéticos e ambientais. Como um intervalo de quatro décadas é um período muito curto para qualquer mutação genética, tem-se considerado que fatores genericamente denominados de ambientais, assim como o estilo de vida, possam ser os responsáveis por estas alterações⁶.

Por outro lado, o início precoce do eczema atópico ressalta a importância de fatores que poderiam atuar nas fases iniciais do desenvolvimento da criança, possivelmente entre o período da concepção até os três anos de idade, tais como desenvolvimento fetal, respostas imunes no recém-nascido e exposição antigênica precoce. Kurzius-

-Spencer *et al*⁷ avaliaram também a importância de fatores maternos como presença de eczema, infecções virais no terceiro trimestre de gravidez e níveis de IgE sérica e demonstraram que os mesmos podem influenciar o risco de eczema na infância.

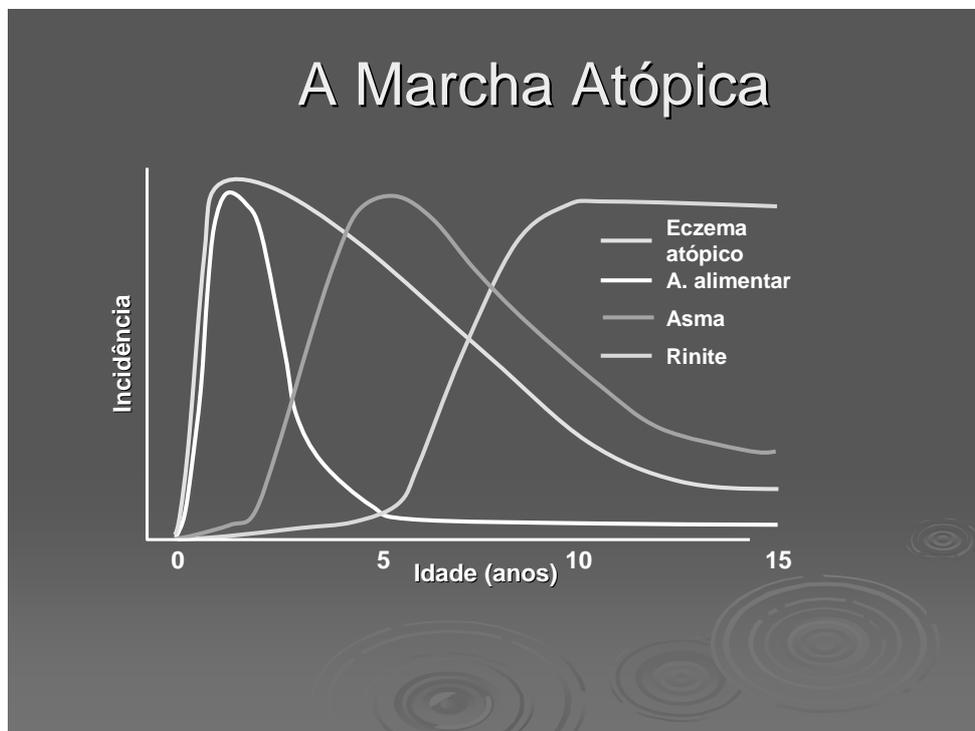


Figura 1 - A marcha atópica. Modificado de Barnetson and Rogers. *BMJ* 2002;324:1376-9.

2. Perfil intra-uterino

Existem diversas hipóteses que tentam explicar porque alguns indivíduos tornam-se atópicos e outros não. Entre estas teorias, a que discorre sobre as características do perfil imunológico intra-uterino tem sido atualmente bastante discutida.

Postula-se que em indivíduos geneticamente susceptíveis as influências do meio ambiente, tanto *in utero* como nos primeiros anos de vida, possam desencadear manifestações de dermatite atópica. Isto está relacionado ao fato dos linfócitos fetais humanos apresentarem um perfil predominantemente Th2, como consequência da ação intra-uterina de hormônios e citocinas placentárias, e da exposição alergênica transplacentária⁸. Esta supressão da resposta Th1 em favorecimento do perfil Th2 na interface materno-fetal durante a gestação é considerada benéfica para a manutenção da gravidez⁹.

