

Artigo Original

Comparação entre duas loções hidratantes de diferentes pHs na melhora da hidratação da pele e na redução do prurido

Comparison between two moisturizing lotions with different pHs in skin moisture improvement and pruritus reduction

Autores:

Vanessa Lucília Silveira de Medeiros¹
Mariana Colombini Zaniboni²
Lúcia Helena Fávaro Arruda³
Sérgio Luiz de Oliveira⁴
Nilo Lemo Cobreiros⁵

¹Médica-residente em Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro – Pontifícia Universidade Católica de Campinas

²Médica do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro – Pontifícia Universidade Católica de Campinas

³Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro – Pontifícia Universidade Católica de Campinas

⁴Cientista químico - Johnson & Johnson Indústria e Comércio de Produtos para a Saúde – Centro de Pesquisa e Tecnologia, São José dos Campos

⁵Farmacêutico bioquímico - Johnson & Johnson Indústria e Comércio de Produtos para a Saúde - Centro de Pesquisa e Tecnologia, São José dos Campos

Correspondência para:

Vanessa Lucília Silveira de Medeiros
Av. John Boyd Dunlop s/n, Jardim Ipaussurama
Campinas-SP
CEP: 13059-900
Tel: (19) 9255-4607
E-mail: vanessalucilia@yahoo.com.br

Recebido em: 20/10/2009

Aprovado em: 20/11/2009

Este trabalho foi patrocinado pela Johnson & Johnson Indústria e Comércio de Produtos para a Saúde – Centro de Pesquisa e Tecnologia, São José dos Campos.

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica (DA) afeta aproximadamente 15% da população e é uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns da infância. O prurido e a xerose intensa da pele são os seus sintomas mais importantes. A restauração dos elementos da barreira de proteção epidérmica através do uso de emolientes é essencial para o tratamento da doença.

Objetivo: Avaliar a melhora do prurido, a hidratação cutânea e xerose em dois grupos de pacientes utilizando hidratantes idênticos (aveia coloidal, Glicerol e petrolato), mas com diferentes pHs em pacientes com DA. **Materiais e Métodos:** Vinte e um pacientes, com idades entre 7 a 54 anos, com DA moderada a grave e prurido, foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Os grupos foram trocados após 30 dias.

Resultados: Os resultados foram avaliados após 60 dias. A melhora no prurido, na xerose e na hidratação foram avaliadas pelo médico, pelo paciente e por corneometria. Não houve diferença estatística em ambos os grupos, sendo então os dados avaliados como de um único grupo ao final. A redução do prurido foi observada por 59% dos pacientes e por 52% dos clínicos, e da xerose por 52% dos pacientes e 43% dos clínicos. O nível de hidratação da pele nas áreas com eczema aumentou em 79%, em comparação com o início do tratamento. **Conclusão:** Hidratantes contendo aveia coloidal, glicerol e petrolato com pH próximo ao da pele normal mostraram-se apropriados na melhora do prurido em pacientes com DA.

Palavras-chave: dermatite atópica, prurido, xerose, hidratante.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis (AD) affects approximately 15% of the population and is one of chronic inflammatory diseases more common in childhood. Intense pruritus and skin xerosis are the most important symptoms of the disease. Restoration of epidermal barrier protection elements through the use of emollients is essential for disease treatment.

Objective: To evaluate the improvement in pruritus, skin hydration, and xerosis in two groups of patients using the same moisturizer (colloidal oatmeal, glycerol and petrolatum), but with different pH values in patients with AD. **Materials and Methods:** Twenty-one patients aged 7 to 54 years with AD moderate to severe and pruritus were randomly divided in two groups. The groups were switched after 30 days. **Results:** The results were assessed after 60 days. Improvement in pruritus, xerosis, and hydration were evaluated by the physician, the patient, and by corneometry. There was no statistical difference in the two groups; therefore, data were evaluated as belonging to a single group at the end. Decrease in pruritus was observed by 59% of patients and 52% of physicians; xerosis reduction was observed by 52% of patients and 43% of physicians. The level of skin hydration in areas with eczema has increased by 79% compared with baseline period. **Conclusion:** Moisturizers containing colloidal oatmeal, glycerin, and petrolatum with pH close to the one in normal skin showed to be appropriate to improve pruritus in patients with AD.

