



# Barreira cutânea na dermatite atópica

## Skin barrier in atopic dermatitis

Flavia Alvim Sant'Anna Addor<sup>1</sup>

Valeria Aoki<sup>2</sup>

**Resumo:** O estudo da barreira cutânea e de suas propriedades ganhou impulso a partir da década de 60, com estudos que apontaram sua resistência de forma isolada e suas propriedades com relação à permeação cutânea. Paralelamente, a descrição dos corpos de Odland auxiliou a compreensão da manutenção da estabilidade da camada córnea. O modelo brick & mortar, em que os corneócitos são os tijolos e o cimento são os lipídeos intercelulares, é o mais aceito, até o momento. Atualmente, há evidências consistentes de que o estrato córneo é uma estrutura metabolicamente ativa e exerce funções adaptativas. A barreira cutânea também tem um papel na resposta inflamatória, com ativação de melanócitos, angiogênese e fibroplasia, cuja intensidade depende, basicamente, da intensidade da agressão. As anormalidades da barreira cutânea da dermatite atópica são clinicamente observáveis pela presença de pele seca, achado muito frequente e significativo, que constitui parâmetro diagnóstico e de acompanhamento. O grau de hidratação da camada córnea, assim como a perda de água transepidermica (transepidermal water loss - TEWL), estão relacionados com o grau de dano à barreira, constituindo parâmetros biofísicos que permitem acompanhar os pacientes de maneira não invasiva e com maior grau de sensibilidade.

**Palavras-chave:** Dermatite atópica; Queratinócitos; Perda insensível de água

**Abstract:** Research about the skin barrier and its properties has increased significantly since the 60s, with studies that indicated its resistance when isolated, as well as its particularities in relation to skin permeability. At the same time, description of Odland bodies helped to understand how stratum corneum stability is maintained. The “brick and mortar” model is the most accepted so far. In this analogy, the corneocytes are the bricks and the intercellular lipids are the mortar. Currently, there is concrete evidence that the stratum corneum is an active metabolic structure that holds adaptive functions, interacting dynamically with the underlying epidermal layers. The skin barrier also plays a role in the inflammatory response through melanocyte activation, angiogenesis, and fibroplasia. The intensity of this response will essentially depend on the severity of the injury. Skin barrier abnormalities in atopic dermatitis are clinically observed by the presence of dry skin, a common and significant symptom which constitutes a diagnostic and monitoring parameter. The stratum corneum hydration level and transepidermal water loss are associated with the level of damage to the barrier, representing biophysical parameters. These parameters help doctors monitor patients in a less invasive and more sensitive manner.

**Keywords:** Dermatitis, atopic; Insensible; Keratinocytes; Water loss

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 21.07.2009.

\* Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatite Atópica. Departamento de Dermatologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

<sup>1</sup> Mestra em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); médica voluntária do departamento de dermatologia do Ambulatório de Dermatite Atópica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e professora associada da disciplina de Dermatologia da Universidade de Santo Amaro - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); professora assistente do departamento de dermatologia da

©2010 by Anais Brasileiros de Dermatologia

*An Bras Dermatol.* 2010;85(2):184-94.

## INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença crônica, com evolução em surtos, predominante na infância, que tem como principal sintoma prurido de intensidade variável e como sinais a xerose cutânea e lesões de padrão eczematoso.<sup>1</sup> O estímulo para a resposta anormal é, na maioria das vezes, externo, devido à alteração da barreira cutânea: há xerose, com anormalidades do estrato córneo e aumento da TEWL, que também ocasionam um metabolismo anormal da IL-4.<sup>2</sup>

Sob o ponto de vista epidemiológico, a **dermatite atópica** é uma dermatose inflamatória das mais frequentes na infância<sup>3</sup>, manifestando-se, não raro, nos primeiros anos de vida. Das crianças que a desenvolvem, 50% manifestam o quadro até o primeiro ano de vida e 30%, do primeiro até o quinto ano.<sup>4</sup> Sua prevalência vem crescendo nos últimos anos, e fatores ambientais parecem ter um papel importante nesse crescimento.<sup>5,6</sup>

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

Na fisiopatologia da dermatite atópica, o defeito da barreira cutânea está associado com a redução dos níveis de ceramida e da produção de profilagrina, com maior TEWL e maior predisposição a agressões, que são gatilhos para a inflamação.<sup>7,8</sup>

Com o objetivo de se obterem medidas objetivas e reprodutíveis das condições da barreira cutânea, avaliações instrumentais de parâmetros morfológicos vêm sendo investigadas. Técnicas não invasivas foram desenvolvidas e validadas para alguns parâmetros específicos.<sup>9</sup>

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

1- A medida do conteúdo hídrico da camada córnea (corneometria);

2- A medida da perda de água transepidermica.

Tais medidas detectam mudanças sutis, não perceptíveis clinicamente, e exibem reprodutibilidade nas medidas tomadas em condições padronizadas.

### 3.1 Barreira cutânea

O conceito de que a barreira cutânea seria uma mera “capa” para separação do meio ambiente do meio interno sofreu mudanças radicais nos últimos 50 anos. Até a década de 60, considerava-se que a barreira cutânea estava, de fato, na porção superior da camada granulosa, não sendo formada pelo estrato córneo. Os primeiros trabalhos que modificaram esse pensamento foram os de Christopher e Kligman<sup>10</sup>, que

analisaram o estrato córneo de forma isolada e demonstraram sua resistência; paralelamente, os trabalhos de Blank<sup>11</sup> e Scheuplein e Blank<sup>12</sup> demonstraram as particularidades da permeabilidade do estrato córneo, cuja penetração é determinada por características químicas da molécula e pela espessura do estrato córneo, além do seu grau de umidade, conforme detalhado no trabalho de Sato et al.<sup>13</sup>

Nesse mesmo período, Odland descreveu as organelas que levam seu nome, também chamadas corpos lamelares, cuja estrutura contém uma mistura de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres e tem papel formador do componente lipídico da barreira cutânea (por exocitose) e de manutenção da estabilidade da camada córnea.<sup>14</sup>

Em 1975, Michaels et al.<sup>15</sup> propuseram um modelo esquemático para explicar o estrato córneo do ponto de vista da permeabilidade, chamado “brick & mortar”, em que os tijolos são os corneócitos e o cimento são os lipídeos. Esse modelo foi revisado e confirmado por Johnson et al. em 1997<sup>16</sup> e é aceito até hoje como o mais adequado para a compreensão do arranjo celular e dos trajetos tortuosos para a permeabilidade cutânea (Figura 1).