No período pós-natal, o sistema imune é estimulado pelo contato com diferentes componentes de agentes infecciosos, especialmente as endotoxinas. Em indivíduos não atópicos estas infecções favorecem o desvio do perfil Th2 em direção ao Th1, tornando tais indivíduos menos susceptíveis ao desenvolvimento de doenças alérgicas¹⁰. Com relação a este último aspecto, tem sido sugerido que indivíduos atópicos são relativamente incapazes de responder às endotoxinas devido a variações funcionais em seus receptores Toll-like. Nos seres humanos, estes receptores funcionam como elo entre a imunidade natural e a adquirida, pois sua ativação culmina com a translocação do fator NF- κ B para o interior do núcleo das células, com consequente transcrição de genes e síntese de citocinas que desempe-

nam um importante papel na resposta inflamatória¹¹. (figura 2)

Em resumo, se o indivíduo atópico é incapaz de responder adequadamente à endotoxina bacteriana, não haverá equilíbrio na relação Th1/Th2, mantendo-se o perfil intra-uterino. A permanência do padrão Th2 na vida pós-natal aumenta as chances de desenvolvimento de doenças atópicas, notadamente da dermatite atópica.

3. Inter-relação entre as doenças atópicas:

O estudo ISAAC, que determinou a prevalência de DA, asma e rinite alérgica em várias partes do mundo, demonstrou uma estreita correlação entre a prevalência de DA e a prevalência de rinite alérgica e asma¹².

Além disso, o prognóstico da asma é melhor em crianças sem história de DA, assim como a presença de rinite alérgica é hoje considerada um fator de risco para o desenvolvimento de asma.

Este relacionamento entre as doenças atópicas deve-se possivelmente à existência de bases genéticas e imunológicas comuns entre a DA, asma e rinite alérgica.

Na genética, pesquisas têm revelado um particular interesse no estudo do cromossomo 5q 31-33, onde se encontra a família dos genes das citocinas de perfil Th2 (interleucinas 3, 4, 5, 13 e GM-CSF). Wahn¹³ conclui, em artigo de revisão recente, que tanto a asma como as demais doenças alérgicas são desordens geneticamente heterogêneas e os diferentes fenótipos atópicos são, provavelmente, o resultado de uma herança poligênica e de interações complexas entre genes e fatores ambientais.

Com relação à imunologia, existem diversas semelhanças entre a fisiopatogenia da DA, da asma e da rinoconjuntivite alérgica, entre as quais podemos destacar¹⁴:

- Elevação da IgE sérica
- Eosinofilia no sangue periférico e infiltração eosinofílica tecidual
- Predomínio das citocinas padrão Th2 (interleucinas 4, 5, 6 e 13)

- Disfunção epitelial
- Expressão de moléculas de adesão tais como ICAM 1 e VCAM 1 nas vênulas pós-capilares
- Desencadeamento das reações por alérgenos semelhantes
- Influência de fatores neuro-imunológicos (neuropeptídeos)