Keywords: atopic dermatitis, pruritus, xerosis, moisturizer.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) acomete aproximadamente 15% da população, e é a dermatose inflamatória crônica mais frequente da infância.^{1,2} Metade dos casos tem início no primeiro ano de vida e suas manifestações clínicas costumam melhorar com a idade.^{1,2} Por ser uma dermatose em que o prurido é o sintoma preponderante, causa grande impacto físico e psicológico nos doentes e em seus familiares.^{1,2} A eficácia dos tratamentos clássicos atuais (anti-histamínicos) para o prurido é limitada e, apesar de as novas drogas, como os macrolídeos e a ciclosporina, parecerem promissoras para seu controle, esse sintoma ainda é um grande desafio.^{1,2}

O prurido em geral apresenta intensidade variável ao longo do dia, piorando no período noturno e levando à coçadura, que produz muitos dos estigmas da doença como prurigo, liquenificação, desencadeamento e manutenção do eczema. É um dos principais responsáveis por diminuir a qualidade do sono e do humor, com impacto na qualidade de vida dos pacientes,^{3,4,5,6} sendo um dos critérios importantes para o diagnóstico da DA, segundo Hanifin e Rajka.^{7,8,9}

Os critérios descritos por esses autores em 1980 são hoje os mais utilizados em trabalhos de investigação científica, por serem os mais abrangentes.⁶ O diagnóstico é exclusivamente clínico, sendo os principais critérios utilizados; a presença de prurido, envolvimento da face e áreas flexoras em crianças e lactentes, liquenificação das flexuras em adultos, dermatite crônica ou recidivante e história pessoal ou familiar de doença atópica.⁶⁻⁹

O prurido crônico apresenta etiologia multifatorial e é desencadeado pelo estímulo de terminações nervosas livres na junção dermoepidérmica.^{10,11} Os estímulos tanto dolorosos quanto pruriginosos são conduzidos por fibras nervosas tipo C até o tálamo. A pele dos pacientes com DA mostra tendência a desencadear e prolongar a duração do prurido a partir de mínimos fatores, devido a uma redução no limiar de excitabilidade dessas fibras quando comparado à pele normal.¹⁰

Muitos fatores desencadeantes do prurido no atópico são conhecidos, dentre eles xerose cutânea, reflexo de um distúrbio na barreira pelo aumento da perda transepidérmica de água e redução na capacidade do estrato córneo em reter água.^{5,9} Essa alteração facilita a entrada de outros agentes irritantes e pruriginosos, agravando o quadro do prurido.¹⁰ Assim, o uso de cremes emolientes para manter a pele hidratada produz um filme que limita a evaporação de água, restabelecendo a função de barreira antes perdida pela pele e, conseqüentemente, reduz o prurido.^{6,12}

Os hidratantes com baixo pH podem ser especialmente úteis em recuperar a função de barreira da pele, pois a proximidade com o pH ácido fisiológico desse local resulta em melhora rápida e manutenção das propriedades cutâneas.¹³ Por

isso, supostamente causam poucos efeitos colaterais, como arêndia e desconforto ao uso.¹³

Desse modo, este estudo original se propõe a avaliar se há diferença na melhora do prurido, da hidratação da pele e da redução das áreas de eczema entre dois emolientes com composição idênticas (aveia coloidal, glicerol e petrolato), porém com dois pHs diferentes próximos ao pH cutâneo normal^{4,5} 6,5: um com pH 5,3 e outro com pH 6,3, para a hidratação da pele dos portadores de dermatite atópica por meio de avaliação clínica pelo médico, avaliação subjetiva pelo paciente e estudo objetivo por corniometria.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo exploratório, duplo cego, aleatorizado, monocêntrico com duração total de 75 dias. O objetivo consistiu em avaliar a melhora do prurido, a hidratação da pele e a redução de áreas de eczema em dois grupos de pacientes em uso de dois emolientes com composição exatamente igual (aveia coloidal, glicerol e petrolato), porém com pHs distintos, um com pH 5,3 e outro com pH 6,3.