O estrato córneo é uma estrutura metabolicamente ativa e também exerce funções adaptativas, com grande interação com as camadas epidérmicas subjacentes.<sup>17</sup>

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

A membrana celular do queratinócito da camada granulosa torna-se mais permeável a íons, especialmente, o cálcio, que, ativando as peptidases, converte a profilagrina em filagrina: esta é uma *intermediate fila-*

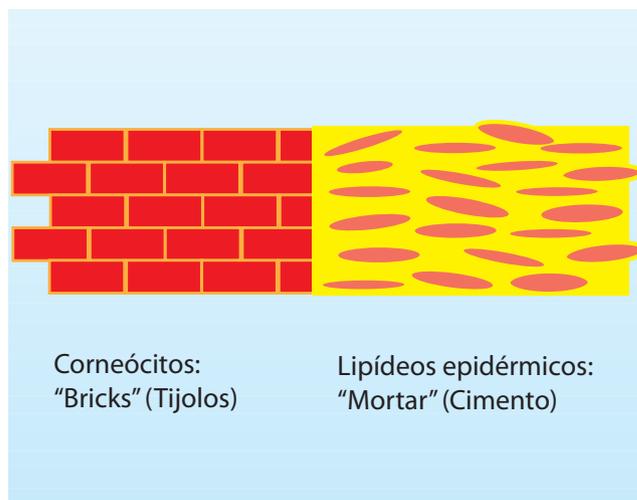
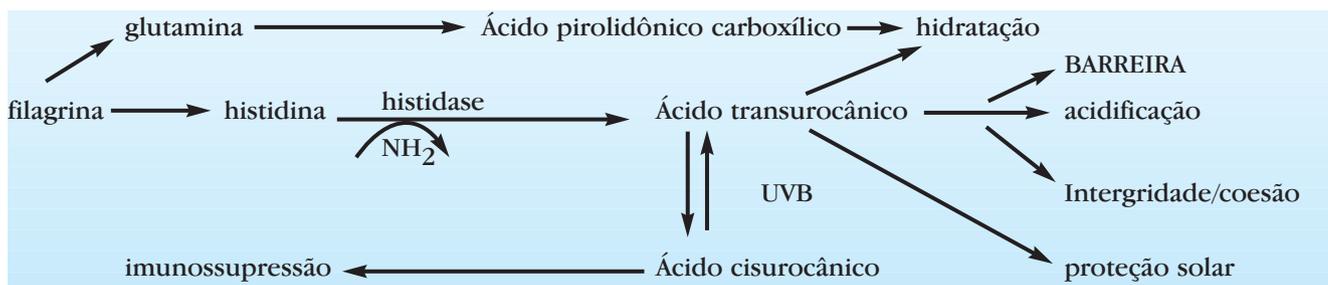


FIGURA 1: Padrão brick & mortar do estrato córneo (barreira cutânea)

Fonte: Michaels AS et al.<sup>15</sup>

FIGURA 2: Mecanismos defensivos do estrato córneo e influência dos produtos da filagrina



Fonte adaptada: Elias PM et al.<sup>20</sup>

*ment-associated protein* (Ilfap), uma proteína contida nos grânulos de querato-hialina, que ativa as enzimas trigliceridase e agrega os filamentos de queratina em macrofibrilas; depois, essa proteína é degradada em aminoácidos livres que, mais tarde, são utilizados na constituição do *natural moisturizing factor* (NMF) ou convertidos em ácido urocânico ou ácido pirrolidônico carboxílico (PCA).<sup>18</sup> A filagrina é responsável por agregar a queratina e outras proteínas nas camadas mais superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo;<sup>19</sup> o processo de conversão da profilagrina em filagrina mantém a integridade da epiderme (Figura 2);

Com a degeneração do núcleo celular, as células se tornam achatadas e as moléculas de queratina se alinham em paralelo, criando um envelope corneificado conectado com os lipídeos extracelulares.<sup>20</sup> A força de coesão dessa camada depende da formação de ligações covalentes de lisiane glutamina, em que proteínas precursoras são incorporadas à queratina: involucrina, SPRP (pequenos peptídeos ricos em prolina ou *small proline-rich peptides*), cornifina, lorícina, queratolinina e proteínas desmossômicas, como a envoplaquina e a periplaquina;<sup>21</sup>

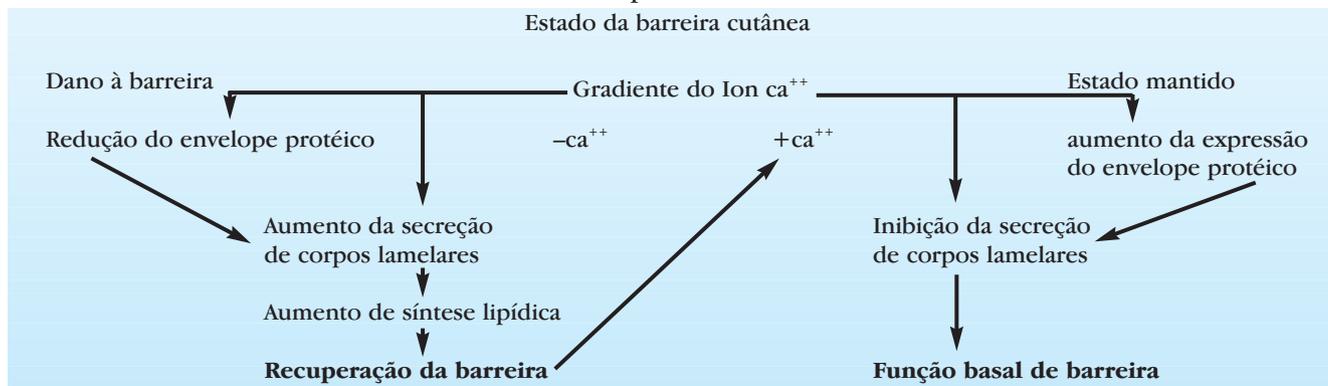
Os corpos lamelares, provindos da camada granulosa, também contribuem para a formação da matriz

lipídica onde estão os corneócitos<sup>22,23</sup> (Figura 3).