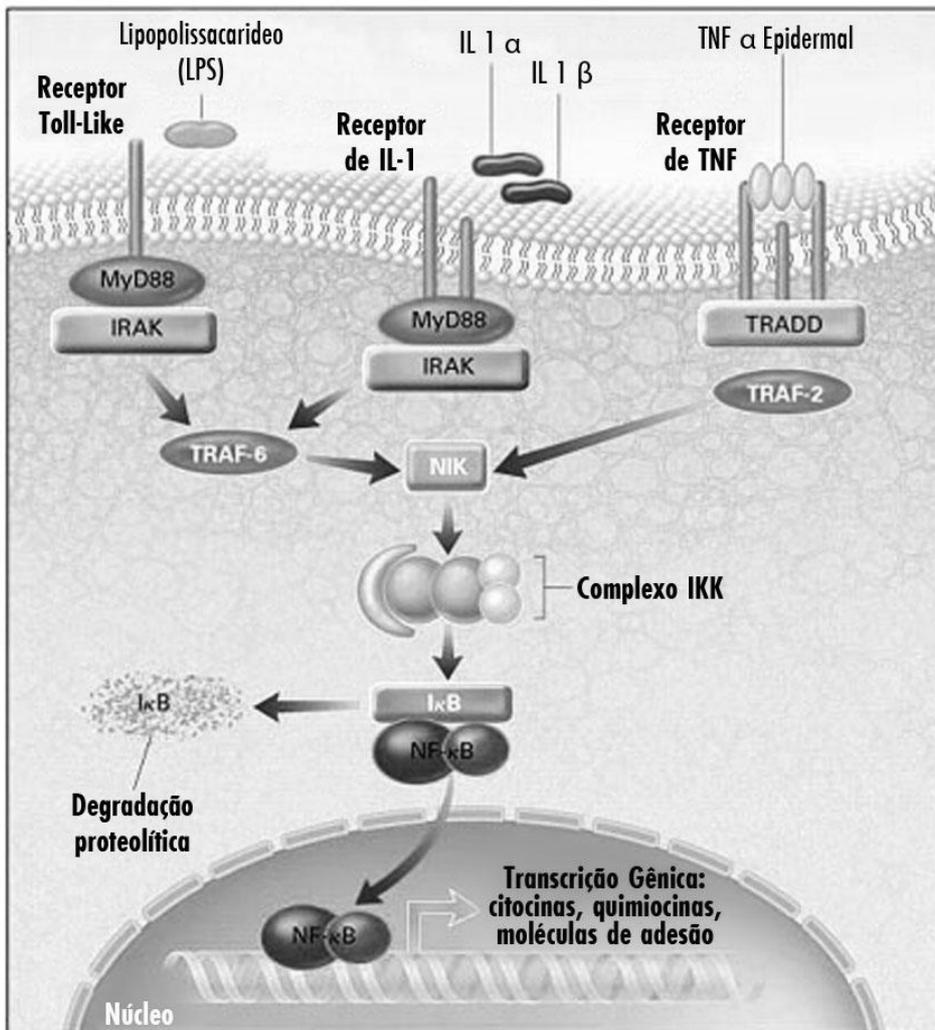


Figura 2 - O papel dos receptores Toll-like na resposta inflamatória. Modificado de Robert C et al. NEJM 1999;341:1817-28

Evidências clínicas da marcha atópica

O conceito de marcha atópica baseia-se em estudos clínicos que demonstraram que, em cerca de 50% dos indivíduos predispostos, as doenças atópicas ocorrem de forma seqüencial. Em outras palavras, em metade dos casos elas podem aparecer simultaneamente ou de forma isolada. Até o momento, não foram encontradas explicações convincentes para estas variações no padrão de evolução deste grupo de doenças¹⁵.

Gustafsson *et al*¹⁶ acompanharam por sete anos 94 crianças com DA. Durante o período do estudo, o eczema melhorou em 91% das crianças, dado este consistente com o conceito de marcha atópica; 43% dos pacientes desenvolveram asma e 45% rinite alérgica. O risco de desenvolver asma foi maior nas crianças com história familiar de

DA. Setenta por cento dos pacientes com DA grave desenvolveram asma, comparado com 30% dos pacientes com DA leve e aproximadamente 8% na população geral. Os autores concluem que a DA apresenta um bom prognóstico, mas a gravidade do eczema foi um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de asma e rinite.

Bergmann *et al*¹⁷ demonstraram que a presença de DA na infância e a história familiar de atopia estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento de alergia respiratória aos cinco anos de idade. Entre as crianças acompanhadas, os sintomas de alergia respiratória ocorreram em 12,2% daquelas com história familiar negativa e ausência de sintomas de DA, em 28,1% das que tinham apenas DA, e em 50,2% daquelas com história familiar positiva e DA.

