

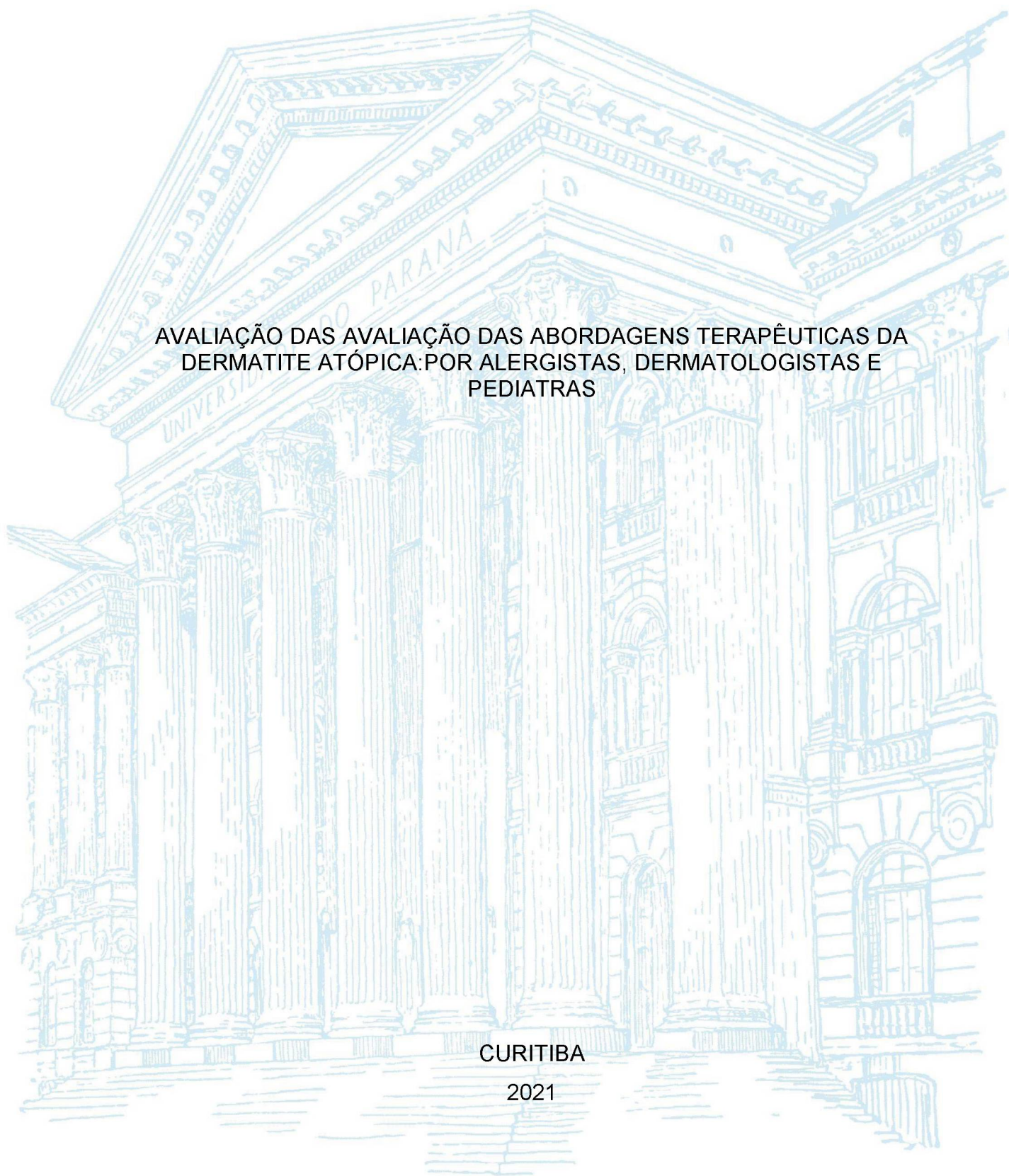
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI

AVALIAÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA
DERMATITE ATÓPICA: POR ALERGISTAS, DERMATOLOGISTAS E
PEDIATRAS

CURITIBA

2021



SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI

AVALIAÇÃO DAS AVALIAÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA
DERMATITE ATÓPICA: POR ALERGISTAS, DERMATOLOGISTAS E
PEDIATRAS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde no Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Coorientador: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

CURITIBA

2021

B739 Bortoli, Suzieni Padoin Zuccolo de
Avaliação das abordagens terapêuticas da dermatite atópica:
por alergistas, dermatologistas e pediatras [recurso eletrônico] /
Suzieni Padoin Zuccolo de Bortoli. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências
da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Coorientador: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

1. Dermatite atópica. 2. Terapêutica. 3. Inquéritos e questionários.
3. Alergistas. 4. Dermatologistas. 5. Pediatras. I. Rosário Filho,
Nelson Augusto. II. Chong Neto, Herberto José. III. Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WR 160

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI** intitulada: "**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA DERMATITE ATÓPICA: POR ALERGISTAS, DERMATOLOGISTAS E PEDIATRAS.**", sob orientação do Prof. Dr. NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 18 de Janeiro de 2022.

Assinatura Eletrônica

18/01/2022 11:33:25.0

NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

18/01/2022 11:03:55.0

KATIA SHEYLLA MALTA PURIM
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO PR)

Assinatura Eletrônica

18/01/2022 13:23:07.0

KERSTIN TANIGUCHI ABAGGE
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - CHC - UFPR)

Assinatura Eletrônica

18/01/2022 11:12:28.0

VÂNIA OLIVEIRA DE CARVALHO
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - CHC - UFPR)

ERRATA

- ONDE SE LÊ: "ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA DERMATITE ATÓPICA: POR ALERGISTAS, DERMATOLOGISTAS E PEDIATRAS.",
- LEIA-SE "AVALIAÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA DERMATITE ATÓPICA: POR ALERGISTAS, DERMATOLOGISTAS E PEDIATRAS"



EMILTON LIMA JUNIOR

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR

Dedico este trabalho aos pacientes portadores de dermatite atópica e seus familiares.

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica de pele altamente prevalente, com amplo arsenal medicamentoso para o seu manejo, bem como, diferentes especialidades médicas engajadas em prover cuidados. Este estudo teve como objetivo traçar o perfil de abordagens terapêuticas adotadas por alergistas, dermatologistas e pediatras na DA e verificar se elas estão de acordo com as diretrizes publicadas por sociedades médicas brasileiras e internacionais. Estudo transversal utilizando questionário eletrônico, através da plataforma SurveyMonkey®, divulgado por meio de sociedades médicas coparticipantes aos seus associados médicos. Dos 1473 médicos participantes observou-se o uso hidratantes como integrante do tratamento da DA entre pediatras (91,9%), dermatologistas (97,5%) e alergistas (100%) ($p=0,07$). A preferência pelo uso de novos emolientes foi menor entre os pediatras (57%), em relação aos dermatologistas (75,9%) e alergistas (71,4%) ($p<0,001$). A prescrição da terapia *wet-wrap* foi menor entre os dermatologistas (16,3%) do que entre pediatras (27%) e alergistas (51%) ($p<0,001$). A recomendação do tratamento proativo com corticoides tópicos, foi mais frequente entre alergistas (65,3%) em relação aos pediatras (43,3%) e dermatologistas (40,8%) ($p<0,001$), mesma tendência observada em relação ao tratamento proativo com inibidores de calcineurina. O uso de anti-histamínicos orais no controle de prurido foi considerado principalmente por pediatras (69,2%) e dermatologistas (59,2%), ($p<0,001$). A recomendação da fototerapia foi maior entre os dermatologistas (53,5%) do que entre pediatras (39,3%) e alergistas (22,4%) ($p < 0,001$). A experiência clínica com agentes imunomoduladores sistêmicos foi maior entre alergistas (77,5%) e dermatologistas (60,8%) ($p<0,001$), a ciclosporina foi o agente imunossupressor sistêmico mais citado. O controle ambiental de aeroalérgenos foi preconizado entre pediatras (89,8%), dermatologistas (86,9%) e alergistas (100,0%) ($p=0,01$). Houve diferenças entre as abordagens terapêuticas de alergistas, dermatologistas e pediatras na DA, em relação às preconizadas pelas diretrizes; especialmente no que se refere a prescrição da terapia *wet-wrap*, tratamento proativo com corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina, prescrição de anti-histamínicos, recomendação da fototerapia e controle de aeroalérgenos.

Palavras-chave: Dermatite atópica; Terapêutica; Inquéritos; Alergistas; Dermatologistas; Pediatras.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a highly prevalent chronic inflammatory skin disease, with a wide drug arsenal for its management and different medical specialties engaged in providing care. This study aimed to outline the therapeutic approaches to AD of allergists, dermatologists, and pediatricians and to verify whether they are compliant with the guidelines published by Brazilian and international medical societies. A cross-sectional study using an electronic questionnaire administered through the SurveyMonkey® platform that was disclosed by participating medical societies to their medical associates. Of the 1473 participating physicians, the use of moisturizers as part of AD treatment was observed among pediatricians (91.9%), dermatologists (97.5%) and allergists (100%) ($p=0.07$). The preference for the use of new emollients was lower among pediatricians (57%) than dermatologists (75.9%) and allergists (71.4%) ($p<0.001$). The prevalence of wet-wrap therapy was lower among dermatologists (16.3%) than among pediatricians (27%) and allergists (51%) ($p<0.001$). The recommendation of proactive treatment with topical corticosteroids was more frequently reported by allergists (65.3%) than pediatricians (43.3%) and dermatologists (40.8%) ($p<0.001$), and the same trend was observed in relation to proactive treatment using calcineurin inhibitors. The use of oral antihistamines to control pruritus was mainly considered by pediatricians (69.2%) and dermatologists (59.2%), ($p<0.001$). The recommendation for phototherapy was higher among dermatologists (53.5%) than among pediatricians (39.3%) and allergists (22.4%) ($p < 0.001$). Clinical experience with systemic immunomodulating agents was greater among allergists (77.5%) and dermatologists (60.8%) ($p<0.001$), with cyclosporine being the most cited systemic immunomodulating agent. Environmental control of aeroallergens was recommended by pediatricians (89.8%), dermatologists (86.9%) and allergists (100%) ($p=0.01$). There were differences in the therapeutic approaches to AD used by allergists, dermatologists, and pediatricians and those recommended by the guidelines, especially regarding the use of wet-wrap therapy, proactive treatment with topical corticosteroids or calcineurin inhibitors, prescription of antihistamines, recommendation of phototherapy and control of aeroallergens.

Keywords: Dermatitis, atopic; Therapeutics; Practice Guidelines as Topic; Surveys and Questionnaires; Allergists. Dermatologists; Pediatricians.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- MARCHA ATÓPICA	26
FIGURA 2- MODELO TIJOLOS & CIMENTO DO ESTRATO CÓRNEO.....	29
FIGURA 3- RESUMO DOS MECANISMOS PATOGÊNICOS DA DERMATITE ATÓPICA AGUDA E CRÔNICA.....	33
FIGURA 4- FLUXOGRAMA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA	36
FIGURA 5- TCLI: APLICAÇÃO DOS EXTRATOS ALERGÊNICOS.....	39
FIGURA 6- O DUPILUMABE INIBE A SINALIZAÇÃO DE IL-4 E IL-13 MEDIADA POR IL-4 ALFA	56
FIGURA 7- PERÍODO DE COLETA E VOLUME DE RESPOSTAS.....	68
FIGURA 8- FLUXOGRAMA DE PARTICIPANTES DA PESQUISA	70
FIGURA 9- RESPOSTAS AO TCLE.....	71
FIGURA 10- RESPOSTAS AO TCLE.....	72

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DERMATITE ATÓPICA.....	36
QUADRO 2- CARACTERÍSTICAS DOS EXCIPIENTES DOS HIDRATANTES.....	41
QUADRO 3- POTÊNCIA DOS CORTICOSTEROIDES TÓPICOS	43
QUADRO 4 – DIRETRIZES COMPARADAS.....	58
QUADRO 5- TEMAS COMPARADOS ORIGINADOS DAS DIRETRIZES DE TRATAMENTO	59
QUADRO 6- COMPARATIVO ENTRE AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA: TRATAMENTO TÓPICO.....	60
QUADRO 7- COMPARATIVO ENTRE AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DA DERMATITE	61
QUADRO 8- COMPARATIVO ENTRE AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DA DERMATITE	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- DIMENSIONAMENTO AMOSTRAL (MARGEM DE ERRO 3%, NÍVEL DE CONFIANÇA 95%).....	66
TABELA 2- DESCRIÇÃO DOS 1708 CASOS	69
TABELA 3- DIMENSIONAMENTO AMOSTRAL (MARGEM DE ERRO 2,515%,.....	71
TABELA 4 - RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 1.....	72
TABELA 5 - RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 2.....	73
TABELA 6 - RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 3.....	73
TABELA 7- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 4.....	75
TABELA 8- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 6.....	76
TABELA 9- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 7.....	76
TABELA 10- DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE ACORDO COM AS DIFERENTES ESPECIALIDADES	77
TABELA 11- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 8.....	78
TABELA 12- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 9.....	79
TABELA 13- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 10.....	79
TABELA 14- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 11.....	80
TABELA 15- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 12.....	80
TABELA 16- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 13.....	81
TABELA 17- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 14.....	82
TABELA 18- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 15.....	82
TABELA 19- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 16.....	83
TABELA 20- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 17.....	83
TABELA 21- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 18.....	84
TABELA 22- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 19.....	84
TABELA 23- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 20.....	85
TABELA 24- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 21.....	85
TABELA 25- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 22.....	86
TABELA 26- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 23.....	86
TABELA 27- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 24.....	87
TABELA 28- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 25.....	87

TABELA 29- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 26.....	88
TABELA 30- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 27.....	89
TABELA 31- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 28.....	90
TABELA 32- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 29.....	90
TABELA 33- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 30.....	91
TABELA 34- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 31.....	91
TABELA 35- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 32.....	92
TABELA 36- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 33.....	92
TABELA 37- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 34.....	93
TABELA 38- CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES	130
TABELA 39- DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE RESPOSTAS SIM, SEMPRE/QUASE SEMPRE DAS QUESTÕES REFERENTES AO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA	16
TABELA 40- DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS RESPOSTAS À QUESTÃO “QUAL DESTES, VOCÊ CONSIDERA SER O TRATAMENTO SISTÊMICO DE PRIMEIRA LINHA?” , DE ACORDO COM AS DIFERENTES ESPECIALIDADES.....	17

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAD	- Academia Americana de Dermatologia
AAAAI	- Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia
ACAAI	- Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia
AMPs	- Peptídeos antimicrobianos
ASBAI	- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
CRM	- Conselho Regional de Medicina
DA	- Dermatite atópica
DME	- Dose mínima de eritema
EADV	- Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia
EASI	- <i>Eczema Score and Severity Index</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FHN	- Fator de Hidratação natural
FTU	- Unidade de ponta de dedo
IDEC	- Células dendríticas epidérmicas inflamatórias
IGA	- <i>Investigator Global Assessment</i>
IgE	- Imunoglobulina E
IFN- γ	- Interferon gama
IL	- Interleucina
IL-4	- Interleucina 4
IL-4R α	- Receptor alfa da interleucina 4
IL- 13	- Interleucina 13
ISAAC	- Estudo Internacional da Asma e Alergias na Infância
ITC	- Inibidores tópicos da calcineurina
JAK	- Janus quinase
JTF	- <i>Joint Task Force</i>
MMF	- Micofenolato mofetil
nm	- Nanômetro
POEM	- <i>Patient Oriented Eczema Measure</i>
SASSAD	- <i>Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis</i>
SBD	- Sociedade Brasileira de Dermatologia
SBP	- Sociedade Brasileira de Pediatria
SCORAD	- <i>Severity Scoring of Atopic Dermatitis</i>

STAT	- Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TCLI	- Teste cutâneo de leitura imediata
TJ	- <i>Tight junctions</i>
TLRs	- <i>Toll-like receptors</i>
Th2	- Linfócito T helper tipo 2
TSLP	- Linfopoiatina do estroma tímico
TYK	- Tirosina quinase
UV	- Radiação Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
	1.1 JUSTIFICATIVA	18
	1.2 OBJETIVOS	20
	1.2.1 Objetivo geral	20
	1.2.2 Objetivos específicos.....	20
	1.3 HIPÓTESE	20
	1.4 DESFECHO PRIMÁRIO	20
	1.5 DESFECHO SECUNDÁRIO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
	2.1 DERMATITE ATÓPICA	22
	2.1.1 Prevalência da dermatite atópica	22
	2.1.2 Fatores de risco para o desenvolvimento da doença.....	23
	2.1.3 Marcha atópica.....	25
	2.1.4 Barreira cutânea e dermatite atópica.....	28
	2.1.5 Immunopatogenia da dermatite atópica.....	31
	2.1.6 Complicações da dermatite atópica.....	34
	2.1.7 Diagnóstico.....	35
	2.1.7.1 Critérios de gravidade.....	37
	2.1.7.2 Avaliação laboratorial	38
	2.2 TRATAMENTO TÓPICO DA DERMATITE ATÓPICA.....	40
	2.2.1 Hidratação	40
	2.2.2 Corticosteroides tópicos	42
	2.2.3 Immunomoduladores tópicos (inibidores da calcineurina).....	47
	2.3 TRATAMENTO COM FOTOTERAPIA E MEDICAMENTOS SISTÊMICOS DA DERMATITE ATÓPICA	49
	2.3.1 Fototerapia	49
	2.3.2 Immunoterapia alérgeno específica.....	50
	2.3.3 Corticosteroides sistêmicos.....	51
	2.3.4 Anti-histamínicos orais	52
	2.3.5 Azatioprina	52
	2.3.6 Ciclosporina.....	53