Os trabalhos de Elias et al.<sup>17,24,25,26</sup> demonstraram que qualquer perturbação da barreira cutânea desencadeia uma resposta de reparação com duração de dias ou horas, conforme a intensidade do estímulo. Há, inicialmente, a secreção de um *pool* de corpos lamelares pré-formados, seguida de um aumento da síntese de colesterol e ácidos graxos livres e ceramidas; paralelamente, há um aumento de enzimas e dos níveis de RNAm para essas mesmas enzimas, com ativação primária por fosforilação da HMGCoA redutase e das *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs) como reguladoras da síntese do colesterol e ácidos graxos epidérmicos. Ocorre, além disso, aumento da síntese de DNA epidérmico.

Do ponto de vista imunológico, há liberação de *pools* de IL1alfa e aumento da síntese de proteínas formadoras de citocinas, com a geração de moléculas de adesão intracelular (Icam), aumento da TNF $\alpha$  e da *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), com consequente ativação das células de Langerhans. Esses fenômenos desencadeiam uma resposta inflamatória, ativação de melanócitos, angiogênese e fibroplasia,<sup>27</sup> cuja intensidade dependerá, basicamente, da intensidade da agressão (Figura 4).

FIGURA 3: Influência do estado da barreira na regulação da diferenciação epidérmica e secreção de corpos lamelares



Fonte adaptada: Elias PM et al.<sup>20</sup>

### 3.2 Barreira cutânea e dermatite atópica

A dermatite atópica é uma dermatite eczemato-sa crônica, caracterizada por um padrão de reação Th2 e Th1 contra alérgenos ambientais. Nela, a xerose cutânea é um achado muito frequente e significativo; por ser a expressão clínica da anormalidade da barreira cutânea que os pacientes acometidos apresentam, é parâmetro diagnóstico e de acompanhamento. Estudos correlacionando alterações da barreira cutânea e dermatite atópica estão sumarizados no quadro 1. Um estudo de Bohme et al.,<sup>28</sup> realizado com 221 crianças atópicas, demonstra claramente a importância desse critério menor, observado em sua casuística em 100% dos pacientes. Tal xerose está associada a um defeito na função da barreira epidérmica.<sup>29,30</sup>

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

Di Nardo et al.<sup>31</sup> demonstraram uma redução significativa dos níveis de ceramidas 1 e 3 no estrato córneo; complementarmente, o estudo de Pilgram et al.<sup>32</sup> mostrou um desequilíbrio estrutural da matriz lipídica extracelular; Murata et al.<sup>33</sup> descreveram o aumento dos níveis da enzima glicosilceramida/esfingomielina deacilase como mecanismo da redução de ceramidas, que ocorre na pele atópica lesada ou não lesada. Mais tarde, Fartash e Diepgen<sup>34</sup> e Fartash<sup>35</sup> demonstraram uma alteração na extrusão de corpos lamelares na pele seca do atópico.

Em contrapartida, a organização e a maturação dos corneócitos estão normais na pele seca do atópico.<sup>36</sup>

Pastore et al.<sup>37</sup> postularam que os queratinócitos são capazes de regular a resposta imune na **dermatite atópica**, ativando, pelo aumento da expressão de *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), as células dendríticas epidérmicas e dérmicas.

As alterações metabólicas da esfingomielina que levam a uma redução das ceramidas (em particular, a ceramida 1) também concorrem decisivamente para o prejuízo da função barreira, conforme demonstrado pelo trabalho de Hara et al., em 2000.<sup>38</sup>

Uma revisão de Simpson e Hanifin<sup>39</sup> e os estudos de Choi e Maibach<sup>40</sup> destacaram o crescente interesse pelo impacto da barreira cutânea na evolução da **dermatite atópica**, com as crescentes evidências de suas anormalidades.

Um único estudo mais recente, de Farwanah et al.<sup>41</sup>, em doentes com psoríase e dermatite atópica comparados a indivíduos normais, não encontrou deficiências significativas na quantidade de ceramidas entre os grupos; portanto, os mesmos autores consideram que o parâmetro ceramida não pode ser considerado como critério de diagnóstico.

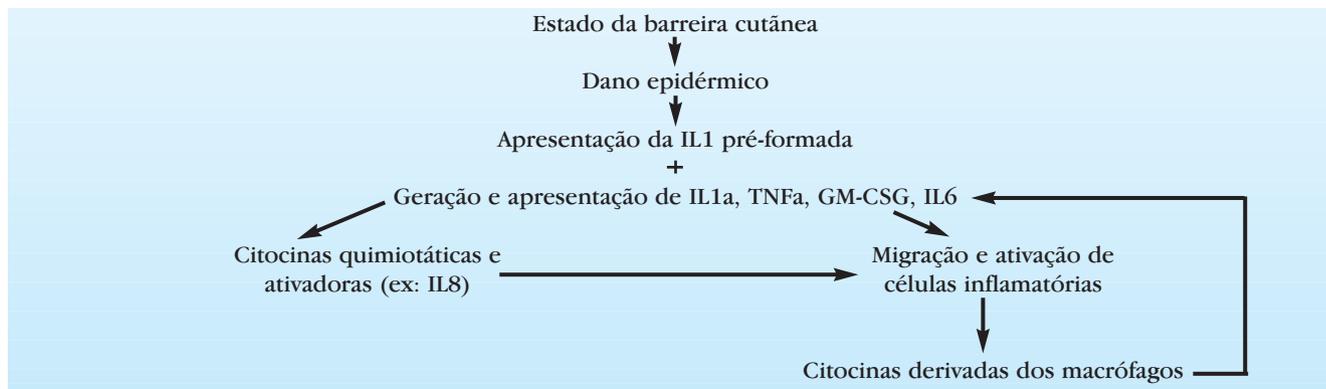
Os resultados de outro estudo do mesmo ano, de Lebwohl e Herrmann<sup>42</sup>, por outro lado, contrariam esses achados, pois, mesmo a pele sem lesão evidente, mas com xerose, possui alterações relacionadas à redução de ceramidas.