Rhodes *et al*⁸ acompanharam prospectivamente 100 crianças inglesas filhas de pais atópicos desde o nascimento até os 22 anos de idade. Sessenta e três pacientes concluíram o estudo. A prevalência de DA foi de 20% nas crianças com um ano de idade, declinando até aproximadamente 5% dos pacientes no final do estudo. Enquanto isso, a prevalência de rinite alérgica cresceu progressivamente durante o período de acompanhamento de 3% para 15%. O mesmo ocorreu em relação ao relato de sibilância, que aumentou de 5% no primeiro ano de vida para 40% aos 22 anos. Os autores demonstraram que o maior fator de risco para asma na vida adulta foi a sensibilização precoce a alimentos (ovo e leite) no primeiro ano de vida ou a aeroalérgenos nos primeiros dois anos.

Um grande estudo observacional prospectivo realizado na década de 90 na Alemanha, chamado German Multicenter Atopy Study (MAS)¹⁵, acompanhou 1314 crianças do nascimento até os sete anos de idade. Seus resultados permitiram concluir que a DA é uma condição comum na infância (21,5% de prevalência nos primeiros dois anos de vida), mas os sintomas tendem a desaparecer total ou parcialmente em 81% das crianças por volta dos três anos de idade. Aos cinco anos, 50% das crianças com história de DA nos primeiros dois anos de vida e história familiar positiva de atopia desenvolveram asma, comparado com 12% naquelas sem DA ou história familiar de atopia, demonstrando a relação entre DA, sensibilização precoce e o desenvolvimento subsequente de doença alérgica das vias aéreas. É interessante notar, como já destacado anteriormente, que a evolução em marcha das doenças atópicas foi demonstrada em metade das crianças com história de DA, mas não em todas, além disso, este mesmo estudo demonstrou que em muitas crianças a sibilância começava antes ou concomitantemente com os sintomas de eczema, sugerindo a existência de fenótipos distintos, ao invés de um desenvolvimento progressivo da DA para a asma.

Dos estudos descritos acima, podemos concluir que existem evidências suficientes para aceitarmos a existência da marcha atópica em pelo menos 50% dos indivíduos atópicos. Nos demais, as doenças podem ocorrer de forma isolada ou concomitante. Até o momento, os fatores responsáveis por estas diferentes formas de evolução não foram determinados ou avaliados em estudos clínicos.

Sensibilização epicutânea e a marcha atópica

Qual será a relação entre a DA e as outras doenças alérgicas para que se possa explicar a ocorrência da marcha atópica?

Diversos estudos têm sugerido que a sensibilização epicutânea precede a sensibilização das vias aéreas. Em trabalho realizado por Dohi *et al*⁹ em 1990, demonstrou-se a existência de hiperreatividade brônquica em indivíduos com DA sem asma, sugerindo que a sensibilização alérgica epicutânea pode levar a uma resposta alérgica sistêmica, inclusive de vias aéreas superiores e inferiores.

A melhor evidência de que a sensibilização epicutânea pode levar à sensibilização de vias aéreas vem de estudos experimentais em modelos murinos. Spergel *et al*²⁰ utilizaram a técnica de aplicação epicutânea de ovoalbumina sob oclusão em pele escarificada (técnica de escarificação utilizando fita adesiva) para induzir dermatite em ratos e amplificar a produção de IgE total e específica. O animal sensibilizado por via epicutânea foi subsequentelemente provocado com uma exposição única à ovoalbumina inalada, analisando-se o lavado broncoalveolar (LBA) após 24 horas. O rato sensibilizado à ovoalbumina apresentou um aumento significativo no número de eosinófilos no LBA, em comparação com o animal controle não sensibilizado, demonstrando a presença de processo inflamatório em vias aéreas inferiores.

Para determinar se a sensibilização epicutânea poderia induzir o desenvolvimento de hiperreatividade em vias aéreas, os autores realizaram prova de provocação com metacolina 24 horas após a inalação da ovoalbumina. Os ratos sensibilizados à ovoalbumina demonstraram uma sensibilidade dez vezes maior à metacolina do que os ratos do grupo controle.