A pesquisa foi realizada com pacientes com dermatite atópica, cadastrados do ambulatório do serviço de dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Eles foram abordados por contato telefônico pelo pesquisador responsável e, após as informações necessárias, convidados a participar do estudo como voluntários, sendo agendada a data para uma consulta ambulatorial. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi lido e assinado pelos pacientes antes da realização de quaisquer procedimentos relacionados ao estudo e depois que o indivíduo tivesse recebido informações suficientes e esclarecido suas dúvidas. O protocolo do estudo e todo o material fornecido ao paciente foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade entre 7 e 54 anos, com diagnóstico de dermatite atópica segundo os critérios e Hanifin e Raika de grau leve e moderado, e presença de prurido em qualquer grau. Foram excluídos os pacientes em tratamento com: retinoides sistêmicos ou término de tratamento há menos de três meses do início do estudo, corticosteroides sistêmicos, fototerapia, ciclosporina ou antibióticos sistêmicos do tipo macrolídeo ou término de quaisquer destes tratamentos há menos de 30 dias, anti-histamínico sistêmico diferente do hidroxizine (dose máxima de 25 mg/dia por dois dias consecutivos ou três dias intercalados) durante os últimos 15 dias, em qualquer período do estudo, antibiótico sistêmico não macrolídeo para qualquer finalidade por mais de 10 dias consecutivos durante o estudo e também pacientes em período de gestação/amamentação ou com antecedentes de uma das doenças a seguir: diabetes mellitus, insuficiência renal crô-

nica, colestase, hipotireoidismo, hipertireoidismo, infecção por HIV (vírus da imunodeficiência adquirida), hepatites crônicas ou qualquer doença que o investigador julgasse interferir na condução do estudo e/ou análise dos dados clínicos obtidos. Foram também excluídos pacientes que estivessem participando de qualquer outro estudo clínico ou que tivessem terminado algum estudo clínico nas quatro semanas anteriores ao início deste estudo e pacientes considerados pelo pesquisador como não capazes de completar o estudo.

Um total de 36 voluntários foi selecionado a participar do estudo, de ambos os sexos, na faixa etária entre 7 e 54 anos, portadores de dermatite atópica.

Os pacientes foram instruídos a reprimir o uso de qualquer produto hidratante ou de medicamentos para tratamento da dermatite por 15 dias. Após esse período, foram distribuídos aleatoriamente em dois braços para loção hidratante com pH 5,3 ou pH 6,3 por 30 dias. Após esse período, os grupos foram trocados.

A intensidade do prurido e da xerose foi aliviada clinicamente antes do período de condicionamento (visita 1), após os 15 dias de condicionamento marcando o início do estudo (visita 2) e a cada 15 dias de tratamento, totalizando 60 dias de estudo (visitas 3, 4 e 5).

Um questionário foi aplicado para os voluntários para que fizessem autoavaliação ao longo do tratamento. A tolerabilidade foi avaliada pela presença de queixa de irritação, piora do prurido, piora clínica e sua relação com o uso da medicação, sendo anotados no mesmo questionário diariamente pelos voluntários.

Medidas instrumentais como sistema de imagem e corneometria foram adotadas para a avaliação dos níveis de hidratação e a qualidade do aspecto da pele nos tempos inicial (visita 2) e a cada 15 dias de tratamento (visitas 3, 4 e 5).

RESULTADOS

Dos 36 voluntários selecionados, vinte completaram o estudo. Nove voluntários desistiram de participar da pesquisa. Sete voluntários foram excluídos do estudo, sob as alegações descritas na Tabela I.