O defeito primário de barreira da dermatite atópica facilita a ação de irritantes e reduz o limiar de prurido, facilitando o trauma da coçadura e consequente prejuízo de barreira. Qualquer trauma à barreira ativa a cascata de citocinas secretadas pelos queratinócitos, aumentando e perpetuando o processo inflamatório.<sup>43,44</sup>

Muitos mediadores estão envolvidos na gênese do prurido na pele inflamada; a histamina é fundamental, mas não é a única: as citocinas, prostaglandinas, taquicininas, substância P e outras também possuem um papel no desencadeamento do sintoma.<sup>45</sup>

Outro fator é a modulação dos nervos sensoriais na apresentação dos antígenos e inflamação na pele. Há evidências de que o prurido é uma sensação complexa, influenciada não apenas pela intensidade do estímulo ou pela gravidade da doença atópica, mas

FIGURA 4: Agressão à barreira e desencadeamento da resposta inflamatória



Fonte adaptada: Elias PM et al.<sup>20</sup>

QUADRO 1: Estudos sobre anormalidades da barreira cutânea e dermatite atópica

| Autores                           | Metodologia   | Conclusão   |
|-----------------------------------|---|---|
| Di Nardo et al. <sup>31</sup>     | Cromatografia de fina camada em biópsias de camada córnea em cola de cianoacrilato                                    | Redução significativa das ceramidas 1 e 3 no estrato córneo   |
| Pilgram et al. <sup>32</sup>      | Amostras de biópsia cutânea por microscopia eletrônica  | Alterações da organização lipídica intercelular   |
| Murata et al. <sup>33</sup>       | Estrato córneo de amostras de biópsias de doentes com dermatite atópica, avaliado por cromatografia líquida           | Redução do nível de ceramidas na pele atópica lesada ou não pelo aumento da expressão da esfingomielinase                                 |
| Fartasch <sup>35</sup>            | Estudo comparativo de biópsias de doentes atópicos, psoriáticos com ictiose lamelar com fixação por rutênio tetróxido | Alteração na extrusão de corpos lamelares na pele atópica com xerose  |
| Pastore et al. <sup>37</sup>      | Cultura de queratinócitos sob análise de um gene reportador ( <i>chloramphenicol acetyl transferase</i> )             | Regulação pelos queratinócitos da resposta imune na dermatite atópica, com maior atividade das células dendríticas epidérmicas e dérmicas |
| Hara et al. <sup>38</sup>         | Medidas enzimáticas do estrato córneo de doentes com dermatite atópica comparados a doentes com dermatite de contato  | Maior expressão da esfingomielinase deacilase é responsável pela deficiência de ceramida na barreira cutânea do atópico                   |
| Choi MJ, Maibach HI <sup>40</sup> | Medidas enzimáticas no estrato córneo de doentes atópicos   | Atividades da ceramidase, esfingomielinase deacilase e glucosilceramida deacilase aumentadas nos doentes com dermatite atópica            |

por estímulos neurológicos centrais, conforme achados de Heyer et al.<sup>46</sup> Os estudos de Seidenari e Giusti<sup>47</sup> procuraram correlacionar o grau de prurido com medidas instrumentais de função de barreira. Esses autores observaram uma redução progressiva dos valores de hidratação da pele (corneometria) de acordo com a intensidade do prurido, mesmo em área não lesionada, o que pode sugerir uma proporcionalidade da redução dos valores corneométricos e da intensidade do prurido, mesmo em áreas não lesadas.

Com relação à TEWL, há uma piora progressiva relacionada a graus mais intensos de prurido. Essa correlação é descrita como fator de predisposição a irritações, ainda que seja em áreas aparentemente sãs.<sup>47,48</sup>

Um estudo de Lee et al.<sup>49</sup> com doentes atópicos que apresentavam dermatite de contato e com grupo-controle demonstrou uma correlação significativa das maiores médias de IgE e intensidade de prurido, assim como maiores níveis de TEWL em indivíduos atópicos. Os autores concluíram que a TEWL é um bom marcador para intensidade de prurido, auxiliando, inclusive, o acompanhamento dos doentes.

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

Existem alguns parâmetros biofísicos para avaliação da barreira cutânea na dermatite atópica: o exame clínico é uma ferramenta fundamental para o dermatologista na identificação da dermatite atópica. Entretanto, o componente subjetivo pode interferir em avaliações para fins de pesquisa. Ocorrem, ainda, alterações cutâneas subclínicas, sutis à inspeção onde já existe um prejuízo ou dano de barreira, imperceptível ao exame clínico de rotina.<sup>50</sup>

Na década de 60, estudos laboratoriais sobre a fisiologia cutânea analisaram algumas propriedades mecânicas da estrutura da pele, particularmente, por um grupo alemão, sendo uma das primeiras publicações o trabalho de Ridge e Wright, de 1966.<sup>51</sup>

A aplicabilidade prática dessas tecnologias para medidas de características de parâmetros cutâneos,

como quantidade de água, microcirculação, pigmentação, elasticidade, surgiu com a criação de equipamentos padronizados, que possibilitaram a elaboração de métodos e obtenção de medidas reprodutíveis.