2.3.7 Interferon gama	53
2.3.8 Metotrexato	54
2.3.9 Micofenolato mofetil.....	55
2.3.10 Dupilumabe	55
2.4 COMPARATIVO DOS CONSENSOS DE TRATAMENTO	57
3 MATERIAIS E MÉTODOS	63
3.1 TIPO DE ESTUDO	63
3.2 DESCRIÇÃO DO ESTUDO.....	63
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	63
3.4 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA	64
3.5 POPULAÇÃO ALVO.....	64
3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	64
3.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	64
3.8 RISCOS DA PESQUISA	65
3.9 BENEFÍCIOS DA PESQUISA.....	65
3.10 CÁLCULO DE AMOSTRAGEM.....	66
3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA	67
4 RESULTADOS.....	68
4.1 COLETA.....	68
4.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS	68
4.3 RESULTADOS DA PERGUNTA RELATIVA AO TCLE.....	71
4.4 RESULTADOS DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	72
4.4.1 Resultados da pergunta número 1.....	72
4.4.2 Resultados da pergunta número 2.....	72
4.4.3 Resultados da pergunta número 3.....	73
4.4.4 Resultados da pergunta número 4.....	75
4.4.5 Resultados da pergunta número 5.....	75
4.4.6 Resultados da pergunta número 6.....	75
4.4.7 Resultados da pergunta número 7.....	76
4.4.8 Resumo dos resultados dos dados sociodemográficos.....	77
4.5 RESULTADOS DAS PERGUNTAS SOBRE O TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA.....	78
4.5.1 Resultados da pergunta número 8.....	78
4.5.2 Resultados da pergunta número 9.....	79

4.5.3 Resultados da pergunta número 10.....	79
4.5.4 Resultados da pergunta número 11.....	80
4.5.5 Resultados da pergunta número 12.....	80
4.5.6 Resultados da pergunta número 13.....	81
4.5.7 Resultados da pergunta número 14.....	82
4.5.8 Resultados da pergunta número 15.....	82
4.5.9 Resultados da pergunta número 16.....	82
4.5.10 Resultados da pergunta número 17.....	83
4.5.11 Resultados da pergunta número 18.....	84
4.5.12 Resultados da pergunta número 19.....	84
4.5.13 Resultados da pergunta número 20.....	85
4.5.14 Resultados da pergunta número 21.....	85
4.5.15 Resultados da pergunta número 22.....	86
4.5.16 Resultados da pergunta número 23.....	86
4.5.17 Resultados da pergunta número 24.....	86
4.5.18 Resultados da pergunta número 25.....	87
4.5.19 Resultados da pergunta número 26.....	88
4.5.20 Resultados da pergunta número 27.....	89
4.5.21 Resultados da pergunta número 28.....	89
4.5.22 Resultados da pergunta número 29.....	90
4.5.23 Resultados da pergunta número 30.....	91
4.5.24 Resultados da pergunta número 31.....	91
4.5.25 Resultados da pergunta número 32.....	92
4.5.26 Resultados da pergunta número 33.....	92
4.5.27 Resultados da pergunta número 34.....	93
4.6 RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE AS ESPECIALIDADES DAS PERGUNTAS SOBRE O TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA	93
5 DISCUSSÃO	97
5.1 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO	97
5.2 DISCUSSÃO SOBRE O TRATAMENTO TÓPICO DA DERMATITE ATÓPICA	97
5.2.1 Hidratantes	97
5.2.2 Novos emolientes ou emolientes “ <i>plus</i> ”	98
5.2.3 Terapia do envoltório úmido	99
5.2.4 Corticosteroides tópicos	99

5.2.5	Terapia proativa com corticosteroide tópico	100
5.2.6	Inibidores de calcineurina	100
5.2.7	Terapia proativa com inibidores de calcineurina.....	101
5.2.8	Anti-histamínicos tópicos.....	101
5.3	DISCUSSÃO SOBRE FOTOTERAPIA E O TRATAMENTO SISTÊMICO DA DERMATITE ATÓPICA	102
5.3.1	Fototerapia	102
5.3.2	Corticosteroides sistêmicos.....	102
5.3.3	Anti-histamínicos orais	103
5.3.4	Imunomoduladores sistêmicos	104
5.4	DISCUSSÃO SOBRE FATORES DESENCADEANTES.....	106
5.4.1	Alérgenos alimentares.....	106
5.4.2	Aeroalérgenos	106
5.5	DISCUSSÃO SOBRE OS RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE AS ESPECIALIDADES	106
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
	REFERÊNCIAS.....	110
	APÊNDICE 1 – CRONOGRAMA	130
	APÊNDICE 2 – TCLE.....	131
	APÊNDICE 3 – TCLE VERSÃO PARA ENVIO VIA ON-LINE	133
	APÊNDICE 4- QUESTIONÁRIO	135
	APÊNDICE 5- TABELAS COMPLEMENTARES.....	16
	ANEXO 1- CARTA DE CONCORDÂNCIA DE COPARTICIPAÇÃO DA.....	18
	ASBAI 18	
	ANEXO 2- CARTA DE CONCORDÂNCIA DE COPARTICIPAÇÃO DA SBD	19
	ANEXO 3- CARTA DE CONCORDÂNCIA DE COPARTICIPAÇÃO DA SBP	20
	ANEXO 4- PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO CEP	21

1 INTRODUÇÃO

Dermatite atópica (DA) ou eczema atópico são termos que designam as manifestações inflamatórias cutâneas associadas à atopia. Segundo uma visão atual, a atopia seria a predisposição hereditária do sistema imunológico a privilegiar reações de hipersensibilidade mediadas por imunoglobulina E (IgE), em resposta a antígenos comuns na alimentação, no ambiente intra e extra domiciliar, conceito que situa a DA como uma das manifestações das doenças da tríade atópica (DA, asma, rinite alérgica) (MANOUSAKI et al., 2017).

A DA ou eczema atópico é uma dermatose inflamatória prevalente, de etiologia multifatorial, pruriginosa, crônica, recidivante. Esta afecção evolui em surtos e tem caráter alérgico hereditário, ocorrendo com frequência em famílias com histórico de outras doenças alérgicas como asma, rinite alérgica e conjuntivite alérgica (WOLLENBERG et al., 2018a).

A prevalência de DA dobrou ou triplicou em países industrializados nas últimas três décadas; 15 a 30% das crianças e 2 a 10% dos adultos são afetados (WILLIAMS; FLOHR, 2006). Embora possa se manifestar em qualquer período etário, 60% dos casos de DA ocorrem no primeiro ano de vida (WILLIAMS et al., 2008; DECKERS et al., 2012), e em 70% dos casos há diminuição ou desaparecimento das lesões até o final da infância (ILLI et al., 2004; PETERS et al., 2010).

As manifestações clínicas da DA variam conforme a idade e três estágios podem ser identificados. Nos lactentes, as lesões predominam na face (bochechas), couro cabeludo e região extensora dos membros. Na idade pré-escolar e escolar, as lesões acometem as flexuras antecubital e poplítea e o pescoço. Já na adolescência e idade adulta, as lesões tendem a localizar-se na face, pescoço e região dorsal dos punhos e mãos. Em cada fase, o prurido é o sintoma mais marcante, que continua durante todo o dia e piora à noite, provoca perda de sono e prejudica substancialmente a qualidade de vida do paciente (BIEBER, 2008; URRUTIA-PEREIRA et al., 2017).

A fisiopatologia da DA envolve alterações da função de barreira e alterações imunológicas. Devido à alteração da barreira cutânea: há xerose, com

anormalidades do estrato córneo e aumento da perda de água transepidermica, que também ocasionam um metabolismo anormal da IL-4 (EICHENFIELD et al., 2014a). As alterações da função de barreira do estrato córneo estão presentes não somente na pele lesada, mas também na pele aparentemente não comprometida. As alterações metabólicas da filagrina, também influenciam decisivamente para o prejuízo da função da barreira (PASTORE; KORKINA, 2010).

A DA tem alto impacto negativo na qualidade de vida afetando os aspectos físico, psicológico, psicossocial e ocupacional do paciente. O sintoma mais impactante é o prurido, seguido de pele excessivamente xerótica, eritema e inflamação na pele; os distúrbios do sono são muito comuns (SILVERBERG et al., 2018a). Os pacientes acometidos têm seu estilo de vida e atividades cotidianas limitadas pela doença, muitos destes evitam interações sociais por causa de sua aparência, mesmo pacientes com DA leve reportam tais impactos em seu estilo de vida, interações sociais e atividades cotidianas (CASTRO et al., 2006). A DA moderada a grave se caracteriza por prurido persistente e debilitante, que pode alterar consideravelmente a qualidade de vida (MOLLANAZAR; SMITH; YOSIPOVITCH, 2016; SILVERBERG et al., 2018).

O diagnóstico da DA é feito clinicamente, com base nas características históricas, na morfologia e na distribuição das lesões cutâneas, e está relacionado aos sinais clínicos (EICHENFIELD et al., 2014). O prurido e as lesões eczematosas crônicas ou recorrentes com morfologia e distribuição típicas em pacientes com história de atopia são essenciais para o diagnóstico. Os achados do exame físico incluem lesões cutâneas agudas e subagudas, observadas com mais frequência em lactentes e crianças em idade pré-escolar e escolar, e são caracterizados por lesões intensamente pruriginosas, eritematosas e papulovesiculares com escoriação e exsudato seroso. A DA crônica caracteriza-se por liquenificação, pápulas e escoriações (SCHNEIDER et al., 2013).

Nos últimos anos houve um progresso considerável no conhecimento da etiopatogenia da DA. Foram identificados os principais agentes desencadeantes e/ou agravantes e que a integridade da barreira cutânea é um dos fatores essenciais para a manutenção da homeostase da pele (CARVALHO et al., 2017). A xerose cutânea está associada ao aumento da perda de água transepidermica (TEWL), que parece preceder a DA na infância (CALOV et al., 2020). Estudos clínicos indicam que o uso diário de emolientes previne a DA ou reduz as exacerbações ao induzir a

melhora do defeito da barreira cutânea associado, sendo assim, a hidratação consiste no tratamento básico e essencial (GELMETTI; METZ; PROKSCH, 2015).

Os emolientes podem ser suficientes para o controle de DA leve, mas em períodos de crise, em que os sintomas sofrem exacerbação, o tratamento com agentes anti-inflamatórios tem papel importante. Os corticosteroides tópicos permanecem como o padrão ouro de terapia anti-inflamatória em DA por mais de 50 anos, mesmo após a introdução dos imunomoduladores tópicos (inibidores da calcineurina) para casos leves a moderados (LUGER, 2011).

O tratamento tópico deve ser otimizado antes de se considerar o uso de medicamentos sistêmicos. É necessário avaliar criteriosamente os pacientes que não apresentam resposta clínica satisfatória para identificar a presença de fatores exacerbadores e realizar diagnósticos alternativos. A decisão de iniciar o tratamento sistêmico depende da gravidade da doença, do impacto na qualidade de vida e dos riscos e benefícios desta abordagem para cada paciente (SIMPSON et al., 2017).

Em pacientes com DA grave ou refratária a imunossupressão sistêmica é um recurso adotado, mas deve ser realizada rigorosa avaliação prévia de acordo com os efeitos colaterais previstos (CESTARI; PIRES, 2005). A imunoterapia alérgeno-específica pode ser tratamento adjuvante da DA, opção para alguns pacientes, especialmente alérgicos aos ácaros e com manifestações respiratórias associadas (CARVALHO et al., 2017). O uso da radiação ultravioleta (UV) artificial é frequentemente empregada com fins terapêuticos. Quando prescrita, a fototerapia é geralmente parte de um plano de tratamento, ou seja, um tratamento de segundo nível utilizado especialmente em adultos (DARSOW et al., 2010).

Em relação às novas propostas terapêuticas, embora conhecidos há muitos anos, os medicamentos biológicos vêm experimentando enormes avanços e representam certamente a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica. Imunobiológicos são substâncias terapêuticas que interagem com proteínas humanas, produzidas somente por sistemas biológicos vivos e por emprego de biotecnologia. São moléculas complexas, de difícil caracterização e replicação (INTERFARMA, 2013). O Dupilumabe, é um anticorpo monoclonal humano dirigido contra a subunidade compartilhada de receptor de interleucina 4 que inibe a IL-4 e a IL-13, e consiste no primeiro agente biológico para pacientes com DA de moderada/grave não controlada; capaz de reduzir os sintomas da doença pela diminuição do processo de inflamação (BECK et al., 2014; GANDHI; PIROZZI;

GRAHAM, 2017; SILVERBERG et al., 2018b). Atualmente aprovado, no Brasil e no exterior, para tratar DA com eficácia e segurança, em pacientes a partir de 6 anos de idade (PALLER et al., 2020).

Sendo assim, o manejo da DA deve considerar a variabilidade clínica e individual da doença (WOLLENBERG et al., 2018a), com objetivo central de proporcionar controle adequado dos sinais e sintomas cutâneos a fim de fornecer alívio e garantir melhor qualidade de vida (KATAYAMA et al., 2017; KENNEDY; HEIMALL; SPERGEL, 2018). Para isto conta, com ampla gama de terapias, assistência multidisciplinar, na qual, alergistas, dermatologistas e pediatras estão engajados em prover cuidados (EICHENFIELD et al., 2017), bem como, diretrizes publicadas por sociedades médicas brasileiras e internacionais provenientes do consenso entre especialistas embasadas nos dados científicos disponíveis (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD et al., 2014a, 2014b; SIDBURY et al., 2014a, 2014b; ANTUNES et al., 2017; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a, 2018b; AOKI et al., 2019). A adesão as diretrizes não asseguram o tratamento bem-sucedido em cada situação (EICHENFIELD et al., 2014b), mas pode ajudar a guiar os médicos, na prática clínica diária, fundamentados na medicina baseada em evidências.

Avanços têm sido alcançados na compreensão da fisiopatologia da DA e no desenvolvimento de terapias melhor direcionadas (GALLI et al., 2020; STÄNDER, 2021), entretanto, ainda pouco se sabe sobre a tomada de decisão terapêutica dos médicos especialistas (MCGREGOR et al., 2017; PONA et al., 2019; SINGH; SILVERBERG, 2019). Neste contexto, este estudo teve como objetivo traçar o perfil de abordagens terapêuticas adotadas por alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros na DA e verificar se elas estão de acordo com as diretrizes.

1.1 JUSTIFICATIVA

A DA ou eczema atópico é uma doença crônica, pruriginosa, recidivante, prevalente e multifatorial. Inspira estudos científicos e compreensão por meio de diferentes óticas, tais como, sua epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e finalmente sua abordagem terapêutica.

As abordagens terapêuticas incluem o tratamento básico (hidratação, controle da inflamação e do prurido, e eliminação dos fatores desencadeantes), que

é comum entre os pacientes que sofrem tanto de DA leve ou moderada e grave. Pacientes com gravidade clínica moderada, grave e refratária exigem uma abordagem terapêutica mais ampla (terapia sistêmica e fototerapia). Além disto, existem também expectativas positivas sobre as perspectivas futuras e novas propostas terapêuticas que envolvem especialmente os imunobiológicos.

Globalmente contamos com diretrizes internacionais para o tratamento da DA publicadas por sociedades médicas de expressão mundial, como por exemplo, a Academia Americana de Dermatologia (AAD) (EICHENFIELD et al., 2014a, 2014b; SIDBURY et al., 2014a, 2014b) e EADV (Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia)(WOLLENBERG et al., 2018a, 2018b). No Brasil contamos com um Guia Prático de atualização em DA que é um posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (ANTUNES et al., 2017; CARVALHO et al., 2017), além do consenso sobre o manejo terapêutico da DA de 2019 da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) (AOKI et al., 2019).