A avaliação estatística indicou que não houve diferença significativa entre os tratamentos com a loção de pH 5,3 e a loção de pH 6,3. Dessa forma, os dados dos dois grupos foram avaliados como de um tratamento único com total de 60 dias.

Segundo a avaliação médica, observou-se melhora no quadro de xerose em 43,48% dos voluntários e 52,17% permaneceram estáveis (Figura 1). Quanto ao prurido, notou-se melhora no quadro de prurido em 52,17% dos voluntários e 39,13% permaneceram estáveis (Figura 2).

A avaliação dos próprios voluntários demonstrou melhora no quadro de xerose em 52,27% dos casos, e 40,91% permaneceram estáveis (Figura 3). No quadro de prurido, houve me-

Tabela I – Motivo da descontinuidade do protocolo	
Voluntário	
nº 6	Uso de medicação proibida para o estudo (dexclorfeniramina) na V3, voluntário
nº 21	Uso de medicação proibida para o estudo (amoxicilina) na V2
nº 22	Uso de medicação proibida para o estudo (amoxicilina) na V2
nº 23	Uso de medicação proibida para o estudo (amoxicilina) na V5
nº 35	Uso de medicação permitida, mas por tempo maior que o permitido (maleato de dexclorfeniramina) na V5
nº 37	Uso de medicação proibida para o estudo (dexclorfeniramina) na V5
nº 38	Uso de medicação proibida para o estudo (prednisona) na V4

lhora em 59,09% dos casos, enquanto 31,82% permaneceram estáveis (Figura 4).

A avaliação objetiva foi realizada por meio de corneometria, que fornece informações sobre o nível de hidratação da camada mais externa da pele, denominada de estrato córneo. Ao final de 60 dias de tratamento, houve um aumento de 79% do nível de hidratação das regiões com eczema. A comparação foi realizada entre a medida basal realizada no dia de início do estudo (antes da utilização dos produtos) e a medida final (após 60 dias de uso dos produtos) (Figura 5). A partir de 30 dias de tratamento com os produtos, o nível de hidratação das re-giões

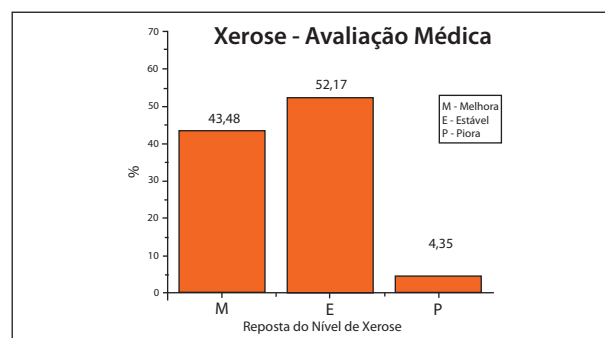


Figura 1 – Avaliação médica do nível de xerose.

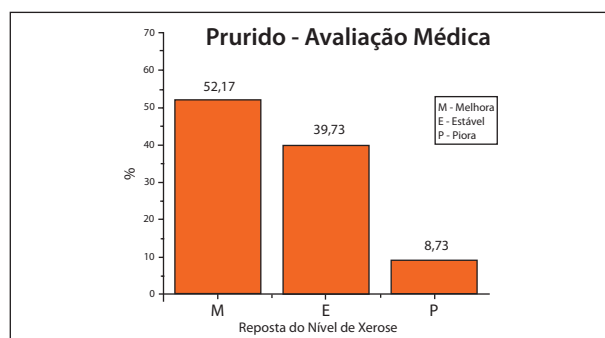


Figura 2 – Avaliação médica do nível de prurido.