Essas metodologias, chamadas, genericamente, de técnicas de bioengenharia cutânea, mostraram-se úteis na avaliação de doenças cutâneas, assim como forneceram elementos para avaliação de tratamentos dessas mesmas doenças.<sup>52,53,54,55</sup>

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

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

- 1- Não ser invasivos;
- 2- Oferecer medidas objetivas com quantificação de fenômenos;
- 3- Padronizar locais, técnicas e condições ambientais;
- 4- Avaliar sem interferir em tratamentos ou no curso espontâneo das condições do paciente.<sup>56</sup>

É fundamental a padronização das condições ambientais para a coleta de medidas, para que haja reprodutibilidade.<sup>57</sup>

A correlação da intensidade da dermatite atópica com medidas biofísicas de pele lesada foi demonstrada em um estudo com crianças e adolescentes desenvolvido por Kim et al.<sup>58</sup>

A correlação significativa dessas medidas em pele não lesada foi confirmada em outro estudo do mesmo ano, de Holm et al.,<sup>59</sup> que se propôs a validar os parâmetros de hidratação, TEWL, além de ultrassonografia e Doppler na avaliação da dermatite atópica, em 101 pacientes atópicos e 30 controles saudáveis. Embora os próprios autores não considerem essas medidas padrão-ouro para a avaliação do prognóstico da dermatite atópica, seus resultados demonstraram diferenças significativas entre a pele atópica lesada, a não lesada e o controle, sugerindo uma correlação com o grau de atividade da doença. Esse trabalho também demonstra que mesmo as medidas coletadas de pele aparentemente normal (não lesada) se prestam à avaliação da intensidade do quadro.

Dois outros grupos de pesquisadores, em 2008, Hon et al.<sup>60</sup> e Gupta et al.,<sup>61</sup> mostram a correlação entre TEWL e Scord em crianças, corroborando que existe uma correlação entre o dano da barreira cutânea medido pelo TEWL e a intensidade clínica da doença.

### 3.3.2 Avaliação funcional da barreira cutânea: TEWL

A TEWL expressa medidas de difusão de água através da pele, sendo um parâmetro importante da integridade da barreira cutânea.

O método descrito por Nilsson, em 1997,<sup>62</sup> utilizando uma câmara aberta com dois sensores em diferentes níveis, obtém o grau de evaporação a partir do gradiente obtido dessas medidas. A partir de uma padronização ambiental (umidade e temperatura), assim como do próprio paciente (em repouso, para aclimatação, 15 minutos, em média, antes da medida, para reduzir efeitos de sudorese e vasodilatação por atividade física), as medidas podem ser obtidas com reprodutibilidade. Para tal, desenvolveram-se equipamentos a partir desse princípio.

Em 1995, Barel e Clarys<sup>63</sup> estudaram equipamentos para cálculo da TEWL (Evaporimeter® e Tewameter®), tendo como método de mensuração o gradiente de evaporação; coletaram medidas de pele normal e com irritação induzida por *stripping*, em condições laboratoriais padronizadas. Obtiveram dessa validação uma boa correlação e reprodutibilidade dos resultados.

A TEWL tem níveis normais de acordo com a área corpórea; no tronco, por exemplo, há perda espontânea de água através da camada córnea da ordem de 3-6g/h/m<sup>2</sup>; na face, os valores variam entre 1g/h/m<sup>2</sup> e 15g/h/m<sup>2</sup>. As variações se devem à espessura do estrato córneo, além da microvasculatura dérmica.

Após um dano ao estrato córneo, essa perda pode alcançar até 70g/h/m<sup>2</sup>. Esse parâmetro tem se mostrado um meio conveniente de medir a extensão da disfunção de barreira e fornece um elemento importante no conjunto de informações para sua avaliação.

O Tewameter® utilizado é do modelo TM 300, da Courage & Khazaka, cujas medidas são consideradas fidedignas e reprodutíveis, desde que realizadas em ambiente adequado por pessoal treinado. Segundo Miteva et al.,<sup>64</sup> que avaliaram, em condições padronizadas, os métodos de aferição e calibração disponíveis, esse equipamento pode realizar medidas confiáveis e com reprodutibilidade em condições experimentais padrão.

Mesmo em fases de melhora, o paciente atópico mostra ressecamento ou aspereza da pele, com aumento da TEWL, o que está presente tanto na pele com lesão como na pele não envolvida de pacientes atópicos, conforme demonstraram os trabalhos de Seidenari e Giusti<sup>47</sup> em 66 crianças atópicas e 21 crianças saudáveis (sem atopias ou xerose). As médias obtidas em cada grupo eram significativamente maiores para os pacientes atópicos, quando comparados ao controle.

Outro estudo dos mesmos autores<sup>65</sup> em crianças (que envolveu 200 crianças atópicas e 45 não atópicas como grupo-controle) mostra que, apesar de não apresentar lesões ativas, a criança atópica tem um aumento significativo de TEWL (Quadro 2). Da mesma forma, as médias obtidas em cada grupo eram signifi-

cativamente maiores para os pacientes atópicos, quando comparados ao controle ( $p < 0,05$ ). Com esses achados, os autores concluíram que a medida de TEWL é um marcador funcional da dermatite atópica e que pode variar de acordo com a presença de lesões, mesmo na pele não acometida.

A TEWL tende a se normalizar na pele não lesada de indivíduos atópicos que estão em remissão da dermatite atópica; as medidas de perda de água, assim como de hidratação (capacitância) tendem a variar de acordo com o curso da doença, o que sugere uma recuperação da barreira ou que essas alterações são reversíveis.