Em resumo, este estudo demonstra de forma bastante convincente que ratos sensibilizados por via cutânea com ovoalbumina apresentam maior número de eosinófilos no LBA após inalação única do antígeno, com uma resposta à metacolina dez vezes maior.

Mecanismos moleculares da sensibilização epicutânea

Quando a pele intacta é exposta a uma aplicação tópica única de antígenos de ácaros da poeira domiciliar, observa-se um aumento na expressão de citocinas tanto de padrão Th1 (IL-2 e INF- γ) como Th2 (IL-4) nos linfonodos regionais, entretanto, na pele escoriada, onde houve ruptura da barreira cutânea, a sensibilização com antígenos de ácaros diminui a expressão de citocinas padrão Th1, ao mesmo tempo em que aumenta a expressão de IL-4 e a produção de IgE. Isto também ocorre com relação à infiltração eosinofílica cutânea²¹.

Estes achados sugerem que a penetração de antígenos ambientais através de uma barreira cutânea não íntegra está fortemente associada com a indução de respostas imunes padrão Th2, como visto na DA. Logo, o primeiro passo na marcha atópica parece ser a sensibilização epicutânea, gerando na pele um microambiente com predomínio de citocinas perfil Th2 (IL-4, 5, 10 e 13).

Como a sensibilização local leva aos efeitos sistêmicos?

Hoje sabemos que os queratinócitos não atuam apenas como uma barreira física, mas participam ativamente na gênese do processo inflamatório, através da secreção anormal de citocinas (GM-CSF, TNF α e IL-1 β) e quimiocinas (RANTES, IL-8). A linfopoetina estromal tímica liberada pelos queratinócitos tem um importante papel na migração das células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans) para os linfonodos, amplificando a resposta inflamatória e o direcionamento dos linfócitos T para um perfil Th2. É interessante destacar que as células apresentadoras de antígeno que possuem em sua superfície o receptor de alta afinidade para IgE (Fc ϵ RI) desempenham um papel central na estimulação da resposta Th2 e na promoção da marcha atópica²².

A quebra na barreira epitelial facilita a penetração antigênica. Ao chegar à epiderme, este antígeno é capturado pelas células apresentadoras de antígeno via Fc ϵ RI, sendo então processado e apresentado ao linfócito T no contexto do MHC de classe II. As células de Langerhans podem apresentar o antígeno para linfócitos Th2 presentes na derme (atuação local) ou migrar para os linfonodos satélites e apresentá-lo a linfócitos não comprometidos (Th0). Após o contato com o antígeno, o linfócito Th0 passa a expressar em sua superfície o antígeno linfocitário cutâneo (ALC), sendo então capaz de migrar seletivamente para a pele onde, em um segundo contato com o antígeno, passará a sintetizar citocinas de padrão Th2¹¹. (figura 3)

Entretanto, alguns destes linfócitos Th2 de memória podem não migrar para a pele, mas cair na corrente sanguínea via ducto torácico, indo se localizar nos mais diversos tecidos, inclusive nas mucosas nasal e brônquica. Nos pacientes com DA este direcionamento para outros tecidos é facilitado pela manutenção de um perfil Th2 a nível sistêmico, através do predomínio no sangue periférico de células padrão Th2, e do aumento da expressão de IL-13.