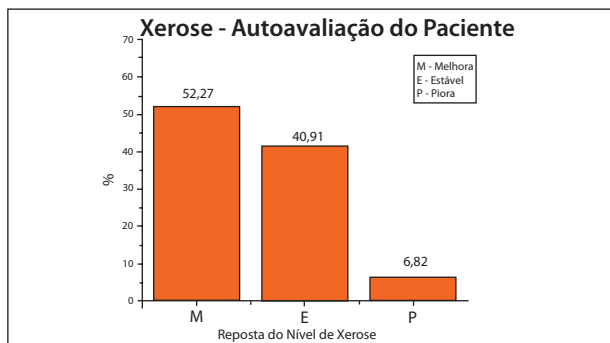


Figura 3 – Autoavaliação do paciente do nível de xerose.

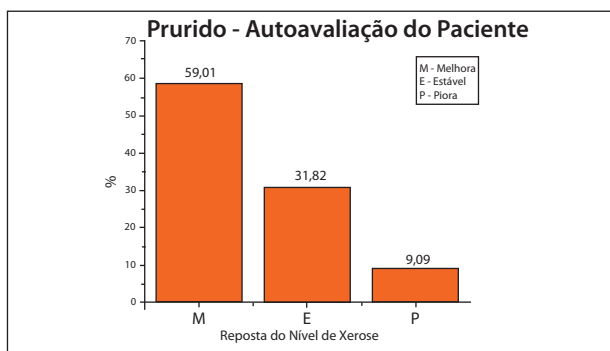


Figura 4 – Autoavaliação do paciente do nível de prurido.

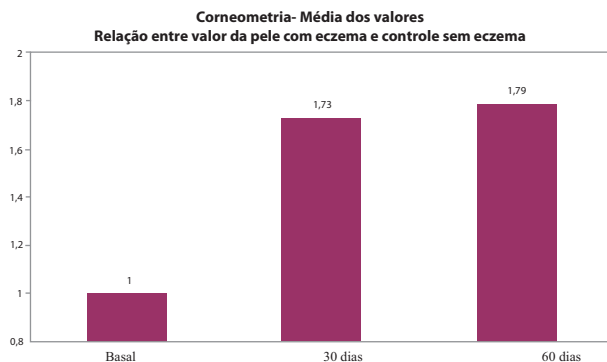


Figura 5 – Nível de hidratação da pele após o tratamento.

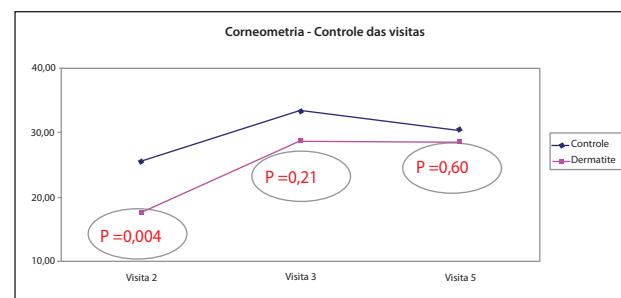


Figura 6 – Nível de hidratação da pele após o tratamento. Comparação entre a área com eczema e área sem eczema (controle).

da pele com eczema se igualou ao nível de hidratação de regiões em que não apresentavam quadro de eczema (Figura 6). Houve também redução visível da xerose e da descamação durante o tratamento e, mais marcadamente, ao final, após 60 dias de uso do hidratante (Figura 7).

Em relação à tolerabilidade, oito pessoas apresentaram queixa, sendo que dois voluntários apresentaram irritação na pele;

três apresentaram piora no prurido; um apresentou aumento de lesões de dermatite atópica; um apresentou lesões papulosas e pruriginosas; um relatou piora no eczema; um apresentou alergia nos membros superiores; e um relatou ardência. Foram as seguintes regiões do corpo em que se relataram queixas: face (dois voluntários), membros superiores (três voluntários), membros inferiores (um voluntário), pescoço (três voluntários).