Um estudo em indivíduos adultos sem sinais clínicos de dermatite atópica mostram medidas normais de TEWL no antebraço, segundo Loffler e Effendy.<sup>66</sup> Da mesma forma, doentes com mais de dois anos sem lesões tiveram valores de TEWL em antebraço semelhantes aos de indivíduos não atópicos, em medidas estudadas por Agner.<sup>67</sup>

Conti et al.<sup>68</sup> estudaram, na mesma época, uma possível correlação dos parâmetros biofísicos com a presença de outras atopias, mas não encontraram nenhuma alteração das medidas relacionadas a alterações respiratórias.

### 3.3.3 Avaliação do conteúdo de água na camada córnea: capacitância

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

A quantidade de água retida no estrato córneo depende da capacidade de retenção de água, que mantém a pele macia e flexível, mesmo em condições ambientais mais secas; essa água também favorece reações enzimáticas para maturação e descamação dos corneócitos. A redução da água leva a fissuras no estrato córneo, o que permite maior permeação de substâncias de maior peso molecular, incluindo alérgenos e microorganismos.

A hidratação da superfície cutânea pode ser medida por métodos elétricos. Medidas da condutância, descritas por Watanabe, Tagami et al.<sup>69</sup> medem apenas a superfície, enquanto as medidas de capacitância obtêm valores um pouco mais profundos. Resultados semelhantes decorrentes de estudos comparativos de metodologias também foram obtidos por

Agner e Serup, em 1998,<sup>70</sup> e por Fluhr et al.<sup>71</sup>, em 1999.

Os valores de capacitância medidas pelo equipamento Corneometer® foram correlacionados com graus de pele seca percebidos clinicamente, em um estudo multicêntrico conduzido na Alemanha com 349 pessoas em seis localidades<sup>72</sup> (Quadro 3).

Lóden et al.<sup>73</sup> observaram valores de capacitância significativamente menores em pacientes com dermatite atópica, sobretudo, nos que apresentavam pele seca, clinicamente, e medidas de TEWL maiores. Prosseguindo em seus estudos, a mesma autora<sup>74</sup> demonstrou uma correlação entre achados clínicos na pele dos pacientes com dermatite atópica e intensidade do ressecamento, mensurável pela capacitância.

Da mesma forma que a TEWL, a capacitância se modifica de acordo com a atividade da doença. Para demonstrar esse fato, Werner<sup>75</sup> avaliou 40 pacientes atópicos – 20 com pele clinicamente seca e 20 com pele clinicamente normal – e encontrou uma média de medidas maior para a pele normal, com uma diferença significativa de valores ( $p < 0,01$ ).

Métodos biofísicos têm tido aplicações variadas na dermatite atópica: fornecem elementos para a mensuração da melhora da função barreira e conteúdo de água no estrato córneo após tratamentos com medicamentos ou hidratantes.<sup>76,77,78</sup>

A correlação dos parâmetros biofísicos não invasivos da barreira cutânea com sinais e sintomas na dermatite atópica vem sendo estudada. Sugarman et al.<sup>79</sup> desenvolveram uma escala baseada em medidas provenientes da corneometria e da TEWL somadas às notas clínicas da escala de Scord, para medir a gravidade do quadro. Entretanto, estudos para investigação da correlação das medidas de conteúdo de água na camada córnea e TEWL com os parâmetros clínicos, epidemiológicos e bioquímicos são ainda escassos na literatura.

O conteúdo hídrico da camada córnea pode ser obtido por medidas elétricas da superfície cutânea, pelo seguinte mecanismo: a água tem maior constante dielétrica do que a pele, e um aumento do conteúdo hídrico eleva os valores de capacitância, ou seja, a capacidade de guardar um gradiente de carga elétrica; o aparelho que permite essa medida baseia-se nas mudanças de tais constantes dielétricas, que variam, por conseguinte, a capacitância. A medida da TEWL depende da difusão passiva de água através do estrato

**QUADRO 2:** Perda transepidermica de água medida em crianças atópicas ativas, não ativas e não atópicas

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

Fonte adaptada: Giusti G et al.<sup>65</sup>

**QUADRO 3:** Definição do grau de xerose da superfície da pele com o Corneometer®

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

Fonte adaptada: Werner Y<sup>75</sup>

córneo, cujo gradiente é captado pela sonda aberta do equipamento.

Em ambas as situações, a fidelidade das medidas e sua reprodutibilidade dependerão, fundamentalmente, de um ambiente padronizado em sua temperatura e umidade, eliminando-se variáveis como sudorese e produtos aplicados.<sup>80,81,82,83,84</sup>

Há uma redução dos valores de capacitância na pele atópica em relação à pele não atópica, assim como a TEWL significativamente maior na pele desses doentes, em comparação com uma pele normal. Também se observou que a presença de atopia respiratória não levava a alterações significativas dessas medidas.<sup>85,86</sup>

## CONCLUSÃO

A dermatite atópica é uma doença de curso crônico, em que anormalidades da resposta imune e da constituição da barreira cutânea exercem um papel relevante nas crises da enfermidade. A barreira cutânea apresenta alterações de ordem genética, mas sofre interferências de caráter neurológico, imunoló-

gico e ambiental. Alterações nessa barreira repercutem em sua função: quando sua função barreira é prejudicada, o quadro tende a se exacerbar, pois o limiar do prurido tende a cair, levando a uma piora concomitante do processo inflamatório. Esse estado inflamatório parece estar presente no atópico, mesmo em áreas de pele clinicamente normal, pois as medidas biofísicas de TEWL e a corneometria se encontram modificadas nessas áreas. Alguns estudos demonstraram uma TEWL significativamente aumentada em pele não lesada do atópico, atribuída a um distúrbio de maturação dos corpos lamelares.