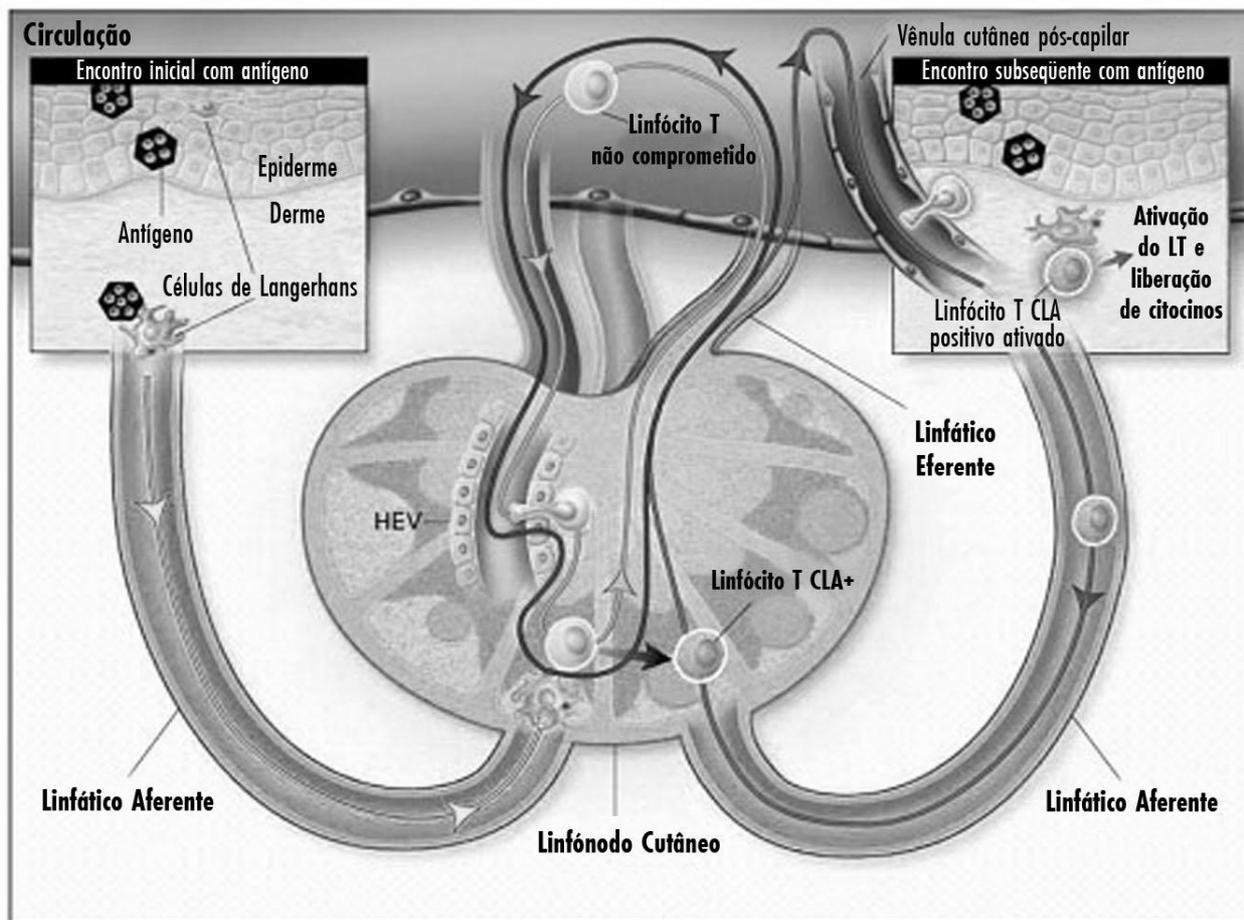


Figura 3 - Apresentação antigênica na dermatite atópica. Modificado de Robert C et al. NEJM 1999;341:1817-28

Em um segundo contato com o antígeno, desta vez por via inalatória, o paciente pode apresentar sintomas de rinite e/ou asma, pois as células apresentadoras de antígenos presentes na mucosa respiratória podem interagir com os linfócitos previamente sensibilizados por via epicutânea, levando à sua ativação e liberação de citocinas, com consequente recrutamento e ativação de eosinófilos, produção de IgE, degranulação mastocitária, ativação de células epiteliais, secreção de muco e proliferação da musculatura lisa brônquica¹. (figura 4)

Existe a possibilidade de se interromper a marcha atópica?

Pelo exposto até o momento sobre a marcha atópica, é possível considerarmos que terapias que modifiquem a gravidade da DA em crianças possam diminuir o risco de um eventual desenvolvimento de sintomas de asma. Mas qual será a droga ideal para o controle precoce dos sintomas de DA? Na tentativa de responder a esta questão, diversos estudos com anti-histamínicos foram realizados nos últimos 15 anos.