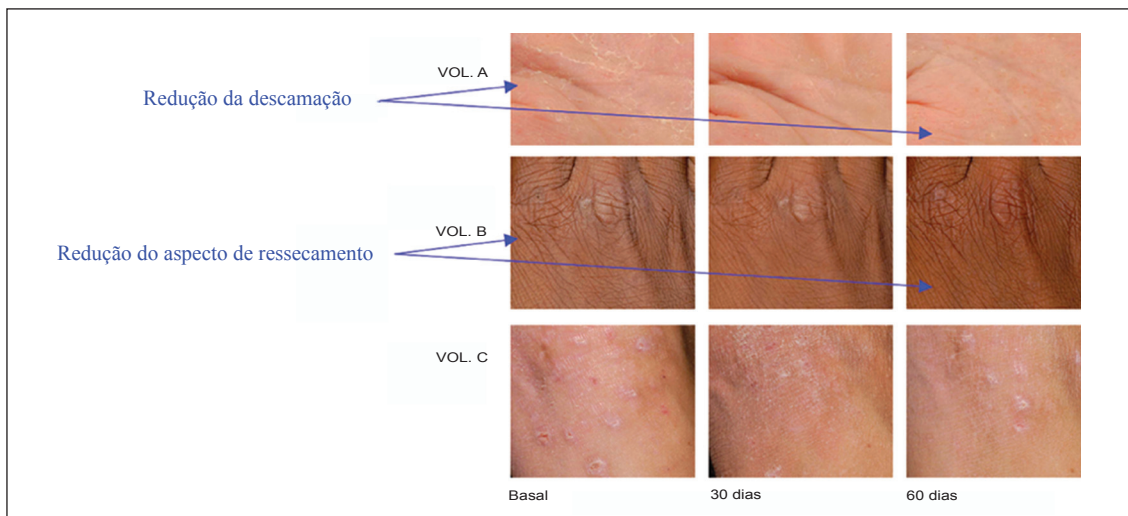


Figura 7 – Aspecto de descamação, ressecamento e geral da pele no início, durante e ao final do tratamento.

O tempo de uso do produto em que surgiram as queixas foi variado, mas predominou após a aplicação imediata (cinco voluntários); até 10 dias de uso (um voluntário); até 20 dias de uso (um voluntário); até 30 dias de uso (um voluntário).

DISCUSSÃO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica com manifestações clínicas variadas. Os principais estigmas da doença são prurido, xerose, eczema e liquenificação geralmente de distribuição simétrica.⁶ O tratamento desses sintomas vai além da terapia medicamentosa, passando por uma série de medidas que implicam mudança no estilo de vida do paciente, como banhos curtos, utilização de sabonetes suaves e emolientes, esses muitas vezes renegados a segundo plano, quando deveriam ser a base da terapêutica no atópico.¹⁶

O prurido é definido como uma sensação desagradável que evoca a vontade ou o reflexo de coçar e é responsável pelo aparecimento de novos sintomas e a manutenção das lesões de DA. Os múltiplos mecanismos de desencadeamento e manutenção do prurido ainda são pouco entendidos. Estudos recentes sobre a fisiopatologia dos pruridos crônicos, em especial do prurido na dermatite atópica, têm demonstrado alteração no número de fibras nervosas na pele lesada.⁹ Acredita-se ocorrer aumento no número de fibras sensoriais desmielinizadas do tipo C que são responsáveis pela condução do estímulo pruriginoso por estímulo direto da histamina, peptídios e neuropeptídios liberados após lesão cutânea. Os fatores externos funcionariam como um gatilho, ativando os neuropeptídios que estimulariam as fibras sensitivas direta ou indiretamente, por meio da liberação de mediadores dos mastócitos e ceratinócitos.⁹ Em relação aos neuropeptídios, os mais importantes são a substância P e o peptídeo relacionado à calcineurina. O primeiro é liberado pela ação da triptase dos mastócitos sobre o receptor ativado-2-proteinase (PAR-2) nas fibras nervosas da pele; o segundo causa vasodilatação e aumenta a permeabilidade vascular.¹³ Ao final, a ativação da via aferente primária resulta na propagação anterógrada do estímulo para o sistema nervoso central, o tálamo em especial, e, retrogradamente, para as fibras terminais do axônio, que, somadas às alterações nos neuropeptídios, induz inflamação nesse local, com piora à medida que o mecanismo de lesão se mantém.^{9,13}