As medidas biofísicas de pele não lesada em doentes com dermatite atópica em atividade parecem ter uma correlação com a gravidade clínica; com a remissão do quadro cutâneo, a tendência das medidas parece ser a normalização, de acordo com a literatura. Tal achado pode significar que os parâmetros biofísicos de avaliação de barreira podem ser um indicador fidedigno da atividade da dermatite atópica, ainda que não haja, no momento do exame clínico, lesões detectáveis. □

## REFERÊNCIAS

1. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;352:2314-24.
2. Hanifin JM. Immunobiochemical aspects of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;144:45-7.
3. Sturgill S, Bernard LA. Atopic dermatitis update. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:396-401.
4. Freiberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith L, Katz SI, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine.* 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003, v. 1. p.1464.
5. Williams HC. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 1995;13:649-57.
6. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ.* 1992;304:873-5.
7. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113:651-7.
8. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Avanços no entendimento da base genética de doenças hereditárias monogênicas da barreira epidérmica: novas pistas para os principais genes que podem estar envolvidos na patogênese da dermatite atópica. *An Bras Dermatol.* 2006;81:563-68.
9. Serup J. Characterization of contact dermatitis and atopy using bioengineering techniques. A survey. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1992;177:14-25.
10. Cristopher E, Kligman AM. Visualization of the cell layers of the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1964;42:406-7.
11. Blank IH. Cutaneous barriers. *J Invest Dermatol.* 1965;45:249-56.11
12. Scheuplein RJ, Blank IH. Permeability of the skin. *Physiol Rev.* 1971;51:702-47.
13. Sato J, Denda M, Chang S, Elias PM, Feingold KR. Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2002;119:900-4.
14. Odland G, Reed T. Epidermis. In: Zelikson A, ed. *Ultrastructure of normal and abnormal skin.* Philadelphia: Lea & Fabiger; 1967. p.54-75.
15. Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *Am Inst Chem Eng J.* 1975;21:985-96.
16. Johnson ME, Blankschtein D, Langer R. Evaluation of solute permeation through the stratum corneum: lateral bilayer diffusion as the primary transport mechanism. *J Pharm Sci.* 1997;86:1162-72.
17. Elias PM, Menon GK. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res.* 1991;24:1-26.
18. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:771-88.
19. Tsai K, Valente NY, Nico MM. Inflammatory peeling skin syndrome studied with electron microscopy. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:488-92.
20. Elias PM. Defensive functions of the stratum corneum. In: Elias PM, Feingold KR. *Skin barrier.* New York: Taylor & Francis; 2006. p.07
21. Steinert PM, Candi E, Tarcsa E, Marekov LN, Sette M, Paci M, et al. Transglutaminase crosslinking and structural studies of the human small proline rich 3 protein. *Cell Death Differ.* 1999;6:916-30.
22. Feingold KR. The regulation and role of epidermal lipid synthesis. *Adv Lipid Res.* 1991;24:57-82.
23. Fartasch M, Williams ML, Elias PM. Altered lamellar body secretion and stratum corneum membrane structure in Netherton syndrome: differentiation from other infantile erythrodermas and pathogenic implications. *Arch Dermatol.* 1999;135:823-32.
24. Proksch E, Holleran WM, Menon GK, Elias PM, Feingold KR. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol.* 1993;128:473-82.
25. Elias PM. The stratum corneum revisited. *J Dermatol.* 1996;23:756-8.
26. Wood LC, Elias PM, Calhoun C, Tsai JC, Grunfeld C, Feingold KR. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. *J Invest Dermatol.* 1996;106:397-403.
27. Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Derm.* 1999;10:119-26.
28. Bohme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol.* 2000;43 (Pt 1):785-92.
29. Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003;21:134-44.
30. Linde YW. Dry skin in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1992;177:9-13.
31. Di Nardo A, Wertz P, Gianetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin patients with atopic dermatitis. *Acta Derm venereol.* 1998;78:27-30.
32. Pilgram GS, Vissers DC, Van der Meulen H, Pavel S, Lavrijsen SP, Bouwstra JA, Koerten HK. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthiosis. *J Invest Dermatol.* 2001;117:710-7.
33. Murata Y, Ogata J, Higaki Y, Kawashima M, Yada Y, Higuchi K, et al. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol.* 1996;106:1242-9.
34. Diepgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1992;176:13-8.
35. Fartasch M. Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc Res Tech.* 1997;38:361-72.
36. Hirao T, Terui T, Takeuchi I, Kobaiashi H, Okada M, Takahashi M, et al. Ratio of immature cornified envelopes does not correlate with parakeratosis in inflammatory skin disorders. *Exp Dermatol.* 2003;12:591-601.