Diferentes especialidades médicas estão envolvidas no tratamento da DA, como, alergistas, dermatologistas e pediatras o que contribui para a diversidade entre os tratamentos propostos. Logo, entender a visão destes diferentes especialistas sobre o manejo da DA, o que estes acreditam serem as melhores estratégias de tratamento baseadas em evidências e suas recomendações médicas, pode proporcionar um conhecimento sobre o que se aplica na prática clínica diária em relação às diretrizes atuais.

O mérito desta pesquisa reside no fato de que conhecer as abordagens terapêuticas adotadas pelos especialistas brasileiros para o tratamento da DA de um lado e o conhecimento proveniente das diretrizes globais atuais de outro lado, permite a discussão das principais diferenças encontradas, o que certamente pode gerar achados valiosos para a comunidade científica e caminhos comuns entre especialistas. As boas práticas evidenciadas podem ganhar visibilidade e serem disseminadas dentro da classe médica para assim aperfeiçoar o tratamento dos pacientes que sofrem com a DA, contribuindo para o restabelecimento e manutenção de sua saúde, e por consequência melhorando a sua qualidade de vida, de seus familiares e cuidadores.

1.2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estão divididos em objetivo geral e objetivos específicos.

1.2.1 Objetivo geral

Verificar, por questionário eletrônico, as abordagens terapêuticas de alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros para o tratamento da DA em pacientes adultos e pediátricos.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar o perfil sociodemográfico (sexo, faixa etária, estado brasileiro de atuação, nível de especialização, tempo de atuação na profissão, local e setor de trabalho) dos médicos alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros que compõe a amostra avaliada no presente estudo.
- b) Verificar se o tratamento da DA proposto pelos médicos especialistas brasileiros (alergistas, dermatologistas e pediatras) segue as diretrizes atuais.
- c) Identificar diferenças entre as recomendações terapêuticas originadas das diretrizes atuais da DA em relação às abordagens terapêuticas propostas pelos alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros.

1.3 HIPÓTESE

H0: Existem diferenças entre as abordagens terapêuticas da DA adotadas pelos alergistas, dermatologistas e pediatras, em relação às abordagens terapêuticas preconizadas pelas diretrizes atuais globais.

H1: Não Existem diferenças entre as abordagens terapêuticas da DA adotadas pelos alergistas, dermatologistas e pediatras, em relação às abordagens terapêuticas preconizadas pelas diretrizes atuais globais.

1.4 DESFECHO PRIMÁRIO

O resultado esperado ao final desta pesquisa é o mapeamento das abordagens terapêuticas adotadas por alergistas, dermatologistas e pediatras na DA.

De acordo com as práticas editoriais e éticas, serão publicados os resultados da pesquisa em revistas científicas específicas ou apresentados em reuniões científicas, congressos e jornadas, independentemente de os resultados serem favoráveis ou não; no intuito de gerar conhecimento para a comunidade científica.

1.5 DESFECHO SECUNDÁRIO

A comparação das abordagens terapêuticas mapeadas em relação as principais diretrizes terapêuticas vigentes, verificando se tais abordagens seguem as diretrizes atuais preconizadas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Para melhor compreensão dos itens abordados neste estudo, esta revisão da literatura discorre sobre o conhecimento estabelecido sobre a DA. Aspectos tais como: a prevalência da doença, fatores de risco, disfunções da barreira cutânea, imunopatogenia e complicações associadas, nos fornecem embasamento para, em seguida, descrever as abordagens terapêuticas preconizadas na literatura científica.

2.1 DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica (DA), ou eczema atópico, é uma doença crônica, recidivante, inflamatória, eczematososa, de natureza multifatorial envolvendo fatores genéticos, socioeconômicos e ambientais. É uma preocupação de saúde pública mundial com uma carga financeira significativa (LEE; SON; CHO, 2016). É um distúrbio inflamatório de pele comum no mundo desenvolvido, com uma prevalência de 15 a 20% em países desenvolvidos (DECKERS et al., 2012).

A condição geralmente desenvolve-se durante a infância e é caracterizada por lesões eczematosas recorrentes com exsudação, bolhas e crostas em estágios iniciais e descamação, fissuras e liquenificação em estágios posteriores, prurido intenso e desconforto acompanham o paciente acometido pela doença. Estas manifestações clínicas podem levar a perda de sono, diminuição da autoestima e impacto no desempenho na escola e no trabalho (WEIDINGER et al., 2018).

2.1.1 Prevalência da dermatite atópica

A DA ou eczema atópico é uma doença inflamatória crônica de pele altamente prevalente em todo o mundo (WEIDINGER; NOVAK, 2016) e nas últimas três décadas a prevalência está aumentando ainda mais (ASHER et al., 2006). Dados globais da Organização Mundial da Saúde indicam que pelo menos 230 milhões de pessoas em todo o mundo têm DA (OMS, 2018). A incidência e prevalência são maiores nos países ocidentais e desenvolvidos (MESQUITA et al., 2013).

Embora possa se manifestar em qualquer período etário, a DA foi originalmente considerada uma doença da primeira infância já que 60% dos casos

se iniciam no primeiro ano de vida (WILLIAMS et al., 2008; DECKERS et al., 2010; DRAAISMA et al., 2015) mas evidências mais recentes demonstram que a DA também é prevalente em adultos, com taxas de 7 a 10% (SILVERBERG; HANIFIN, 2013; ABUABARA et al., 2017). Após o início, o curso pode ser contínuo por muitos anos, mas também pode mostrar natureza remitente-recorrente (GARMHAUSEN et al., 2013). Assim, a proporção de pacientes com doença persistente ou de início na idade adulta ou com recidivas após longos intervalos assintomáticos é muito maior do que anteriormente pensado, a DA é uma doença ao longo da vida com expressão fenotípica variável (GARMHAUSEN et al., 2013; SILVERBERG; HANIFIN, 2013).

Dados mundiais sobre a prevalência da DA foram obtidos pela primeira vez com o Estudo Internacional da Asma e Alergias na Infância (ISAAC). Este estudo verificou sintomas da DA em crianças de 6 e 7 anos de idade e adolescentes de 13 e 14 anos de idade em vários países (WILLIAMS et al., 2008).

O ISAAC mostrou que a prevalência de DA varia substancialmente em diferentes áreas do mundo, mesmo entre regiões com populações altamente semelhantes (como indivíduos da mesma etnia), sugerindo que os fatores ambientais também são determinantes da expressão da doença. A prevalência de sintomas de DA em crianças de 6 a 7 anos de idade aumentou ao longo do tempo na maioria das áreas geográficas, em países de baixa renda (especialmente na África e Sudeste Asiático). Em contraste, a prevalência global em crianças de ≥ 12 anos de idade permaneceu estável em torno de 20%. Com base nestas observações, tem sido sugerido que a prevalência máxima é atingida quando condições ambientais adversas, provavelmente relacionadas à industrialização e um estilo de vida ocidental, levam à manifestação da doença em indivíduos predispostos (WILLIAMS et al., 2008).

Em suma, a prevalência da DA está aumentando e a razão para isso ainda não está clara. Alguns estudos sugerem que fatores ambientais influenciam o aumento da prevalência de DA. Tamanho pequeno da família, aumento da renda, educação, migração do meio rural para o urbano e aumento do uso de antibióticos podem também estar associados (VON MUTIUS, 2009).

2.1.2 Fatores de risco para o desenvolvimento da doença

Os fatores de risco genéticos e ambientais estão relacionados às manifestações das doenças alérgicas. Em pessoas com predisposição genética, a exposição a aeroalérgenos pode causar a sensibilização, e a exposição crônica levar à doença (WANDALSEN et al., 2005; GRACIA et al., 2008). Em pacientes com teste cutâneo positivo para aeroalérgenos o controle ambiental pode estar indicado (IMOTO, 2016). Os aeroalérgenos, principalmente os ácaros, podem atuar como fatores desencadeantes e ou exacerbantes em determinados pacientes (ROSÁRIO; ROSÁRIO FILHO, 2017; SANCHEZ-BORGES et al., 2017). No Brasil os ácaros da família *Pyroglyphidae* são os mais prevalentes, dentre os quais, o *D. pteronyssinus*, é a principal espécie, em regiões costeiras, ou de umidade mais elevada, incluindo as cidades de São Paulo e Curitiba (SOUZA; ROSÁRIO, 2012). Os alérgenos dos ácaros do grupo 1 podem facilitar sua entrada na pele pela sua ação enzimática proteolítica e quebra da barreira epidérmica, e alguns alérgenos dos ácaros podem ativar queratinócitos e induzi-los a produzir e secretar citocinas pró-inflamatórias (KRYSKO, 2019).

É conhecida a relação entre os fatores genéticos e a incidência da DA, entretanto, tais fatores isolados não elucidam o aumento da prevalência da DA. Certamente os fatores genéticos estão correlacionados aos fatores ambientais, dentre os quais, podemos citar as exposições maternas durante a gestação ao estresse e a fumaça do tabaco de forma passiva; irritantes e agentes que causam prurido como sabões e detergentes; mudanças climáticas como alterações na temperatura, umidade, radiação ultravioleta (UV), taxas de precipitação; poluentes atmosféricos e intradomiciliares; exposição à água dura; tabagismo ativo e passivo; dieta materna durante a gestação; dieta pouco saudável em crianças e adolescentes; aleitamento materno; probióticos e prebióticos (ANTUNES et al., 2017).

Dois fatores de risco são fortemente associados com o desenvolvimento da DA: 1) história familiar de atopia e 2) Mutações no gene da filagrina (FLG) (EICHENFIELD et al., 2014a).

A presença de atopia em pais e ou irmãos constitui um importante fator de risco; a maioria dos pacientes acometidos pela DA têm um ou ambos os pais com antecedentes de atopia, aproximadamente 70% dos pacientes com DA têm uma história familiar positiva de doenças atópicas (WEN et al., 2009). As probabilidades de desenvolvimento de DA são de 2 a 3 vezes maiores em crianças com um dos

pais e aumenta para 3 a 5 vezes se ambos os pais são atópicos (WADONDA-KABONDO et al., 2004). A taxa de concordância para DA é maior entre os gêmeos monozigóticos (77%) do que entre gêmeos dizigóticos (15%) (SCHULTZ; HOLM, 1985).

Avanços no estudo genético da DA associaram a patologia com mutações no gene da filagrina (*Filaggrin, filament-aggregating protein/FLG*). A filagrina é uma proteína estrutural no estrato córneo, a camada mais externa da pele, e é essencial para a formação e manutenção da integridade da barreira cutânea (WEIDINGER et al., 2008). A filagrina é uma proteína chave no agrupamento das lamelas que constituirão a camada córnea, garantindo que elas fiquem organizadas de forma paralela e compacta, com propriedades adicionais que contribuem para a hidratação do estrato córneo.

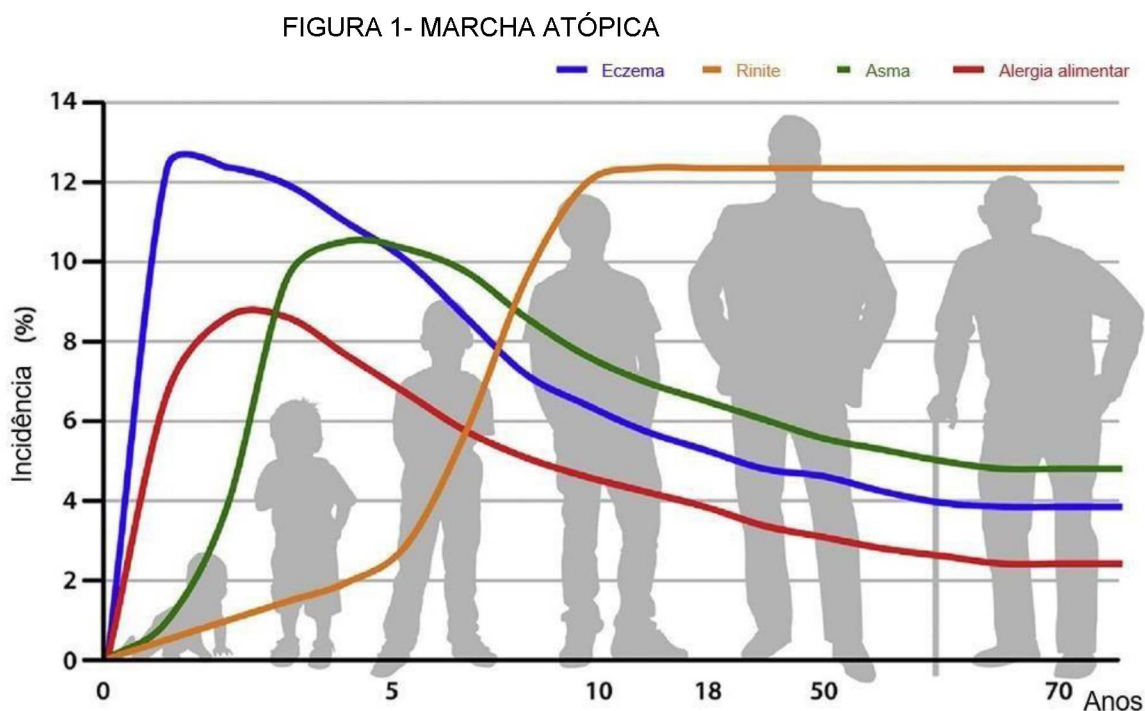
A filagrina hidrolisada auxilia na produção de componentes que regulam o pH, umidade e proteção da pele (DRISLANE; IRVINE, 2020). E proteínas das junções apertadas (*tight junctions/ TJ*), também presentes na barreira cutânea, fazem o controle da permeabilidade seletiva da epiderme (TONCIC et al., 2020).

O FLG está intimamente envolvido no desenvolvimento do eczema e sensibilização atópica, com um efeito significativo na asma que é restrito a pacientes com histórico de eczema. Inclusive é comum nos primeiros anos de vida a progressão de doenças alérgicas como a DA e a alergia alimentar evoluírem para a sibilância, asma e sensibilização a alérgenos inalatórios na idade escolar (FILIPIAK-PITTOFF et al., 2011; NETO et al., 2018) Embora a descoberta de mutações no gene da Filagrina signifique um grande avanço no entendimento da DA, ela não explica toda sua patogênese, visto que, mesmo entre pacientes com DA grave, mutações na Filagrina têm sido identificadas em apenas metade dos pacientes (IRVINE; MCLEAN; LEUNG, 2011; MOHIUDDIN et al., 2013).

2.1.3 Marcha atópica

A marcha atópica pode ser definida como a história natural das manifestações atópicas, caracterizada por uma sequência típica de progressão dos sinais clínicos de distúrbios alérgicos, obviamente com variações individuais entre os pacientes. Em geral, a DA precede o desenvolvimento da asma e da rinite alérgica,

sugerindo a inter-relação entre as doenças atópicas (SPERGEL; PALLER, 2003), conforme a FIGURA 1.



FONTE: Adaptado de FISHBEIN et al., 2020.

O traço comum que liga esses distúrbios alérgicos é a atopia, a predisposição para respostas mediadas por IgE aos estímulos ambientais (DECKERS et al., 2012). Aspectos genéticos e fisiopatológicos, especialmente a sensibilização a alérgenos e o predomínio da resposta no linfócito T helper tipo 2 (Th2), são compartilhados pelos distúrbios alérgicos (SPERGEL; PALLER, 2003).

As investigações implicam gravidade e persistência da doença, idade de início, história atópica dos pais, mutações de filagrina (*FLG*), polissensibilização, e o ambiente urbano entre os riscos para o desenvolvimento de múltiplas comorbidades atópicas em crianças com DA (PALLER et al., 2019).

De forma característica a DA é a primeira das doenças atópicas a se manifestar já nos primeiros meses de vida, e pode ser seguida pela sensibilização às proteínas do leite de vaca, ovo ou amendoim ainda no primeiro ano de vida da criança (THOMSEN, 2015). É válido destacar que evidências, sugerem a relação entre a DA e alergia alimentar; os principais alimentos causadores são o leite e o ovo (CHANG et al., 2016). Na sequência deste cenário, pode ocorrer a sensibilização por aeroalérgenos, como, por exemplo, ácaros domiciliares e epitélios

animais, até que a criança apresente episódios de sibilância de repetição antes dos dois anos de vida, geralmente ligados às infecções das vias aéreas superiores (SINGH et al., 2007; THOMSEN, 2015)

As hipóteses sobre mecanismos biológicos plausíveis para a marcha atópica enfocam a função de barreira cutânea defeituosa e a superexpressão de mediadores inflamatórios liberados pela pele afetada pela DA (incluindo a linfopoiétina do estroma tímico) (DHARMAGE et al., 2014).