Com base na fisiopatologia da gênese do prurido, concluímos que exige tratamento com medicamentos diferentes conforme o mecanismo de origem, o grau e a cronicidade de sua existência.^{10,14} Os anti-histamínicos atuarão na inibição da liberação dos grânulos de histamina pelos mastócito, bloqueando a ativação das fibras nervosas sensitivas, sendo vitais

para o tratamento do prurido na DA, que tem nessa liberação uma das principais causas.^{10,14} Entretanto, se não houver bloqueio dos fatores-gatilho externos por meio da reestruturação da pele do atópico, a liberação dos neuropeptídios e a ativação do PAR-2 serão mantidas ao se estabelecer uma via de transmissão do prurido que não responderá aos anti-histamínicos.¹⁴

A xerose é definida como o resultado de um distúrbio epidérmico que reduz a capacidade do estrato córneo em reter água aumentando sua perda transepidérmica. Em condições normais, a quantidade de água varia entre 15-20%.¹⁶ Quando essa porcentagem cai abaixo de 10, a pele apresenta escamas e aparência seca, ocorrendo alterações na função do estrato córneo. No paciente atópico, ocorre ainda decréscimo das ceramidas, com o aumento de espaço entre os corneócitos.¹⁶ A deterioração da síntese de ceramidas no extrato córneo tende a perpetuar o ciclo mantenedor da xerose, por destruir o filme lipídico intercelular, levando à disfunção da diferenciação dos ceratinócitos, amplificando a resposta inflamatória e permitindo a entrada externos.¹⁶

Os emolientes atuam por meio da reconstituição dos componentes responsáveis pela elasticidade, função da barreira epidérmica. Hidratantes são substâncias que atraem e retêm água de maneira passiva, enquanto os umectantes têm função higroscópica ativa. O glicerol é um umectante que desempenha papel fundamental na manutenção da hidratação do estrato córneo, pois mudanças na aquaporina-3, um transportador de de antígenos água/glicerol, levam ao decréscimo da hidratação e à perda da elasticidade, que só pode ser corrigida pela aplicação tópica de glicerol.¹⁶ Outra função importante dessa substância é ter ação direta anti-pruriginosa.¹⁶ A aveia coloidal tem composição complexa: é rica em água, proteínas, glicídios, lipídios, sais minerais e vitaminas. Com isso, atua em vários pontos importantes, como reestruturação dos componentes intercelulares e celulares, pela riqueza de oligoelementos, é altamente hidratante, tem ação anti-inflamatória, calmante e anti-pruriginosa. Bioquimicamente, é um interessante componente para os emolientes, pois aumenta a compatibilidade entre os elementos da formulação.¹⁶

A melhora dos pacientes com a hidratação do eczema e, conseqüentemente, do prurido revela exatamente que a reposição dos elementos constitucionais intercelulares do extrato córneo impede a perda de água, restaura a função de proteção local e bloqueia os estímulos externos e microambientais desencadeantes do prurido.

O manto ácido do estrato córneo é de fundamental importância para a permeabilidade da barreira cutânea, assim como para a regulação antimicrobiana.¹⁷ O pH da pele é afetado diretamente por agentes exógenos, como detergentes, antibióticos

tópicos e produtos cosméticos.¹⁷ Por isso, o uso de produtos com pH na faixa de 5,5 (pH fisiológico) tem relevância na prevenção e no tratamento das doenças de pele em que a mudança no pH é um dos elementos da patogênese, como, por exemplo, dermatite atópica, dermatite de contato e ictiose.¹⁷ Os diferentes pHs das formulações utilizadas por ambos os grupos não influenciaram os resultados, provavelmente por ambos serem próximos ao pH fisiológico da pele (4,5-6,5).