37. Pastore S, Giustizieri ML, Mascia F, Giannetti A, Kaushansky K, Girolomoni G. Dysregulated activation of activator protein 1 in keratinocytes of atopic dermatitis patients with enhanced expression of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. *J Invest Dermatol.* 2000;115:1134-43.
38. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High expression of sphingomyelin dease is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:406-13.
39. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. Periodic synopsis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:115-28.
40. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:215-23.
41. Farwanah H, Raith K, Neubert RH, Wohlrab J. Ceramide profiles of the uninvolved skin in atopic dermatitis and psoriasis are comparable to those of healthy skin. *Arch Dermatol Res.* 2005;296:514-21.
42. Lebwohl M, Herrmann LG. Impaired skin barrier function in dermatologic disease and repair with moisturization. *Cutis.* 2005;76(6 Suppl):7-12.
43. Hägermark O. Peripheral and central mediators of itch. *Skin Pharmacol.* 1992;5:1-8.
44. Sehra S, Barbé-Tuana FM, Holbreich M, Mousdicas N, Kaplan MH, Travers JB. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2008;83:57-73.
45. Arai I, Takaoka A, Hashimoto Y, Honma Y, Koizumi C, Futaki N, et al. Effects of TS-022, a newly developed prostanoid DP1 receptor agonist, on experimental pruritus, cutaneous barrier disruptions and atopic dermatitis in mice. *Eur J Pharmacol.* 2007;556:207-14.
46. Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine induced itch and alopecia (ichthy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:348-52.
47. Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:429-33.
48. Pinnagoda J, Tupker RA, Coenraads PJ, Nater JP. Prediction of susceptibility to an irritant response by transepidermal water loss. *Contact Dermatitis.* 1989;20:341-6.
49. Lee CH, Chuang HY, Shih CC, Jong SB, Chang CH, Yu HS. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006;154:1100-7.
50. Zink P. [Methods for the determination of mechanical properties of the skin of the human corpse]. *Dtsch Z Gesamte Gerichl Med.* 1965;56:349-70.
51. Ridge MD, Wright V. Mechanical properties of skin: a bioengineering study of skin structure. *J Appl Physiol.* 1966;21:1602-6.
52. Tupker RA. Baseline transepidermal water loss (TEWL) as a prediction of susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Contact Dermatitis.* 1989;20:265-9.
53. Rudolph R, Kownatzki E. Corneometric, sebumetric and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with a urea emulsion versus a detergent cleanser. *Contact Dermatitis.* 2004;50:354-8.
54. Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol.* 2001;7:73-7.
55. Yilmaz E, Borchert HH. Effect of lipid-containing, positively charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema - an in vivo study. *Int J Pharm.* 2006;307:232-8.
56. Serup J. A three-hour test for rapid comparison of effects of moisturizers and activeconstituents (urea). Measurement of hydration, scaling and skin surface lipidization by noninvasive techniques. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1992;177:29-33.
57. Agache P, Humbert P. Measuring the skin, non-invasive investigations, physiology, normal constants. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
58. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006;45:698-701.
59. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:772-80.
60. Hon KL, Wong KY, Leung TF, Chow CM, Ng PC. Comparison of skin hydration and evaluation sites and correlations among skin hydration, transepidermal water loss, SCORAD index, Nottingham Eczema Severity Score and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9:45-50.
61. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, Assa'ad AH, Khurana Hershey GK. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Dermatol.* 2008;121:725-730.
62. Nilsson GE. Measurement of water exchange through the skin. *Med Biol Eng Comput.* 1997;15:209-18.
63. Barel AO, Clarys P. Study of the stratum corneum barrier function by transepidermal water loss measurements: comparison between two commercial instruments: Evaporimeter and Tewameter. *Skin Pharmacol.* 1995;8:186-95.
64. Miteva M, Richter S, Elsner P, Fluhr JW. Approaches for optimizing the calibration standard of Tewameter TM 300. *Exp Dermatol.* 2006;15:904-12.
65. Giusti G, Seidenari S. La barriera cutânea nei bambini com dermatite atopica: valutazione instrumentale in 200 pazienti e 45 controlli. *Riv Ital Pediatr.* 1998;24:954-9.
66. Loffler H, Effendy I. Skin susceptibility of atopic individuals. *Contact Dermatitis.* 1999;40:239-42.
67. Agner T. Skin susceptibility in uninvolved skin of hand eczema patients and healthy controls. *Br J Dermatol.* 1991;125:140-6.
68. Conti A, Di Nardo A, Seidenari S. No alteration of

- biophysical parameters in the skin of subjects with respiratory atopy. *Dermatology*. 1996;192:317-320.
69. Watanabe M, Tagami H, Horii I, Takahashi M, Kligman AM. Functional analyses of the superficial stratum corneum in atopic xerosis. *Arch Dermatol*. 1991;127:1689-92.
  70. Agner T, Serup J. Comparison of two electrical methods for measurement of skin hydration. An experimental study on irritant patch test reactions. *Bioeng Skin*. 1988;4:263-9.
  71. Fluhr JW, Kuss O, Diepgen T, Lazzerini S, Pelosi A, Gloor M, et al. Testing for irritation with a multifactorial approach: comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types. *Br J Dermatol*. 2001;145:696-703.
  72. Agache P, Mary S, Muret P, Matta AM, Humbert P. Assessment of the water content of the stratum corneum using a sorption-desorption test. *Dermatology*. 2001;202:308-13.
  73. Loden M, Olsson H, Axell T, Linde YW. Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br J Dermatol*. 1992;126:137-41.
  74. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. The number of diagnostic features in patients with atopic dermatitis correlates with dryness severity. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:387-8.
  75. Werner Y. The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with the Corneometer CM 420. *Acta Derm Venereol*. 1986;66:281-4.
  76. Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin T, Oman H, Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Res Technol*. 2001;7:209-13.
  77. Fuchs M, Schliemann-Willers S, Heinemann C, Elsner P. Tacrolimus enhances irritation in a 5-day human irritancy in vivo model. *Contact Dermatitis*. 2002;46:290-4.
  78. Aoki T. Serum antidiuretic hormone is elevated in relation to the increase in average total body transepidermal water loss in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;153:359-63.
  79. Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol*. 2003;139:1417-22.
  80. Vilaplana J, Coll J, Trullas C, Azon A, Pelejero C. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol*. 1992;72:28-33.
  81. Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, Nater JP. Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1990;123:199-205.
  82. Lee CH, Maibach HI. Study of cumulative irritant contact dermatitis in man utilizing open application on subclinically irritated skin. *Contact Dermatitis*. 1994;30:271-5.
  83. Loden M. Biophysical properties of dry atopic skin and normal skin with special reference of skin care products. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1995;192:1-48.
  84. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. Berardesca E; EEMCO (European group for efficacy measurements on cosmetics and other topical products). *Skin Res Technol*. 1997;3:126-32.
  85. Seidenari S, Belletti B, Schiavi ME. Skin reactivity to sodium lauryl sulfate in patients with respiratory atopy. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:47-52.
  86. Thune P. Evaluation of the hydration and water holding capacity in atopic skin and so called dry skin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockholm)*. 1989;144:133.

---

*Endereço para correspondência / Mailing Address:*  
*Flávia Alvim Sant'Anna Addor*  
*Alameda Campinas, 159 Alphaville 04*  
*06542 080 Santana de Parnaíba - SP*  
*E-mail: flavia@medcinonline.com.br*

Como citar este artigo/How to cite this article: Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):184-94.