Em um estudo randomizado, Iikura *et al*²³ administraram a 121 crianças com DA, na faixa etária de um a 36 meses, cetotifeno ou placebo. A droga foi utilizada em crianças sem diagnóstico prévio de asma. Após doze meses de estudo, observou-se que nas crianças com IgE sérica elevada que fizeram uso de cetotifeno houve uma diminuição

significativa no desenvolvimento de asma, em comparação com o grupo controle. Não foram observadas diferenças nas crianças com níveis séricos de IgE dentro do normal.

Bustos *et al*²⁴ avaliaram 100 crianças tratadas com cetotifeno ou placebo por três anos. Todos os pacientes apresentavam IgE sérica elevada ou história familiar positiva de atopia. Os autores observaram ao final do estudo que a prevalência de asma foi 25% inferior no grupo tratado com cetotifeno, em comparação ao grupo placebo.

Um estudo prospectivo, duplo cego e randomizado chamado ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) avaliou o papel da cetirizina na prevenção da marcha atópica²⁵. Foram acompanhadas 817 crianças atópicas com idade entre um e dois anos durante 18 meses, às quais foram administradas cetirizina ou placebo. Ao final do estudo observou-se que a cetirizina, em comparação com o placebo, retardou ou em alguns casos preveniu o desenvolvimento de asma em um subgrupo de crianças com DA, sensíveis a pólen de gramíneas e, em menor extensão, ácaros da poeira domiciliar. Não foi observada qualquer diferença no risco geral de desenvolvimento de asma.

Atualmente, estudos utilizando imunomoduladores tópicos têm tentado avaliar esta questão, baseando-se no conceito de que se a inflamação cutânea estiver sob controle, a probabilidade de a pele atuar como um sítio de sensibilização primária será bastante reduzida²⁶.