Quanto à tolerabilidade do produto, dos voluntários avaliados, oito relataram algum tipo de desconforto após a aplicação do creme hidratante. Desses, sete se queixaram de desconforto no início do tratamento (primeira semana de uso), porém a sensação foi caracterizada como leve, e não demandou a suspensão do emoliente, de modo que a pele apresentou melhora à persistência do uso do produto.

Provavelmente, isso ocorreu pelo intenso grau de dano em que a pele se encontrava. Por tal motivo, a insistência do uso e a reposição de água e dos elementos fundamentais à formação da barreira intercelular, como já descritos, melhoraram, com a constância do uso, a estrutura da pele, fazendo com que o desconforto cessasse totalmente. O outro voluntário apresentou desconforto na segunda quinzena de uso do creme, mas também foi leve e acabou desaparecendo com o uso constante. Provavelmente, o motivo do desconforto foi o mesmo descrito para os demais voluntários. Portanto, podemos concluir que os desconfortos decorreram de alterações na pele causadas pela doença, mas foram leves e não provocaram descontinuação do uso, como é costumeiro ocorrer com os pacientes portadores de dermatite atópica. Registre-se que esses pacientes não deixaram de apresentar melhora com o produto.

CONCLUSÕES

As duas formulações estudadas não apresentam diferença significativa de desempenho, provavelmente porque ambos os PHs utilizados eram próximos entre si e também ao PH fisiológico da pele.

No prurido, o uso de fórmulas com PH próximo ao da pele normal proporcionou melhora significativa em 59% das avaliações feitas pelos voluntários e, em 52%, pelos avaliadores clínicos; na xerose, em 52% dos voluntários e em 43% dos avaliadores clínicos.

Após 30 dias de tratamento com as loções em estudo, o nível de hidratação da região com eczema se igualou ao nível de hidratação da região que não apresentava eczema (região controle). Após 60 dias de tratamento, houve melhora de 79% no nível de hidratação da pele nas regiões com eczema, medida pela corniometria.

Sinais de desconforto como irritação na pele, aumento do prurido, piora do eczema e sensação de ardência foram leves, passageiros e desapareceram espontaneamente com a continuidade do uso do produto.

Portanto, loções com PH próximo ao da pele normal apresentam baixos índices de efeitos adversos e mostram segurança para uso em pacientes atópicos, além de proporcionarem melhora da hidratação, redução do prurido e do eczema.

REFERÊNCIAS

1. Abramovits W. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:86-93.
2. Giampaolo R, Bendanti B, Bellini F, Patrizi A, Mais M. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:245-249.
3. Ganemo A, Svensson A, Lindberg M, Wahlgren C. Quality of life in Swedish children with eczema. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(4):345-349.
4. Patel T, Ishiiji Y, Yosipovitch G. Nocturnal Itch: why do we itch at night? *Acta Derm Venereol* 2007; 87(4):295-298.
5. Ellis C, Luger T. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCA II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003; 148 (suppl. 63)(1):3-10.
6. Hanifin J, Raika G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; suppl. 92:44-47.
7. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: Retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:765-771.
8. Hanifin J. Atopic dermatitis: Broadening the perspective. *J Am Acad Dermatol* 2004; 23-24.
9. Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; 11(1):12-24.
10. Guarnieri C, Terranova M, Terranova G, Terranova F. The future: critical knowledge about anti-itch therapy. *Dermatol Ther* 2005; 18(4):363-365.
11. Kiken D, Silverberg N. Atopic dermatitis in children, part 2: Treatment options. *Cutis* 2006; 78:401-406.
12. Dawn A, Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis. *Dermatol Nurs* 2006 Jun; 18 (3):227-233.
13. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003 Jul 16; 23(15):6176-80.
14. Summey Jr. B, Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatologic Therapy* 2005; 18(4):328-332.
15. Nelder JA, Wedderburn RWM. Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society A* 1972; 135:370-384.
16. Barco D, Giménez-Arnau A. Xerosis: a Dysfunction of the Epidermal Barrier. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:671-682.
17. Schmid-Wendtner MH, Kortting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19(6):296-302.