Uma hipótese atual sobre mecanismos biológicos potenciais para a marcha atópica gira em torno da função de barreira da pele defeituosa, uma característica da DA que permite a perda transepidermica de água e a penetração de estruturas de elevado peso molecular, tais como, alérgenos, bactérias e vírus com risco aumentado de alergias subsequentes, devido à sensibilização por alérgenos através da barreira cutânea defeituosa (HOGAN; PEELE; WILSON, 2012; PALLER et al., 2019).

Achados importantes sugerem que a DA associada à IgE é um passo inicial mais preciso da marcha atópica. Tem sido proposto que a penetração de alérgenos pode levar a sensibilização transcutânea e que a sensibilização da IgE aos alérgenos ambientais no eczema é um fator importante na progressão para a asma, a presença de sensibilização precoce em lactentes com eczema precoce aumentou o risco para asma (MARENHOLZ et al., 2009; FILIPIAK-PITTOFF et al., 2011). Inclusive o braço placebo de um estudo controlado randomizado de crianças com sintomas de DA e uma história familiar de alergia encontrou um risco significativamente maior de desenvolver asma naqueles sensibilizados no início ao ovo, ácaros domiciliares, ou pólen de gramíneas (WARNER, 2001).

Os defeitos na função de barreira cutânea também estão associados a respostas sistêmicas, como aumento da IgE total e hiper-reatividade das vias aéreas, possivelmente devido à sensibilização subsequente. Em crianças, a DA parece estar associada à inflamação das vias aéreas, mesmo na ausência de asma (SPERGEL et al., 1998). A sensibilização da pele precede a sensibilização das vias aéreas ao mesmo alérgeno (DOHI et al., 1990) e é um dos mais fortes preditores para o desenvolvimento de asma infantil e rinite alérgica (LODGE et al., 2011). Juntos, os achados sugerem que intervenções para melhorar a função de barreira, como o uso de emolientes em recém-nascidos com antecedentes familiares de atopia, que provavelmente minimizam a entrada de alérgenos, poderiam ser uma

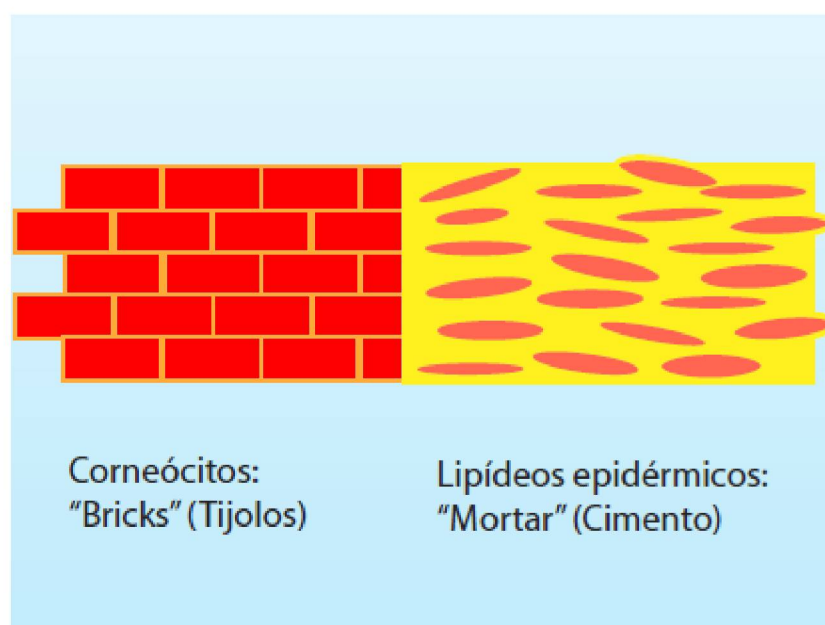
medida importante para controlar o início da marcha. A principal intervenção atualmente sob investigação e que aborda a hipótese da marcha atópica é construir e manter a função de barreira cutânea infantil (HEIMALL; SPERGEL, 2012; DHARMAGE et al., 2014).

Embora tenha havido muito interesse na barreira cutânea defeituosa como elo entre a DA e as alergias subsequentes, alguns estudos sugerem que a linfopoiétina do estroma tímico (TSLP) produzida por queratinócitos também pode ligar a DA à asma. As lesões crônicas na pele na DA expressam TSLP, uma citocina semelhante à interleucina sete (IL-7) liberada devido a trauma, vários micróbios e inflamação, iniciando ou exacerbando a inflamação alérgica (ALLAKHVERDI et al., 2007). Modelos em camundongos mostraram que uma elevação significativa da TSLP no soro desencadeia uma hiper responsividade brônquica a alérgenos inalados na ausência de sensibilização alérgica epicutânea (DEMEHRI et al., 2009). Esses achados sugerem que a ligação entre a superexpressão de TSLP na pele com DA e outros distúrbios alérgicos seja independente do defeito da barreira cutânea (DHARMAGE et al., 2014).

2.1.4 Barreira cutânea e dermatite atópica

A barreira cutânea desempenha um papel crítico na prevenção da penetração alérgica e microbiana no corpo humano (CZARNOWICKI; KRUEGER; GUTTMAN-YASSKY, 2017). A epiderme consiste em uma camada de proteínas e lipídios e fornece uma barreira física e funcional para o corpo humano (KALININ; MAREKOV; STEINERT, 2001). Dentre todas as funções da pele, a de barreira física é certamente a principal, exercida por meio do do estrato córneo ou camada córnea, a camada mais externa da epiderme. O estrato córneo contém várias camadas de queratinócitos (corneócitos) achatados, ligadas por lipídeos intercelulares em organização lamelar (matriz lipídica). Um modelo clássico proposto em 1975 para ilustrar a organização do estrato córneo é o modelo chamado “*brick & mortar*” (parede de tijolos e cimento), onde os tijolos seriam os corneócitos incorporados pela matriz lipídica, que seria o cimento, este modelo nos ajuda na compreensão do arranjo celular da camada córnea (MICHAELS et al., 1975; JOHNSON; BLANKSCHTEIN; LANGER, 1997), conforme a FIGURA 2.

FIGURA 2- MODELO TIJOLOS & CIMENTO DO ESTRATO CÓRNEO



FONTE: Adaptado de MICHAELS et al (1975).

A formação da barreira cutânea é consequência direta do processo de maturação dos queratinócitos. A epiderme é continuamente regenerada pela diferenciação dos queratinócitos, que se inicia com a migração dos queratinócitos da camada basal em direção à camada córnea, onde passam a ser chamados corneócitos. Os corneócitos são células achatadas, anucleadas e ricas em proteínas como a loricrina, involucrina, queratina e filagrina (PROKSCH; BRANDNER; JENSEN, 2008). Durante a diferenciação epidérmica, os lipídios são produzidos pelos queratinócitos e extruídos para o espaço extracelular, a partir dos corpos lamelares, para formar a matriz lipídica formando uma estrutura multilamelar. A maior parte dos lipídeos do estrato córneo é composta por ceramidas (cerca de 50%), ácidos graxos (10-20%) e colesterol (25%) (FEINGOLD, 2007). As ômega-hidroxi-ceramidas são covalentemente ligadas às proteínas de envelope dos corneócitos e formam a espinha dorsal para a adição subsequente de ceramidas livres, ácidos graxos livres e colesterol na camada córnea (KALININ; MAREKOV; STEINERT, 2001; PROKSCH; BRANDNER; JENSEN, 2008). A epiderme sofre rotatividade completa, se renovando em um ciclo contínuo a cada 28 dias (POTTEN, 1981).

A função de barreira cutânea é altamente dependente da estrutura e composição do estrato córneo (KEZIC; JAKASA, 2016). O equilíbrio entre os compartimentos celular proteico e intercelular lipídico estabelece o estado que mantém o balanço hídrico normal. Sabemos que a água constitui de 15% a 20% do

peso líquido do estrato córneo e quando a concentração hídrica está abaixo de 10%, a pele é considerada seca, com perda de flexibilidade, integridade, com estrutura intrinsecamente frágil (GIMÉNEZ-ARNAU, 2016).

A epiderme conta com diversos mecanismos para assegurar sua homeostasia e equilíbrio hídrico. Os corneócitos possuem componentes higroscópicos de baixo peso molecular para mantê-lo hidratado, conhecidos como fator de hidratação natural (FHN), que são originados de um processo proteolítico da pró-filagrina, resultando em monômeros de filagrina, os quais são processados em aminoácidos e seus derivados (HARDING, 2004; FOWLER, 2012; DEKRUYFF et al., 2020).

O processo de conversão da pró-filagrina em filagrina ajuda a manter a integridade da epiderme. A filagrina é responsável por agregar a queratina e outras proteínas nas camadas mais superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo (ADDOR, 2010). Além do FHN, o estrato córneo também contém outras substâncias relevantes com capacidade higroscópica, como ácido hialurônico, glicerol e lactato, que não são derivados da filagrina ou da ureia (BARCO; GIMÉNEZ-ARNAU, 2008). No estrato córneo estão presentes também corneodesmosomas, estruturas de adesão celular e a bicamada lipídica lamelar (matriz lipídica), tais estruturas lipídicas são bipolares e selam o FHN nos corneócitos, mantendo o conteúdo hídrico intercelular (COSTA, 2009).

O pH da superfície cutânea varia entre 5 e 5,5. Tal característica ácida tem se mostrado importante contra a colonização e invasão de patógenos como, por exemplo, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) que possui pH de crescimento ideal em 7 (RIPPKE et al., 2004). Nos episódios agudos da DA, ocorre um aumento das proporções de *S. aureus* e *S. epidermidis*, tais espécies produzem compostos antibacterianos, tais como peptídeos antimicrobianos (AMPs) e bacteriocinas. Por outro lado, há uma diminuição relativa em outras espécies como *Propionibacterium*, *Corynebacterium* e *Streptococcus*. A colonização por *S.aureus* está presente em 90% da pele com lesão de DA e o aumento na população de *S.aureus* está associada às crises da doença e a produção de toxinas que contribuem para a inflamação e disfunção da barreira cutânea (YAMAZAKI; NAKAMURA; NÚÑEZ, 2017; WOLLINA, 2017).

A primeira linha de defesa, complementando os mecanismos de proteção da barreira cutânea, é o sistema imune inato, composto por AMPs, receptores de

reconhecimento de patógeno, como os *toll-like receptors* (TLRS) e células residentes como, por exemplo, queratinócitos, linfócitos e células dendríticas. Os AMPs funcionam como uma espécie de antibióticos endógenos exibem atividades bacteriostáticas ou bactericidas, e têm papel importante na resposta imediata contra bactérias, vírus e fungos. Os mais conhecidos AMPs são a beta-defensina 2 e catelecidina. O sistema imune inato relaciona-se intimamente ao sistema imune adaptativo, que corresponde aos mecanismos adquiridos contra os patógenos (AKIRA; UEMATSU; TAKEUCHI, 2006; NOTAY et al., 2017). As respostas imunológicas adaptativas podem ser alteradas pela microbiota comensal, que é capaz de regular a expressão da citocina TSLP nos queratinócitos, responsável pelas reações alérgicas do tipo I (DA asma e alergias alimentares) (YAMAZAKI; NAKAMURA; NÚÑEZ, 2017; BALDWIN et al., 2017).

O comprometimento da barreira cutânea desempenha um papel importante em várias condições da pele, como xerose, pele sensível, DA ou dermatite de contato (DANBY, 2016; GIMÉNEZ-ARNAU, 2016). Pacientes com DA apresentam maior permeabilidade epidérmica, suscetibilidade a infecções cutâneas, maior risco de sensibilização a alérgenos externos e resposta imunológica inadequada. Tais indivíduos são acometidos por diversas alterações na barreira cutânea que podem interferir direta ou indiretamente no desencadeamento, agravamento e perpetuação de suas lesões. A disfunção da barreira cutânea observada em pacientes com DA pode ser mediada através de mecanismos primários, tais como, mutações de *FLG*, e ou mecanismos secundários, por exemplo, o ciclo vicioso do prurido ou a expressão reduzida de proteínas estruturais epidérmicas ou lipídios, observados em resposta a citocinas de imunidade tipo 2 como IL-4, IL-13 e IL-33 (COLE et al., 2014; SELTMANN et al., 2015).

2.1.5 Imunopatogenia da dermatite atópica

Avanços recentes no conhecimento geraram duas hipóteses opostas que tentam explicar o início e a história natural da doença. Uma sustenta que o defeito primário reside em um distúrbio imunológico que causa sensibilidade mediada por IgE, com disfunção de barreira epitelial considerada como consequência da inflamação local, chamada teoria “de dentro para fora” ou “*inside-outside*”. A outra propõe que as variações genéticas entre a população resultam em uma

subpopulação de indivíduos com um defeito intrínseco nas células epiteliais que leva à disfunção da barreira cutânea; os aspectos imunológicos são considerados um epifenômeno, teoria “de fora para dentro” ou “*outside-inside*” (BIEBER, 2008; BLAKELY; GOODERHAM; PAPP, 2016).

Orquestrar quando e como o sistema imunológico inato deve responder a microrganismos comensais ou patogênicos, é uma função crítica do epitélio (KUO et al., 2013). As células epiteliais na interface entre a pele e o ambiente interagem diretamente com o meio externo e são a primeira frente do sistema imunológico inato (BRAFF; GALLO, 2006).

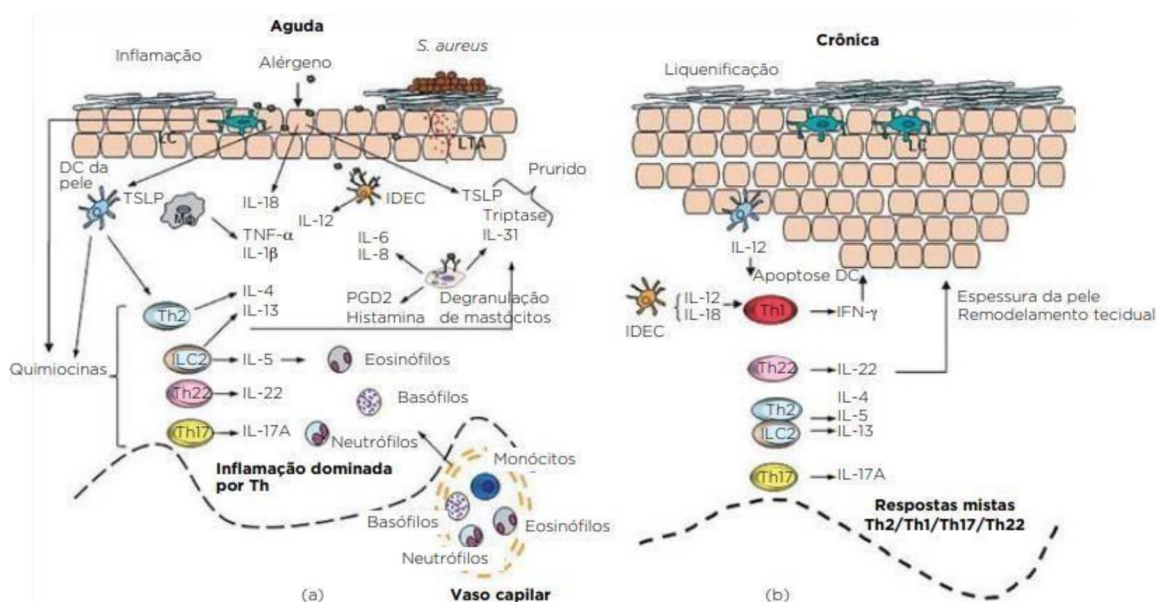
Pelo menos quatro elementos epidérmicos estão envolvidos na resposta imune em pacientes com DA. O primeiro destes elementos é a barreira física, que consiste no estrato córneo (camada córnea), e as proteínas *tight junctions* (TJ), que se encontram na região apical dos queratinócitos, ligadas às proteínas do citoesqueleto. O segundo elemento é a barreira química consistindo em uma ampla variedade de proteínas antimicrobianas, incluindo os AMPs e a filagrina (KUO et al., 2013; YOSHIDA et al., 2013). O terceiro elemento é o microbioma cutâneo, que desempenha um papel fundamental no início e ou prevenção da inflamação da pele e respostas imunes, além de proteger o hospedeiro de patógenos como *Staphylococcus aureus* (KONG; SEGREE, 2012; KUO et al., 2013). O microbioma cutâneo inibe colonização com agentes patogênicos, tais como *Staphylococcus aureus*, e é um componente crucial para a função da barreira epidérmica. Além disso, comunicação entre os comensais e a barreira imunitária é reconhecido porque os microrganismos podem modular tanto respostas imunitárias inatas como adaptativas (PALLER, 2019). Finalmente, o quarto elemento que é a barreira imunológica, seja com a imunidade inata ou com a imunidade adaptativa (KUO et al., 2013).