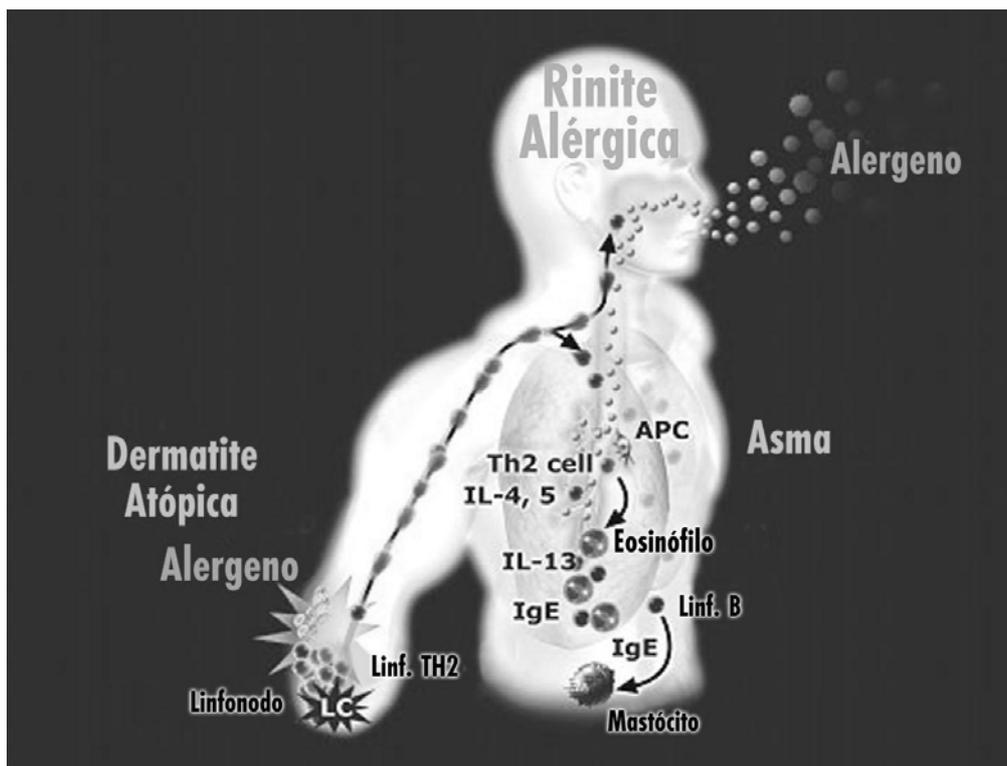


Figura 4 - Sensibilização epicutânea e a marcha atópica. Modificado de Spergel JM et al. JACI 2003;112:S118-27

Manipulações da dieta materna, aleitamento materno exclusivo, uso de fórmulas hipoalergênicas, retardo na introdução de alimentos sólidos, ingestão de probióticos, imunoterapia e controle ambiental também têm sido citadas como intervenções potencialmente capazes de modular a marcha atópica²⁷.

Conclusões

A partir dos dados coletados em estudos recentes sobre prevalência de doenças atópicas e os possíveis fatores determinantes envolvidos no desenvolvimento das mesmas, os seguintes princípios de prevenção primária e secundária podem ser recomendados:

1. Uma vez que não há disponibilidade de nenhum fator preditivo além de história familiar positiva para a identificação de crianças em risco, as medidas de prevenção primária devem ser aquelas disponíveis para todos: aleitamento materno na infância e introdução de alimentos sólidos apenas após o 4º mês de vida, além de evitar a exposição passiva ao fumo.
2. Para crianças de famílias com alto risco de desenvolvimento de atopia, recomenda-se o controle dos níveis de alérgenos intradomiciliares, apesar das dúvidas sobre a eficácia desta medida na diminuição do risco de sensibilização atópica.
3. Não existem, até o momento, dados científicos que sustentem a utilização indiscriminada de anti-histamínicos (ou qualquer outra droga) como forma de prevenção primária nas doenças atópicas.
4. Em termos de prevenção secundária, o controle ambiental no ambiente domiciliar e a eliminação do contato com o tabaco são medidas prioritárias.

Referências

1. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
2. Hill R, Williams J, Tattersfield A, Britton J. Change in use of asthma as a diagnostic label for wheezing illness in schoolchildren. *BMJ* 1989;299:898.
3. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992;304:873-5.
4. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990;300:1306-10.
5. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of allergic diseases. *Allergy* 1997;52:14-22.
6. Howarth PH. Is allergy increasing? – early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998;28:2-7.
7. Kurzius-Spencer M, Halonen M, Lohman IC, Martinez FD, Wright AL. Prenatal factors associated with the development of eczema in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:19-26.
8. Olesen AB. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S37-40.
9. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6.
10. Prescott SL, MacAubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196-200.
11. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999;341:1817-28.
12. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-32.
13. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000;55:591-9.
14. Boechat JL, Rios JL. *Dermatite atópica: aspectos clínicos e imunológicos*. São Paulo: Segmento Farma, 2005, 72 p.
15. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
16. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis.

- tis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55:240-5.
17. Bergmann RL, Edenharter G, Forster J, Bauer CP, Wahn U, Zepp F. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998;28:965-70.
 18. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
 19. Dohi M, Okudaira H, Sugiyama H, Tsurumachi K, Suko M, Nakagawa T et al. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1990;92:138-42.
 20. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
 21. Beck LA, Leung DY. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S258-63.
 22. Boguniewicz M. Atopic dermatitis: beyond the itch that rashes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005;25:333-51.
 23. Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68:233-6.
 24. Bustos GJ, Bustos D, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995;25:568-73.
 25. Warner JO. ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929-37.
 26. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hulstsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S140-50.
 27. Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005;25:231-46.

Correspondência:

José Laerte Boechat

Rua da Conceição, 188 sala 1901 A

24020-087 - Centro - Niterói - RJ

Fone: 0XX-21-2717.9695

Fax: 0XX-21-2613.5637

E-mail: jboechat@nitnet.com.br