A DA é conhecida como uma doença modelo de resposta bifásica Th1/Th2. Nos períodos de exacerbações, existe um predomínio de infiltrado de linfócitos de perfil Th2 com aumento de citocinas interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-13 (IL-13) e interleucina-31 (IL-31). Na fase crônica a resposta Th1 é dominante, com aumento de interleucina-12 (IL-12) e interferon γ (IFN- γ). As células T reguladoras, Th22, Th17 e Th9 são exemplos de subtipos de células T efetoras que também têm sido investigadas e já demonstraram desempenhar um papel chave na imunopatogenia da DA (AURIEMMA et al., 2013). A produção de

citocinas por queratinócitos, particularmente a TSLP e IL-33, também contribuem para a patogênese da doença (EYERICH; NOVAK, 2013; CZARNOWICKI; KRUEGER; GUTTMAN-YASSKY, 2014). DA aguda é predominantemente conduzida pelo Th2, com uma mudança para um milieu Th1-dominante na fase crônica. Esta tem sido a hipótese prevalente ao longo das últimas 3 décadas (HIJNEN, 2020). Células ILC2 estão expandidas na pele lesada da DA com produção aumentada de IL-33 em resposta à quebra da barreira epitelial como observado em indivíduos com mutações FLG (STEFANOVIC; FLOHR; IRVINE, 2020).

Alterações do transcriptoma em pares de pele normal, não lesionada, com lesões agudas e com lesões crônicas em pacientes com DA, revelaram que 74% dos genes desregulados nas lesões agudas permanecem nas lesões crônicas, mas somente 34% dos genes desregulados nas lesões crônicas já estão alterados na fase aguda. Na DA crônica as respostas Th2, Th1, Th17 e IL-36 e os mecanismos de reparação da barreira cutânea estão muito aumentadas. Já foram encontrados subgrupos de T Helper aumentados em peles de DA não lesionais, confirmando observações anteriores que a pele não lesionada em doentes com DA já é diferente de pele normal e há um aumento contínuo da inflamação desde a não-lesional a lesional aguda e crônica, alterações cutâneas que são contínuas e não somente mudança de DA aguda para DA crônica (TSOI et al., 2020), conforme a FIGURA 3.

FIGURA 3- RESUMO DOS MECANISMOS PATOGENICOS DA DERMATITE ATÓPICA AGUDA E CRÔNICA



NOTA: DC = Células dendríticas; IDEC = Células dendríticas epidérmicas inflamatórias; ILC = Células linfoides inatas

FONTE: Traduzido de PENG; NOVAC (2015).

Apesar desta “sinfonia” de mediadores inflamatórios, células e substâncias envolvidas na imunopatogenia da DA, o diagnóstico permanece clínico, pois não há biomarcador confiável que tenha demonstrado sensibilidade ou especificidade suficiente para distinguir esta dermatose de outras afecções cutâneas. O recurso laboratorial mais utilizado seria a dosagem sérica de IgE total e ou alérgeno-específica, mas está ausente em cerca de 20% dos pacientes afetados (KABASHIMA, 2013). Níveis séricos elevados de IgE fazem parte dos critérios pioneiros bem reconhecidos, "Hanifin & Rajka" que foram desenvolvidos empiricamente através de experiência clínica e consenso de especialistas (HANIFIN; RAJKA, 1980; ANDERSEN; THYSSEN; MAIBACH, 2016). Estes níveis séricos elevados de IgE são critérios menores e isoladamente não são úteis para o diagnóstico da DA, apesar de existirem várias publicações que corroboram a correlação positiva entre IgE sérica e gravidade da DA (ORFALI et al., 2013).

2.1.6 Complicações da dermatite atópica

A DA está frequentemente associada à infecção bacteriana secundária da pele por *S. aureus* (DAVID; CAMBRIDGE, 1986). Em indivíduos com DA disfunção da barreira epidérmica (PATERNOSTER et al., 2018), defeitos nas respostas imunes inatas (SKABYTSCA et al., 2016) e imunidade do tipo 2 e inflamação podem facilitar o crescimento de microrganismos comensais ou oportunistas, incluindo *S. aureus* (KONG; SEGRE, 2012). Esta bactéria é capaz de exacerbar ou contribuir para a persistência da inflamação da pele na DA através da secreção de toxinas com propriedades superantigênicas, resultando em uma ativação policlonal de células T. Ademais, pacientes com DA podem desenvolver anticorpos IgE específicos contra as toxinas presentes em sua pele com basófilos liberando histamina, sugerindo que os superantígenos podem induzir a desgranulação de mastócitos após penetrar a barreira epidérmica e contribuir para o prurido e eventos inflamatórios agudos e participando também na inflamação crônica da pele com DA (BOGUNIEWICZ; LEUNG, 2010). Sendo assim, o *S. aureus* pode desempenhar um papel na

sensibilização de alérgenos e, possivelmente, medeia as crises da doença, além disto, a colonização por *S. aureus* também pode evoluir para infecções (impetiginização) de lesões cutâneas pré-existentes, que apresentam clinicamente como bolhas e crosta melicérica. Impetiginização geralmente é tratada com antissépticos ou antibióticos tópicos, mas antibióticos sistêmicos podem ser necessários em casos graves (PARK et al., 2013).

A colonização por *S. aureus* modula a resposta imunológica inata e adaptativa por ter proteínas com ação de protease a exemplo de outros alérgenos (Der p 1). Esta ação aumenta a regulação de IL-33 e estimula as células linfoides inatas contribuindo para o processo inflamatório tipo2. IgE específica para enterotoxina do *S. aureus* está associada a polissensibilização e é funcionalmente independente do estado atópico(KRYSKO et al., 2019).

Em pacientes com DA, as defesas cutâneas antivirais parecem também estar com defeito, pois os pacientes às vezes desenvolvem infecções virais, especialmente pelo vírus do herpes simples. Entre as infecções virais mais discutidas na DA temos o eczema herpético ou erupção variceliforme de Kaposi que se destaca pela sua gravidade (BECK et al., 2009). O eczema herpético é tipicamente acompanhado por sinais sistêmicos, incluindo febre, cefaleia, linfonodomegalia e aumento mononuclear células no sangue periférico; pode até levar a meningite ou hepatite e ser fatal se diagnosticado tardiamente e ou deixado sem tratamento. Assim, o eczema herpético é considerado uma emergência dermatológica. Curiosamente, os pacientes com a síndrome dermo-respiratória atópica (DA com asma e rinite alérgicas concomitantes) têm a maior risco de desenvolver essa complicação viral (HINZ et al., 2011).

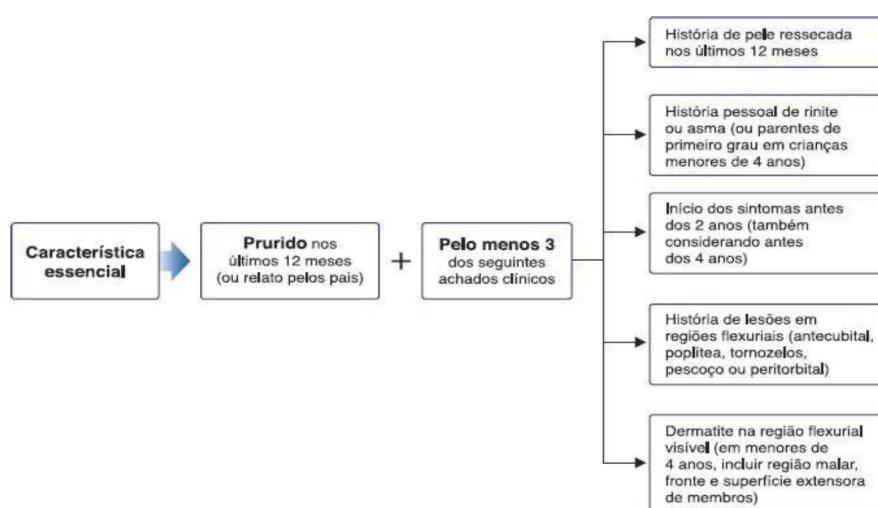
Tanto a pele com lesão aparente, quanto a pele sem lesão aparente de DA, está suscetível à infecção pelo vírus do molusco contagioso; geralmente é uma infecção sem acometimento sistêmico, que afeta até 11,5% de crianças com DA, embora a força desta associação seja menos clara do que no eczema herpético (OLSEN et al., 2014).

2.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da DA está relacionado aos sinais clínicos. O prurido e as lesões eczematosas, com morfologia e distribuição típicas, em pacientes, muitas

vezes, com história de atopia são elementos chave para o diagnóstico (IMOTO, 2016), conforme FIGURA 4.

FIGURA 4- FLUXOGRAMA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA DERMATITE ATÓPICA



FONTE: Adaptado de ANTUNES et al (2017).

Um dos conjuntos de critérios diagnósticos mais antigos, que foram criados em 1980, e mais reconhecidos são os critério de *Hanifin & Rajka*, que são apresentados no QUADRO 1 e utilizados até hoje para embasar o diagnóstico da DA.

QUADRO 1- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DERMATITE ATÓPICA

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Prurido	Xerose
Distribuição e morfologia e típica das lesões	Ictiose
Dermatite crônica e recidivante	Hiperlinearidade palmar
História familiar ou pessoal de atopia	Queratose pilar
	Reatividade imediata a teste cutâneos
	IgE sérica elevada
	Início em idade precoce
	Tendência a infecções cutâneas (Especialmente <i>S. aureus</i> e herpes simples)
	Catarata subcapsular anterior
	Escurecimento orbital
	Palidez facial/eritema facial

Pitiríase alba
Prega anterior do pescoço
Imunidade mediada por células diminuída
Tendência a dermatite de mãos ou pés não específica
Eczema no mamilo
Quelíte
Conjuntivite recorrente
Prega infraorbitária de Dennie-Morgan
Queratocone
Prurido enquanto dorme
Intolerância a lã e solventes lipídicos
Acentuação perifolicular
Intolerância alimentar
Curso influenciado por fatores ambientais/ emocionais
Dermografismo branco/ branqueamento tardio

FONTE: Adaptado de HANIFIN & RAJKA (1980).

2.1.7.1 Critérios de gravidade

A avaliação do alcance e da gravidade da DA é essencial, bem como, a mensuração do impacto na qualidade de vida, para que se proponha o regime de tratamento ideal (SCHNEIDER et al., 2013).

Durante os últimos anos esforços vêm sendo empregados para desenvolver ferramentas para avaliar a gravidade do eczema atópico. As escalas de gravidade da doença mais comumente usadas em ensaios clínicos, são o índice SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*), EASI (*Eczema Score and Severity Index*), IGA (*Investigator Global Assessment*) e o SASSAD (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*).

A literatura disponível sugere que o índice SCORAD, o escore EASI e a escala de gravidade POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) foram adequadamente testados e validados e, portanto, seu uso pode ser considerado na prática clínica e não somente em ensaios clínicos (SCHMITT; LANGAN; WILLIAMS, 2007).

O EASI é uma ferramenta eficaz, simples e de fácil compreensão para a avaliação da DA que utiliza um método objetivo para estimar a extensão e a gravidade da doença. Os componentes individuais do EASI, comprometimento da

região do corpo e gravidade, podem ser isolados e avaliados de forma independente ou combinada para proporcionar uma análise mais completa do paciente (HANIFIN et al., 2001; CHARMAN; VENN; WILLIAMS, 2004).

O IGA é uma ferramenta fácil e rápida para avaliar a gravidade da doença (FUTAMURA et al., 2016). Já o POEM é uma ferramenta simples, válida, reprodutível e de fácil interpretação para a avaliação da DA e o controle de aspectos da doença que são importantes para os pacientes. Foi projetado especificamente para medir a gravidade do ponto de vista do paciente e utiliza sete perguntas sobre sintomas e sua frequência. A medida capta a natureza instável e crônica da DA e fornece uma avaliação mais completa dos sintomas dos pacientes que a obtida pela aferição isolada do prurido ou do distúrbio do sono, os dois sintomas da doença medidos com maior frequência (CHARMAN; VENN; WILLIAMS, 2004; REHAL; ARMSTRONG, 2011).

O SCORAD foi criado e validado pela *European Task Force on Atopic Dermatitis* com o objetivo de proporcionar uma ferramenta para o registro de dados de forma precisa e sistemática para avaliações de rotina e estudos clínicos. O SCORAD incorpora estimativas objetivas de extensão e gravidade do médico e avaliação subjetiva do paciente de prurido e perda de sono (ETFAD, 1993; CHARMAN; VENN; WILLIAMS, 2004).

2.1.7.2 Avaliação laboratorial

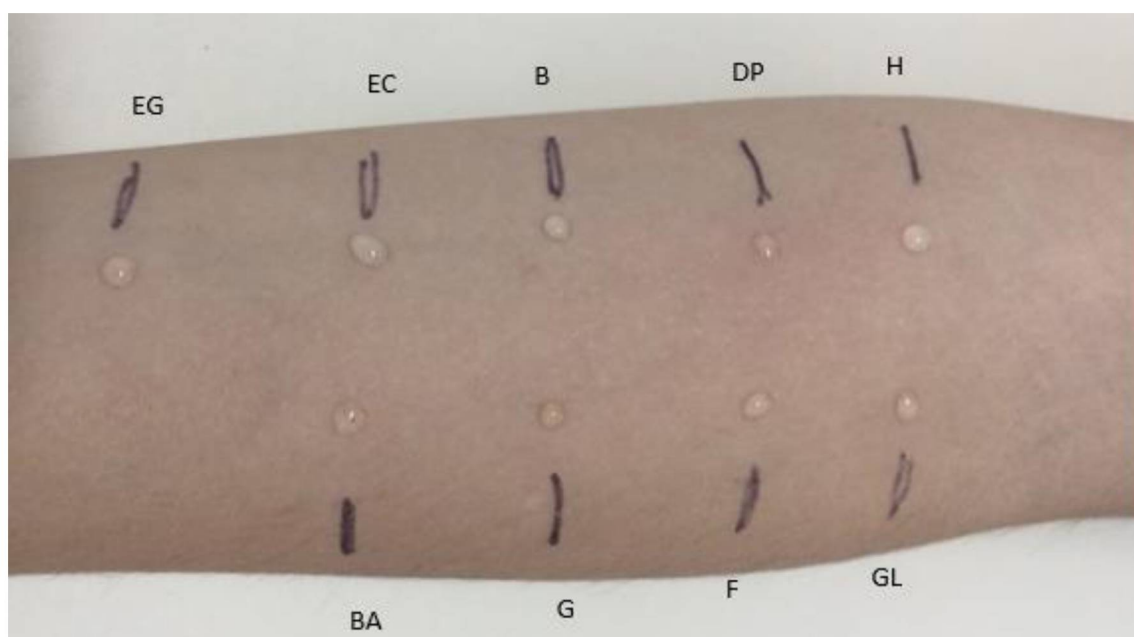
Para pacientes com DA presumida, não há biomarcadores específicos que possam ser recomendados para o diagnóstico e ou avaliação da gravidade da doença. A monitorização dos níveis de IgE não é recomendada para a avaliação de rotina da gravidade da doença (EICHENFIELD et al., 2014a). Entretanto, testes cutâneos alérgicos e pesquisa de IgE específica positivos e condizentes com história clínica de relação causa e efeito podem certamente auxiliar na elaboração do plano de tratamento e direcionamento do paciente para evitar o contato com alérgenos e fatores desencadeantes (ANTUNES et al., 2017).

Condições associadas à DA, como rinite / rinoconjuntivite, asma, alergia alimentar, distúrbios do sono, depressão e outras condições neuropsiquiátricas devem ser avaliadas; e é recomendado que os médicos as discutam com o paciente como parte do plano de manejo e tratamento quando apropriado. Uma abordagem

integrada e multidisciplinar para o cuidado pode ser valiosa e é sugerida para pacientes com DA que apresentam associações comuns (EICHENFIELD et al., 2014a).

Na pesquisa laboratorial podem ser avaliadas a contagem de eosinófilos no sangue periférico e níveis séricos de IgE total, mas ambas têm valor limitado para o diagnóstico. O teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) pela técnica de puntura (*prick test*) é um método simples, acessível e é geralmente utilizado como teste de primeira linha na detecção de IgE específica com aeroalérgenos e alérgenos alimentares. Contudo, TCLI positivo para determinado alimento indica apenas sensibilização, precisando ser confirmado por teste de provocação oral (SAMPSON; ALBERGO, 1984; ANTUNES et al., 2017). Podemos citar entre os aeroalérgenos mais relevantes os ácaros *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, (SOUZA; ROSÁRIO, 2012) *Blomia tropicalis*. Sobre os alérgenos alimentares valem destaque a clara do ovo, o leite de vaca, o amendoim e a soja (ANTUNES et al., 2017), conforme FIGURA 5.

FIGURA 5- TCLI: APLICAÇÃO DOS EXTRATOS ALERGÊNICOS



FONTE: IMOTO (2016).

NOTA: H= histamina (controle positivo); GL= glicerina (controle negativo); DP= *Dermatophagoides pteronyssinus*; B= *Blomia tropicalis*; EG= gato; EC= epitélio de cão; F= fungo; G= gramínea; BA= barata.

A sensibilização a aeroalérgenos é comum em pacientes com DA (LACK et al., 2003). O teste de contato para atopia (APT – *atopy patch test*) ajuda na identificação de alérgenos causadores de lesões eczematosas em pacientes com DA, proporcionando a detecção de sensibilização relevante na ausência de IgE específica (KERSCHENLOHR et al., 2004). Para o diagnóstico de alergia alimentar em crianças com DA, o teste de provocação oral com alimentos duplo cego controlado por placebo é o padrão ouro, e está indicado quando há suspeita de que os sintomas da DA estejam relacionados à ingestão de determinado grupo de alimentos (SOLÉ et al., 2008; BIRD; LACK; PERRY, 2015).

2.2 TRATAMENTO TÓPICO DA DERMATITE ATÓPICA

O tratamento da DA baseia-se na restauração da barreira cutânea, controle do prurido e redução da inflamação. Vale ressaltar que apesar de sua natureza crônica e recidivante, a maioria dos pacientes com DA pode alcançar melhora clínica e controle da doença com intervenções não farmacológicas (como uso emoliente), terapias tópicas convencionais (incluindo corticosteroides e inibidores de calcineurina) e modificações ambientais e ocupacionais, quando necessário (SIDBURY et al., 2014a).

Para um ótimo gerenciamento da dermatose, os pacientes e ou os seus cuidadores devem ser educados sobre a natureza crônica da doença, a necessidade de aderência contínua às práticas de cuidados com a pele, e o uso adequado e aplicação de terapias tópicas. Os maus resultados do tratamento estão frequentemente relacionados com a má aderência, especialmente com as terapias tópicas, resultantes de medos irracionais sobre efeitos adversos e informações insuficientes (WEIDINGER; NOVAK, 2016).

2.2.1 Hidratação

Nos últimos anos, houve um avanço considerável no entendimento da função da barreira cutânea e das interações entre as substâncias aplicadas topicamente e a bioquímica epidérmica, é fato que os hidratantes afetam a arquitetura do estrato córneo e a homeostase da barreira cutânea. A hidratação e a restauração da barreira cutânea do estrato córneo são propriedades importantes de

qualquer produto para cuidados com a pele. Os emolientes e os cremes hidratantes constituem as preparações mais amplamente usadas para aliviar a xerose cutânea e melhorar a função da barreira cutânea (LODÉN, 2016).

A hidratação constitui o pilar do tratamento para pacientes com DA, deve ser ampla e fazer parte da rotina de cuidados diários do paciente, os hidratantes devem ser aplicados preferencialmente logo após o banho. Hidratantes são compostos por agentes emolientes (mantêm a hidratação, a maciez e a flexibilidade cutânea), agentes oclusivos (criam uma barreira física que contribui para manter a umidade, diminuem a evaporação de água) e umectantes (atraem e mantêm moléculas de água), são amplamente utilizados e produzem benefícios que vão além da melhora da função da barreira cutânea, inclui a redução de sinais e sintomas e a redução da necessidade de corticosteroides tópicos (CORK et al., 2003; DRAELOS, 2013).

Os hidratantes podem ser produzidos na forma de loção, creme ou pomada (CORREA; NEBUS, 2012), conforme o QUADRO 2.

QUADRO 2- CARACTERÍSTICAS DOS EXCIPIENTES DOS HIDRATANTES

	CARACTERÍSTICA	VANTAGEM	DESVANTAGEM
CREME	Emulsão bifásica (óleo em água ou água em óleo)	Textura agradável	Necessidade de emulsificante
LOÇÃO	Menor viscosidade	Maior tolerância	Maior evaporação
POMADA	Monofásica hidrofílica ou hidrofóbica	Menor irritabilidade	Textura gordurosa

FONTE: Adaptado de LODÉN (2005), CORREA; NEBUS (2012), EICHENFIELD et al (2014b).

A escolha de um hidratante ideal é altamente dependente da preferência individual do paciente, textura (creme, loção ou pomada), sua composição e ao custo. O hidratante ideal deve ser seguro, efetivo, livre de fragrância, conservantes e substâncias sensibilizantes que possam atuar como irritantes (EICHENFIELD et al., 2014b).

O uso direto de emolientes na pele inflamada é muitas vezes mal tolerado, causando sensação de ardência, mesmo com hidratantes formulados especificamente para pacientes com DA. Nestes casos é melhor primeiramente tratar a crise com os corticosteroides tópicos nas áreas de lesão e, na sequência, reintroduzir dos emolientes. A hidratação da pele é geralmente mantida com o uso duas vezes ao dia dos hidratantes. O custo de hidratantes de alta qualidade com

frequência restringe seu uso, e as quantidades requeridas são geralmente altas para prover uma hidratação adequada do corpo inteiro (WOLLENBERG et al., 2018a).

Pesquisas sobre o microbioma cutâneo mostraram que uma microflora cutânea residente é um dos requisitos para uma pele saudável (BRANCO; GUIMARÃES, 2015). Assim, novos emolientes, também denominados emolientes “*plus*”, vêm sendo disponibilizados no mercado. Tais formulações contém ativos que permitem o crescimento de bactérias comensais, a fim de recuperar a diversidade do microbioma cutâneo, apoiando os efeitos benéficos e o papel protetor da microflora, ampliando as defesas da pele (KONG; SEGRE, 2012; WOLLENBERG et al., 2018a).

A terapia “wet wrap”, ou de “compressas úmidas”, pode ser adotada utilizando apenas o hidratante ou com este associado à medicação tópica (corticosteroide ou imunomodulador) nas lesões para restaurar a barreira cutânea de forma mais eficaz em pacientes com DA moderada ou grave para diminuir a severidade da doença durante as crises. Deve-se aplicar o hidratante de forma abundante logo após o banho com a pele ainda levemente úmida, vestir uma roupa de algodão justa umedecida em água morna por baixo e uma roupa seca por cima, permanecendo assim no período noturno ou durante algumas horas, e por no máximo 12 horas (DEVILLERS; ORANJE, 2012; PALLER; MANCINI; HURWITZ, 2016).

2.2.2 Corticosteroides tópicos

Os corticosteroides tópicos correspondem ao tratamento anti-inflamatório de primeira linha em adultos e crianças com DA. Eles atuam em uma variedade de células imunes, incluindo linfócitos T, monócitos, macrófagos, e células dendríticas, interferindo com o processamento de antígenos e suprimindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. São introduzidos tipicamente no regime do tratamento para resgatar o paciente das crises quando o hidratante sozinho não é capaz de manter a DA controlada e ocorrem exacerbações com lesões eczematosas (EICHENFIELD et al., 2014b).

Para crises agudas, o uso de corticosteroides tópicos é recomendado todos os dias até que as lesões inflamatórias sejam significativamente melhoradas e menos espessas, por até várias semanas de cada vez. Depois de obter o controle de um surto, o objetivo é prolongar o período até o próximo surto. Anteriormente, o

uso dos corticosteroides tópicos era interrompido assim que se obtinha melhora dos sinais e sintomas da doença, passando para o uso de hidratantes e reintroduzindo os corticosteroides tópicos apenas com recaídas subsequentes. No entanto, nos últimos anos, uma abordagem mais proativa de manutenção tem sido defendida para aqueles pacientes que experimentam surtos frequentes e repetidos nos mesmos locais do corpo (HANIFIN; GUPTA; RAJAGOPALAN, 2002; SCHMITT et al., 2011).

A terapia proativa implica na aplicação programada de um corticosteroide tópico uma ou duas vezes por semana nesses locais específicos, um método que reduziu as taxas de recidivas e aumentou o tempo para a primeira crise em relação ao uso de hidratantes sozinho (EICHENFIELD et al., 2014b). Ou seja, mostrou-se eficiente em espaçar as crises e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DA, é um método seguro por até 20 semanas de utilização, não houve relato de risco aumentado de infecções ou aumento da incidência de efeitos adversos relacionados aos corticosteroides tópicos (SCHAKEL; DOBEL; BOSSELMAN, 2014).

Corticosteroides tópicos são classificados em classes de acordo com a sua potência, a partir de muito baixa ou menor potência até potência muito alta, com base num ensaio de vasoconstrição (quanto maior a potência, maior a vasoconstrição); a medição da vasoconstrição é considerada o indicativo padrão de potência anti-inflamatória em ensaios clínicos. As tabelas de potência escalonam os corticosteroides em diferentes níveis conforme o autor, a AAD adota uma tabela de potência que tem sete níveis, assim como, o ministério da saúde brasileiro; na Europa a tabela de potência adotada tem quatro níveis, são eles, muito potentes, potentes, moderadamente potentes e menos potentes (PENNA et al., 2002; WEIDINGER; BAURECHT; SCHMITT, 2017), conforme o QUADRO 3.

QUADRO 3- POTÊNCIA DOS CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

(continua)

<p>CLASSIFICAÇÃO DA POTÊNCIA DE ALGUNS CORTICOSTERÓIDES COMUMENTE UTILIZADOS EM DERMATOLOGIA</p> <p>Grupo I - Super potentes</p> <p>- Propionato de clobetasol 0,05% (creme e pomada)</p> <p>Grupo II - Potente</p> <p>- Dipropionato de betametasona 0,05% (pomada)</p>
--

- Valerato de betametasona 0,1% (pomada)
- Halcinonida 0,1% (pomada)
- Valerato de Diflucortolona (creme e pomada)
- Grupo III - Potente**
- Dipropionato de betametasona 0,05% (creme)
- Valerato de betametasona 0,1% (creme)
- Halcinonida 0,1% (creme)
- Acetonido de triamcinolona (pomada)
- Grupo IV - Potência Média**
- Furoato de mometasona 0,1% (pomada)
- Acetonido de fluocinolona (pomada)
- Prednicarbato (pomada)
- Acetonido de triamcinolona (creme)
- Desonida (pomada)
- Aceponato de metilprednisolona (creme)
- Grupo V - Potência Média**
- Furoato de mometasona 0,1% (creme)
- Acetonido de fluocinolona (creme)
- Prednicarbato (creme)
- Desonida (creme)
- Aceponato de metilprednisolona (creme)
- Grupo VI - Potência Leve**
- Fluorandrenolide (creme ou pomada)
- Hidrocortisona (pomada)
- Pivalato de flumetasona (creme ou pomada)
- Grupo VII - Leve**
- Hidrocortisona(creme)
- Dexametasona
- Prednisolona
- Metil prednisolona

(conclusão)

FONTE: Adaptado de PENNA et al (2002).

A escolha da potência é baseada na atividade da doença, na idade do paciente e localização anatômica. Corticosteroides tópicos de baixa potência são indicados para doenças leves, lactentes, área de flexuras e lesões cutâneas faciais (WEIDINGER; BAURECHT; SCHMITT, 2017). No geral, a recomendação é utilizar os corticosteroides de maior potência por curtos períodos, para alcançar o mais breve possível o controle adequado dos sinais e sintomas, e compostos de menor

potência por períodos mais longos, pelo perfil de segurança mais abrangente (SIEGFRIED et al., 2016). A escolha do veículo deve ser adaptada para o estágio clínico, condição da pele, localização da doença e da preferência do paciente ou cuidador, logo, a diversidade de formulações galênicas disponíveis conduz a aderência ideal ao tratamento proposto (KUNGUROV; KOKHAN; KENIKSFEST, 2001). A preferência do paciente pelo veículo, juntamente com o custo e a disponibilidade, geralmente determina a seleção do corticosteroide tópico ideal para cada caso (EICHENFIELD et al., 2014b).

Os principais sintomas da DA, como o prurido e as lesões eczematosas, podem ser gerenciados com o uso dos corticosteroides tópicos. A maneira mais construtiva de evitar efeitos colaterais relacionados é usá-los adequadamente, logo no início dos sintomas, até atingir o controle das lesões e do prurido (WOLLENBERG et al., 2016). A maioria dos estudos sobre a eficácia dos corticosteroides tópicos no tratamento da DA envolve a aplicação duas vezes ao dia. Esta é a prática clínica mais comum e a frequência geralmente recomendada. No entanto, há evidências que sugerem que a aplicação diária de alguns corticosteroides potentes pode ser tão eficaz quanto à aplicação duas vezes ao dia (WILLIAMS, 2007). Algumas formulações mais novas, como o aceponato de metilprednisolona, é aplicada uma vez ao dia (BIEBER et al., 2007). O uso contínuo dos hidratantes combinados com a intervenção anti-inflamatória precoce é também muito importante para estabilizar a doença e prevenir novas crises (EICHENFIELD et al., 2003).

O uso efetivo de terapias tópicas é um desafio para pacientes e para cuidadores de crianças com doenças de pele, como a DA, e certamente o sucesso do tratamento depende fortemente da aplicação regular e adequada destas terapias. Diferentemente das terapias orais na forma de um comprimido ou cápsula, a dose de agentes tópicos pode variar com base na quantidade aplicada à pele, o tamanho da superfície afetada e na frequência de aplicação. Não existe um padrão universal para a quantidade de produto que deve ser aplicada, principalmente para crianças, embora os métodos sugeridos incluam o uso da ponta do dedo de um adulto, ou aproximadamente 0,5g, para uma superfície equivalente a duas palmas da mão de um adulto. Esta medida consiste no sistema de unidade de ponta de dedo (FTU) que é um guia prático para pais e médicos para medir a quantidade de produto tópico para cobrir eficazmente uma área (LONG; MILLS; FINLAY, 1998; SIEGFRIED et al.,

2016). Este sistema ajuda a eliminar as suposições de dosagem terapêutica tópica, em um esforço para aperfeiçoar a adesão ao tratamento e os resultados clínicos, especialmente em crianças e lactentes (GARCÍA; EBERT, 2012).

Os riscos associados ao uso dos corticosteroides tópicos parecem ser baixos desde que aplicados de forma apropriada, com uma escolha racional da potência, e uso intermitente (CALLEN et al., 2007). Os efeitos adversos mais comuns dos corticosteroides são locais, raramente a absorção de corticosteroides na circulação sistêmica pode dar origem a efeitos sistêmicos (LAGOS; MAIBACH, 1998).

Particularmente os agentes de potência alta e muito alta, podem ser absorvidos em um grau suficiente para causar efeitos colaterais sistêmicos. O risco de supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é baixo, mas aumenta com o uso contínuo prolongado (ELLISON et al., 2000).

As crianças tem uma superfície corporal maior quando comparada ao peso, em relação a um adulto. Porém, durante crises agudas significativas, o uso de corticosteroides tópicos de média ou alta potência para tratamentos de curta duração pode ser apropriado para obter controle rápido dos sintomas, mesmo em crianças (THOMAS et al., 2002; HEBERT, 2008).

A atrofia cutânea, evidenciada pelo afinamento da pele e pela presença de telangiectasias e estrias é o evento adverso mais conhecido associado ao uso de corticosteroides tópicos (HENGGE et al., 2006). O uso a longo prazo aumenta o risco de efeitos adversos como atrofia cutânea, telangiectasias, estrias, púrpura, hipertricose focal, hipopigmentação, erupção pustular e dermatite perioral. Estes riscos são maiores na pele fina, como nas crianças e idosos, em flexuras e na face. Ocorrem principalmente com corticoides mais potentes, com o uso contínuo e prolongado ou mediante oclusão. Pálpebras são regiões que exigem máxima cautela por causa da absorção local, porque é uma pele extremamente delgada (CALLEN et al., 2007; PARISER, 2009).

Embora o uso criterioso de corticosteroides seja certamente recomendado, o subtratamento como resultado da fobia de esteroides também é importante. Uma pesquisa com 200 pacientes dermatológicos com DA descobriu que 72,5% estavam preocupados com o uso de corticosteroides tópicos neles mesmos ou com a pele de seus filhos, com 24% admitindo o não cumprimento da terapia como resultado desses problemas. Assim, para alcançar uma boa resposta é importante abordar tais

medos e crenças incorretas, visto que, certamente os benefícios superam os riscos desta terapia (CHARMAN; MORRIS; WILLIAMS, 2000).

2.2.3 Imunomoduladores tópicos (inibidores da calcineurina)

Os inibidores tópicos de calcineurina (ITC), também denominados imunomoduladores tópicos ou inibidores de calcineurina, correspondem à segunda classe de terapia anti-inflamatória. Eles são produzidos naturalmente pela bactéria *Streptomyces* e inibem a ativação de células T dependente da calcineurina, bloqueando a produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios da DA (BREUER; WERFEL; KAPP, 2005).

Dois inibidores tópicos de calcineurina, pomada de tacrolimo e creme de pimecrolimo, estão disponíveis para o tratamento da DA. A eficácia de ambas as formulações foi demonstrada em ensaios clínicos em curto prazo (RUZICKA et al., 1997; VAN LEENT, 1998) e a longo prazo (REITAMO et al., 2000; MEURER et al., 2002). Além disso, terapia proativa de pomada de tacrolimo demonstrou ser segura e eficaz por até um ano na redução do número de exacerbações e melhora da qualidade de vida em adultos e crianças (THACI et al., 2008; WOLLENBERG et al., 2018a).

No Brasil, o pimecrolimo creme pode ser indicado a partir dos três meses de idade na concentração de 1%. O tacrolimo pomada está indicado a partir dos dois anos de idade, na concentração de 0,03% (uso pediátrico e face em adultos), e 0,1% (uso em maiores de 16 anos, corpo), ambos na posologia de duas vezes ao dia, e está indicada proteção solar. O pimecrolimo é indicado para o tratamento de lesões leves e ou moderadas, já o tacrolimo também pode ser usado em lesões graves. Ambos são primeira escolha em lesões de pálpebras (CARVALHO et al., 2017).

Nos Estados Unidos, os inibidores de calcineurina são aprovados como terapia de segunda linha para o tratamento crônico de curta duração e não contínuo da DA em indivíduos não imunodeficientes que não responderam adequadamente a outros tratamentos de prescrição tópica para DA, ou quando esses tratamentos não são aconselháveis. Os inibidores de calcineurina têm o benefício de não acarretar risco para atrofia cutânea, com pouco efeito negativo sobre a síntese de colágeno e a espessura da pele. Portanto, podem ser usados como agentes poupadores de corticosteroides (QUEILLE-ROUSSEL, 2001; KAPP et al., 2002). Os inibidores

tópicos de calcineurina têm utilidade particular em locais de pele sensível, como as dobras da pele e a face, onde há um perfil de risco adverso maior com corticosteroides tópicos (ZUBERBIER; BRAUTIGAM, 2008).

Dados de segurança de ambos os inibidores tópicos da calcineurina (ITC) foram relatados em muitos ensaios clínicos e registros, demonstrando a segurança desses medicamentos. O efeito colateral mais frequentemente observado é um calor transitório, formigamento ou sensação de queimação no local de aplicação durante os primeiros dias de aplicação (CHEN; YAN; WANG, 2010). Tais sensações geralmente se iniciam cerca de cinco minutos após cada aplicação do medicamento e podem durar até uma hora, mas a intensidade e a duração geralmente desaparecem em poucos dias (BORNHÖVD; BURGDORF; WOLLENBERG, 2002).

Alguns pacientes experimentam um agravamento transitório das condições da pele. Estes efeitos colaterais são mais comuns com a pomada de tacrolimo do que com o creme de pimecrolimo e quando são aplicados na pele agudamente inflamada. Em alguns pacientes, eles são graves o suficiente para induzir a interrupção imediata do tratamento. Iniciar o tratamento com corticosteroides tópicos deve ser considerado em pacientes com surto agudo para minimizar tais reações locais (WOLLENBERG; EHMANN, 2012).

O tacrolimo e o pimecrolimo parecem ter um potencial antiinflamatório semelhante ou ligeiramente menor do que o dos corticosteroides de média potência (FRANKEL; QURESHI, 2012). São recomendados e eficazes para o tratamento agudo e crônico, bem como para a manutenção, tanto em adultos quanto em crianças com DA, e são particularmente úteis em situações clínicas selecionadas. Tais situações, em que os ITC podem ser preferíveis aos esteroides tópicos, vão além das áreas sensíveis (por exemplo, face, anogenital, dobras cutâneas), e incluem ocasiões em que há incidência de recalcitrância aos esteroides, atrofia induzida e/ou uso tópico ininterrupto a longo prazo de corticosteroides (EICHENFIELD et al.; 2014b).

Análises interinas de estudos de vigilância de dez anos em andamento para investigar o risco de neoplasias com o uso dos ITC não encontraram evidências de aumento nas taxas de malignidade em relação ao esperado na população pediátrica geral (TENNIS; GELFAND; ROTHMAN, 2011).

De modo geral, os inidores tópicos de calcineurina demonstraram um bom perfil de segurança, não há evidências que sugiram a necessidade de monitorização

sanguínea de rotina dos níveis de tacrolimo ou pimecrolimo em pacientes com DA. Ambos mostraram consistentemente uma absorção sistêmica baixa a insignificante após aplicação tópica, sem nenhuma sequela notável (VAN LEENT et al., 2002).

2.3 TRATAMENTO COM FOTOTERAPIA E MEDICAMENTOS SISTÊMICOS DA DERMATITE ATÓPICA

A fototerapia é recomendada como tratamento para DA aguda e crônica em crianças e adultos, após falha das medidas mencionadas acima. Os agentes imunomoduladores sistêmicos são indicados e recomendados para o subgrupo de pacientes adultos e pediátricos nos quais os regimes tópicos otimizados que utilizam emolientes, terapias anti-inflamatórias tópicas, métodos adjuvantes e ou fototerapia não controlam adequadamente os sinais e sintomas da doença. A fototerapia e os agentes imunomoduladores sistêmicos também podem ser usados em pacientes cujos estados médicos, físicos e ou psicológicos são muito afetados por sua doença de pele, o que pode incluir impacto negativo no trabalho, no desempenho escolar ou nas relações interpessoais (SIDBURY et al., 2014a). O progresso do paciente deve ser monitorado regularmente para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da terapia (KAPUR; WATSON; CARR, 2018).

Medicamentos imunomoduladores sistêmicos representam uma opção de tratamento para o manejo de doenças inflamatórias crônicas e ou graves, quando as lesões são extensas, com muito prurido e afetam fortemente a qualidade de vida. Na escolha terapêutica para o gerenciamento da DA, deve-se avaliar o risco-benefício com atenção, principalmente por se tratar de uma dermatose crônica e recidivante que exige tratamento por períodos longos (CESTARI; PIRES, 2005).

2.3.1 Fototerapia

A luz solar natural pode ser benéfica para alguns pacientes com DA, entretanto também podem induzir transpiração e sensação de prurido. A fototerapia pode ser uma opção terapêutica secundária para pacientes com DA para melhorar as lesões eczematosas, prurido e, por consequência, alterações do sono e podem ser obtidos períodos de remissão prolongados. Em geral, o UVA-1 (340 a 400 nm) é usado para lesões graves agudas, e o UVB de banda estreita (311 nm) é usado para

o eczema atópico crônico (KRUTMANN, 2000), entretanto, nas crianças é preferível a utilização do UVB tanto na fase aguda quanto crônica, por sua maior segurança nessa faixa etária (SIDBURY et al., 2014a).

As células epidérmicas de Langherans e eosinófilos podem ser alvos da fototerapia com UVA. A UVB exerce efeitos imunossupressores bloqueando a função dos linfócitos apresentadores de antígenos e alterando a produção de citocinas produzidas pelos queratinócitos (MAJOIE et al., 2009).

A fototerapia é um tratamento de segunda linha, após falha do tratamento de primeira linha (emolientes, esteroides tópicos e inibidores tópicos da calcineurina). A fototerapia pode ser usada como terapia de manutenção em pacientes com doença crônica. O tratamento fototerápico de todas as formas deve ser orientado e supervisionado por um médico com conhecimento de técnicas de fototerapia. A modalidade de luz escolhida deve ser guiada por fatores como disponibilidade, custo, tipo de pele do paciente, histórico de câncer de pele, uso de medicamentos fotossensibilizantes pelo paciente. A dosagem e a programação da luz devem basear-se na dose mínima de eritema (DME) e ou tipo de pele de Fitzpatrick. Fototerapia domiciliar sob a orientação de um médico pode ser considerada para pacientes que não podem receber fototerapia em um consultório. A fototerapia precisa ser cuidadosamente considerada para malignidades cutâneas, bem como eritema, dor na pele, prurido e pigmentação (SIDBURY et al., 2014a).

Fototerapia pode ser utilizada em monoterapia ou em combinação com emolientes e corticosteroides tópicos. Apesar de que todas as evidências atuais indiquem para a segurança dos imunomoduladores em relação ao câncer de pele (LUGER et al., 2015) recomenda-se não os utilizar concomitantemente à fototerapia. No geral a fototerapia é uma boa opção terapêutica, capaz de melhorar as lesões, diminuir a colonização bacteriana e reduzir a necessidade de anti-inflamatórios tópicos, sem eventos adversos sérios. Quando ocorrem, eventos adversos, os principais consistem em eritema ou bolhas mediante doses elevadas; há falta de evidências na literatura sobre o risco incerto de câncer da pele mediante o tratamento de longo prazo (RODENBECK; SILVERBERG; SILVERBERG, 2016).

2.3.2 Imunoterapia alérgeno específica

Há controvérsias sobre uso de imunoterapia alérgeno específica como intervenção terapêutica para pacientes com DA e sensibilização a aeroalérgenos. Pacientes selecionados e altamente sensibilizados podem se beneficiar. Ainda assim, atualmente, não é recomendado como uma opção de tratamento geral para pacientes com DA. Não há contraindicação para a realização em pacientes com doenças alérgicas respiratórias (rinoconjuntivite alérgica, asma brônquica alérgica leve) e DA concomitante. A imunoterapia pode ser considerada para pacientes selecionados com sensibilização a pólen de ácaros, bétulas ou gramíneas, que têm DA grave e uma história de exacerbação clínica após exposição ao alérgeno causador ou um resultado positivo de teste de atopia correspondente (WOLLENBERG et al., 2018b).

2.3.3 Corticosteroides sistêmicos

Os corticosteroides são produtos naturais da glândula supra-renal, usados para regular o sistema imunológico e a resposta ao estresse em humanos. Embora os corticosteroides sistêmicos sejam usados por alguns profissionais para tratar a DA porque melhoram rapidamente os sintomas clínicos, é preciso cautela para garantir que sua administração seja limitada no tempo e criteriosa. Aumento da repercussão e aumento da gravidade da doença é um fenômeno comumente observado após a descontinuação dos esteroides sistêmicos. Assim, enquanto temporariamente efetivos, os corticoides sistêmicos (orais ou parenterais) devem ser geralmente evitados em adultos e crianças com DA, porque os possíveis efeitos adversos a curto e longo prazo superam amplamente os benefícios. Os esteroides sistêmicos podem ser considerados para uso em curto prazo em casos individuais, enquanto outros regimes sistêmicos ou de fototerapia estão sendo iniciados e ou otimizados (SIDBURY et al., 2014a).

Os efeitos colaterais de curto e longo prazo dos corticosteroides sistêmicos estão bem documentados. Estes efeitos adversos incluem: hipertensão, intolerância à glicose, gastrite, ganho de peso, diminuição da densidade óssea, supressão adrenal e labilidade emocional. Crianças e adolescentes que recebem esteroides sistêmicos podem apresentar diminuição do crescimento linear durante a medicação (DALEY-YATES; RICHARDS, 2004).

2.3.4 Anti-histamínicos orais

A histamina é uma proteína secretada por mastócitos e basófilos como componente da resposta do sistema imune à apresentação de antígenos estranhos. A principal função da histamina é estimular os vasos sanguíneos e nervos locais, produzindo vasodilatação e prurido. O sintoma mais importante da DA é o prurido que atinge sobremaneira a vida do paciente e de seus cuidadores e compromete ainda mais a barreira cutânea (SHER et al., 2012).

O alívio rápido do prurido conduz à ruptura do ciclo vicioso do prurido, ciclo prurido-escoriação e, portanto, à prevenção das complicações físicas e psicológicas negativas associadas e sequelas (GARCÍA PONTE; EBERT, 2012). Anti-histamínicos sistêmicos direcionados ao receptor de histamina 1 (H1R) são frequentemente usados para reduzir a coceira em crises agudas de DA, entretanto, não há evidências suficientes para recomendar o uso geral de anti-histamínicos como parte do tratamento da DA, visto que, não foram capazes de provar sua eficácia na redução do prurido na DA (WOLLENBERG et al., 2020).

O uso intermitente em curto prazo de anti-histamínicos orais de primeira geração, reconhecidos pelos seus efeitos sedativos, é aceito no contexto de perda de sono secundária ao prurido, em um esforço desesperado para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (SIDBURY et al., 2014a). Porém, recentemente foi evidenciado que o uso de anti-histamínicos, particularmente os de primeira geração, pode afetar a qualidade do sono (WOLLENBERG et al., 2020), seu uso foi associado a taxas aumentadas de sintomas de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), em crianças com DA e história pessoal de uso de anti-histamínicos (SCHMITT et al., 2018); sendo assim, o seu uso prolongado não é recomendado (WOLLENBERG et al., 2020).

2.3.5 Azatioprina

A azatioprina é um análogo da purina, bloqueia a síntese de RNA e DNA inibe a proliferação de células T e B, possui efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos (ROEKEVISCH et al., 2014). Sua eficácia está evidenciada na redução dos sintomas cutâneos, redução do prurido e perda do sono e diminuição da colonização por estafilococos. Tem sido usado em adultos e crianças com DA

grave e, dentre os efeitos colaterais documentados, tem-se: distúrbios gastrointestinais, disfunção hepática e leucopenia por mielossupressão (SIMON; BIEBER, 2014).

2.3.6 Ciclosporina

A ciclosporina é a única substância aprovada para o tratamento sistêmico da DA em adultos em muitos países (AKDIS, 2006). Está recomendada como tratamento de primeira linha e de curto prazo para DA moderada a grave, em que o tratamento convencional não obteve resposta clínica satisfatória, ou seja, formas graves e refratárias em adultos e crianças (ROEKEVISCH et al., 2014). A ciclosporina é um macrolídeo imunossupressor potente, sua indicação na DA se deve ao bom efeito na inibição da secreção de citocinas de linfócitos T e degranulação de mastócitos (CESTARI; PIRES, 2005).

A melhora dos sinais e sintomas da DA, especialmente o prurido, costuma ser rápida. A dose é baixa, 3 a 5 mg/Kg/dia, com redução lenta e gradativa, visto que, a possibilidade de recorrência e ou rebote após a retirada do fármaco é elevada; sendo assim, a suspensão gradativa e a substituição por outros métodos terapêuticos, de preferência tópicos precisa ser adotada (AMOR; RYAN; MENTER, 2010).

A duração da terapêutica com ciclosporina é guiada pela sua eficácia e tolerabilidade, terapias a curto ou longo prazo podem ser úteis na DA, entretanto, o tratamento não deve exceder dois anos em regime contínuo. Os efeitos adversos da ciclosporina são monitoráveis e sua principal vantagem é a ausência de mielotoxicidade. O monitoramento cuidadoso, para os potenciais efeitos colaterais graves, deve ser realizado, especialmente do estado renal, já que a nefro toxicidade é dose dependente. Tais efeitos colaterais comuns da ciclosporina, por exemplo, nefro toxicidade e hipertensão, argumentam contra um tratamento a longo prazo (WOLLENBERG et al., 2018b).

2.3.7 Interferon gama

O interferon gama (IFN- γ) age reduzindo os níveis de IgE e regula negativamente as células Th2. Há relatos de que o tratamento com IFN- γ pode levar

a melhorias clínicas. Nesses estudos existem correlações significativas entre a gravidade clínica reduzida e a diminuição da contagem total de eosinófilos. No entanto, alguns efeitos colaterais de curto prazo semelhantes aos sintomas semelhantes aos da gripe, como febre e cefaleia, podem ocorrer no estágio inicial do tratamento. Mais estudos sobre os efeitos colaterais a longo prazo da terapia são necessários (HANIFIN et al., 1993; SCHNEIDER et al., 1998).

Apesar da sua eficácia clínica atualmente o INF- γ é pouco indicado, visto que outras terapias oferecem maior resposta terapêutica com menor incidência de efeitos colaterais e custo (CARVALHO et al., 2017).

2.3.8 Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um antagonista do folato (ácido fólico), que inibe a síntese de citocinas inflamatórias e a quimiotaxia celular e atua como antimetabólito. É frequentemente utilizado em pacientes adultos com DA, resistentes ao tratamento, bem como em pacientes com psoríase (LYAKHOVITSKY et al., 2010).

É largamente utilizado no tratamento da psoríase e hoje em dia vem sendo considerado uma boa opção também no manejo da DA. Estudos atuais avaliando o MTX em crianças e adolescentes com DA grave indicam um bom perfil de segurança, além de eficácia clínica comparável a ciclosporina (EL KHALAWANY et al., 2013; DEO et al., 2014). O perfil de efeitos colaterais para crianças em uso de MTX comumente inclui queixas gastrointestinais, como estomatite, náusea e vômito, mas os mesmos riscos potenciais existem em crianças e adultos. A maioria dos efeitos adversos do MTX é reversível após a redução da dose, modificação da via de administração ou alteração do esquema de dosagem. Tal como acontece com pacientes adultos, a menor dose eficaz para alcançar os resultados desejados deve ser dada (SIDBURY et al., 2014a).

Os dados que abordam especificamente a segurança do uso de MTX em pacientes com DA são limitados. O perfil de efeitos colaterais do metotrexato é bem conhecido e acredita-se ser semelhante em pacientes com DA, assim como, com outros que tomam a medicação para outras indicações cutâneas. Náuseas e outros sintomas gastrointestinais são comuns, e podem impedir a administração oral, a elevação das enzimas hepáticas também é relatada, todavia, conseguem ser revertidos com a interrupção do tratamento. Efeitos adversos graves, incluindo

supressão da medula óssea e fibrose pulmonar, podem ocorrer. A literatura sugere que a supressão da medula óssea é frequentemente reversível com a redução ou descontinuação da dose de MTX (WEATHERHEAD et al., 2007; LYAKHOVITSKY et al., 2010; DEO et al., 2014). No geral podemos dizer que o MTX parece seguro, bem tolerado e eficaz para o controle da DA grave. Pode ser administrado por via oral ou intramuscular, sempre acompanhado de suplementação de ácido fólico. Estudos adicionais são necessários para determinar a faixa de dose ideal e magnitude da resposta (SIDBURY et al., 2014a).

2.3.9 Micofenolato mofetil

O micofenolato mofetil (MMF) é um inibidor da biossíntese de purinas, com atividade imunossupressora, este bloqueio da via de biossíntese de purinas das células ocorre através da inibição da inosina monofosfato desidrogenase. O MMF afeta seletivamente as células B e as células T, já que outras células possuem mecanismos purificadores da purina que compensam esse bloqueio, o que confere a este medicamento um mecanismo de ação exclusivo para o tratamento de distúrbios inflamatórios; uma vez ingerido, sofre hidrólise de éster em sua forma ativa, o ácido micofenólico (SIDBURY et al., 2014a).

O MMF é utilizado em adultos na DA resistente a outros tratamentos. Os pacientes em tratamento com este agente precisam ser monitorados quanto à retinite por herpes e à supressão da medula óssea relacionada à dose (BERTH-JONES et al., 2002). Apesar da sua eficácia clínica é pouco indicado e permanece como opção terapêutica de terceira linha, visto que, necessita de estudos de eficácia em larga escala (HELLER et al., 2007; DEO et al., 2014).

2.3.10 Dupilumabe

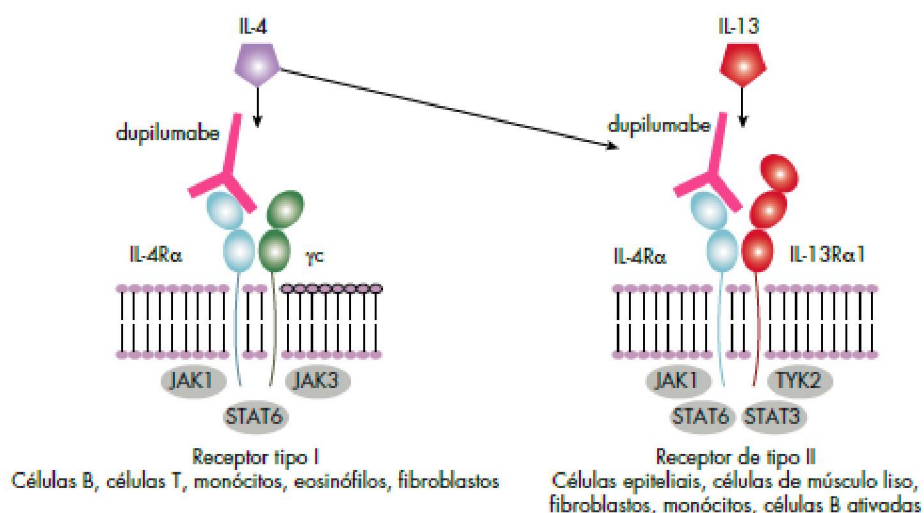
O dupilumabe foi o primeiro agente imunobiológico aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com DA moderada à grave não controlada com terapias tópicas convencionais ou no caso que tais terapias não são aconselháveis (SANOFI, 2018); também está aprovado na União Europeia (BECK et al., 2014; SIMPSON et al., 2018) e ANVISA (BULA DUPIXENT

®, 2020). Atualmente aprovado para tratar DA com eficácia e segurança, em pacientes a partir de 6 anos de idade (PALLER et al., 2020).

Estudos realizados recentemente observaram na DA um aumento da sinalização das interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13), com aumento de citocinas e quimiocinas da via do linfócito T *helper* tipo 2 (Th2), do recrutamento de células inflamatórias e da sensibilidade a alérgenos, de um lado, e redução da função da barreira cutânea, dos níveis de AMPs, dos níveis de lipídeos epidérmicos e da diferenciação dos queratinócitos, de outro (BRANDT; SIVAPRASAD, 2011; NODA et al., 2015).

O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano dirigido contra o receptor alfa da interleucina 4 (IL-4R α), inibe a sinalização tanto de IL-4 como de IL-13, citocinas que são os principais desencadeantes da inflamação de tipo 2/Th2 (KRAFT; WORM, 2017), conforme a FIGURA 6.

FIGURA 6- O DUPILUMABE INIBE A SINALIZAÇÃO DE IL-4 E IL-13 MEDIADA POR IL-4 ALFA



FONTE: Adaptado de SILVERBERG et al., (2018a).

NOTA: IL = Interleucina; JAK = Janus quinase; STAT = Transdutores de sinal e ativadores de transcrição; TYK = Tirosina quinase.

Um grande número de ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo indica que o dupilumab é eficaz no tratamento na DA, confirmando sua eficácia em monoterapia na remissão de sinais e sintomas, incluindo o prurido, e melhora geral da qualidade de vida com resposta mantida por pelo menos um ano

de tratamento contínuo na maioria dos pacientes. Os pacientes com DA tratados com dupilumabe não mostraram efeitos colaterais sistêmicos em estudos clínicos, mas mostrou maior incidência de conjuntivite. Tais episódios de conjuntivite foram em geral leves ou moderados e remitiram com tratamento tópico. Dupilumabe deve ser combinado com emolientes diários e pode também ser combinado com agentes anti-inflamatórios tópicos, conforme necessário (WOLLENBERG et al., 2018b).

2.4 COMPARATIVO DOS CONSENSOS DE TRATAMENTO

Para verificar se as abordagens terapêuticas da DA adotadas pelos médicos alergistas, dermatologistas e pediatras seguem as diretrizes atuais preconizadas por algumas das principais sociedades médicas globais; realizou-se previamente uma análise comparativa destas diretrizes, com o intuito de identificar as semelhanças e diferenças entre as recomendações de conduta terapêutica de cada uma delas.

Elencou-se as diretrizes atualizadas das seguintes sociedades médicas: ASBAI e SBP; SBD; AAD; Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI); Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI); Conselho Conjunto de Alergia, Asma e Imunologia, e a EADV.

Analisamos e comparamos as seguintes diretrizes publicadas (QUADRO 4):

A Atualização de Parâmetros Práticos da Força-Tarefa Conjunta (*Joint Task Force - JTF*) de 2013, Dermatite atópica: uma atualização prática de parâmetros em 2012 (SCHNEIDER et al., 2013): representando a AAAAI; o ACAAI; e o Conselho Conjunto de Alergia, Asma e Imunologia .

As Diretrizes de cuidados para o tratamento da dermatite atópica, seções 1 a 4 (EICHENFIELD et al., 2014a, 2014b; SIDBURY et al., 2014a, 2014b): representando à AAD.

O “Guia prático de atualização em dermatite atópica: Parte I e II” (ANTUNES et al., 2017; CARVALHO et al., 2017): representando à ASBAI e a SBP.

O Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica (AOKI et al., 2019) da SBD.

As Diretrizes para tratamento de eczema atópico (dermatite atópica): Partes I e II (WOLLENBERG et al., 2018a, 2018b) da EADV.

QUADRO 4 – DIRETRIZES COMPARADAS

Ano de publicação	Países representados	Organização	Nome original da publicação
2013	EUA	Força-Tarefa Conjunta sobre Parâmetros de Prática (JTF), representando a AAAAI; o ACAAI; e o Conselho Conjunto de Alergia, Asma e Imunologia. ¹	Dermatite atópica: uma atualização prática de parâmetros em 2012 ²
2014	EUA	AAD ³	Diretrizes de cuidados para o tratamento da dermatite atópica: seções 1 a 4 ⁴
2017	Brasil	ASBAI e SBP	Guia prático de atualização em dermatite atópica: Parte I e II
2019	Brasil	SBD	Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica ⁵
2018	Alemanha, Espanha, Dinamarca, Itália, Holanda, Croácia, Suíça, Áustria, Hungria, Polônia e França	EADV ⁶	Diretrizes para tratamento de eczema atópico (dermatite atópica): Partes I e II ⁷

FONTE: O autor (2020)

As diretrizes de tratamento trazem uma visão muito ampla acerca do tratamento da dermatite atópica, logo, foi necessário delimitar a análise comparativa de acordo com os temas que se investigou através do questionário eletrônico (QUADRO 5).

¹ *Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012*
Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology.

² *Atopic Dermatitis: a practice parameter update 2012*

³ *American Academy of Dermatology (AAD)*

⁴ *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Sections I-IV*

⁵ *Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis*

⁶ *European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)*

⁷ *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis): Parts I and II*

QUADRO 5- TEMAS COMPARADOS ORIGINADOS DAS DIRETRIZES DE TRATAMENTO

<p>Tratamento tópico da dermatite atópica</p> <p>Hidratação</p> <p>Corticosteroides tópicos</p> <p>Imunomoduladores tópicos (Inibidores de calcineurina)</p> <p>Anti-histamínicos tópicos</p> <p>Tratamento com fototerapia e agentes sistêmicos da dermatite atópica</p> <p>Fototerapia</p> <p>Corticosteroides sistêmicos</p> <p>Anti-histamínicos orais</p> <p>Azatioprina</p> <p>Ciclosporina</p> <p>IFN-γ</p> <p>Metotrexato</p> <p>Micofenolato mofetil</p> <p>Dupilumabe</p> <p>Omalizumabe</p> <p>Fatores desencadeantes</p> <p>Aeroalérgenos</p> <p>Alérgenos alimentares</p>

FONTE: O autor (2020).

A análise comparativa entre as diretrizes foi realizada de forma detalhada englobando esferas como o tratamento tópico (QUADRO 6), fototerapia e tratamento sistêmico (QUADRO 7) da dermatite atópica, além dos fatores desencadeantes (QUADRO 8) desta dermatose.

QUADRO 6- COMPARATIVO ENTRE AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA: TRATAMENTO TÓPICO

Organização e data da publicação	Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI); o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI); e o Conselho Conjunto de Alergia, Asma e Imunologia (EUA) - 2013	Academia Americana de Dermatologia (EUA)- 2014	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria (Brasil)- 2017	Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia(Europa)- 2018	Sociedade Brasileira de Dermatologia (Brasil)- 2019
Hidratantes	Recomenda	Recomenda	Recomenda agentes hidratantes para o tratamento de doenças ativas, manutenção e prevenção de crises	Recomenda	Recomenda
Novos Emolientes/ Emolientes "plus"	Não discute especificamente o assunto	Não discute especificamente o assunto	Discute os benefícios	Discute os benefícios	Discute os benefícios
Terapia "Wet-Wrap"	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda
Corticoides tópicos nas crises (primeira linha)	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda
Tratamento proativo com corticoides tópicos	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda
Inibidores de calcineurina (segunda linha), especialmente para áreas sensíveis	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda
Tratamento proativo com inibidores de calcineurina	Recomenda	Recomenda	Não discute especificamente o assunto	Recomenda	Recomenda
Anti-histamínicos tópicos	Não recomenda	Não recomenda	Não discute especificamente o assunto	Não recomenda	Não discute especificamente o assunto

FONTE: Adaptado de (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014b; ANTUNES et al., 2017; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019)

QUADRO 7- COMPARATIVO ENTRE AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA: FOTOTERAPIA E TRATAMENTO SISTÊMICO

Organização e data da publicação	Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI); o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI); e o Conselho Conjunto de Alergia, Asma e Imunologia (EUA) - 2013	Academia Americana de Dermatologia (EUA)- 2014	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria (Brasil)- 2017	Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia(Europa)- 2018	Sociedade Brasileira de Dermatologia (Brasil)- 2019
Corticoides sistêmicos	Não recomenda o uso a longo prazo e em crianças (util só em cursos rápidos nas agudizações graves)	Deve ser geralmente evitado (reservado para exacerbações severas para curto prazo).	Não recomenda o uso a longo prazo (util só em cursos rápidos nas agudizações graves)	O tratamento a curto prazo (até 1 semana) pode ser uma opção para tratar crises em casos excepcionais Não recomenda o uso a longo prazo(relação risco-benefício desfavorável).	Não recomenda o uso a longo prazo (util em casos excepcionais devido ao efeito rebote)
Fototerapia	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda
Anti-histamínicos orais	Recomenda o uso de anti-histamínicos de primeira geração, para uso esporádico a curto prazo em pacientes com distúrbios do sono causados por prurido.	Recomenda o uso de anti-histamínicos de primeira geração, com base apenas em seu efeito sedativo.	Recomenda o uso intermitente no curto prazo pode ser benéfico em casos de perda de sono secundária à coceira, mas não deve ser substituído pelo manejo da DA por terapias tópicas.	Não recomenda. Podem ser tentados para o tratamento de prurido, se o tratamento padrão com CTs e emolientes não for suficiente.	Recomenda o uso de anti-histamínicos de primeira geração, com base apenas em seu efeito sedativo.
Azatioprina	Recomenda	Sim — para doença refratária	Recomenda como tratamento de segunda linha.	Sim — para doença refratária se a ciclosporina não for eficaz	Discute os benefícios mas cita que poucos dermatologistas têm experiência com a droga
Ciclosporina	Recomenda	Sim — para doença refratária	Recomenda como tratamento de primeira linha e de curto prazo para DA moderada a grave, em que a terapêutica convencional foi ineficaz.	Sim — para doenças refratárias em crianças e adultos. Recomenda-se um monitoramento renal detalhado.	Recomenda pela rápida melhora dos escores de gravidade, mas alerta sobre a igualmente rápida reativação da DA após a suspensão da droga.
Imunoglobulina	Não recomenda	Não recomenda	Não recomenda	Não recomenda	Não discute especificamente o assunto
Interferon Gama	Recomenda	Pode ser considerado como terapia alternativa	Não recomenda	Não recomendado	Não discute especificamente o assunto
Metotrexato	Recomenda	Sim — para doença refratária	Recomenda como opção terapêutica de terceira linha.	Sim — para doença refratária se a ciclosporina não for eficaz	Recomenda como o medicamento sistêmico inicial na DA moderada/grave refratária e é indicado para manutenção a longo prazo.
Micofenolato Mofetil	Recomenda	Pode ser considerado como terapia alternativa	Recomenda como opção terapêutica de terceira linha.	Sim — para doença refratária se a ciclosporina não for eficaz	Discute os benefícios mas cita que poucos dermatologistas têm experiência com a droga
Dupilumabe	Não discute especificamente o assunto	Não discute especificamente o assunto	Recomenda	Recomenda	Recomenda
Omalizumabe	Não recomenda	Não recomenda	Não recomenda	Não recomenda	Não discute especificamente o assunto

FONTE: Adaptado de (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014b; ANTUNES et al., 2017; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

QUADRO 8- COMPARATIVO ENTRE AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA: FATORES DESENCADEANTES

Organização e data da publicação	Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI); o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI); e o Conselho Conjunto de Alergia, Asma e Imunologia (EUA) - 2013	Academia Americana de Dermatologia (EUA)- 2014	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria (Brasil)- 2017	Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia(Europa)- 2018	Sociedade Brasileira de Dermatologia (Brasil)- 2019
Restrições dietéticas baseadas em testes cutâneos alérgicos/pesquisa de IgE específica condizentes com história clínica de relação causa e efeito	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda	Recomenda
Controle ambiental de aeroalérgenos	Recomenda	Não recomenda	Recomenda somente em pacientes altamente sensíveis com sintomas crônicos moderados a graves da doença	Não recomenda	Não recomenda

FONTE: Adaptado de (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014b; ANTUNES et al., 2017; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal observacional não controlado aleatório.

3.2 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A pesquisa sobre as abordagens terapêuticas da DA por médicos alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros foi realizada através da aplicação de um questionário eletrônico. O questionário, instrumento da pesquisa, foi elaborado e revisado pelos pesquisadores; composto por 34 perguntas divididas em 2 seções: 1) Dados sociodemográficos (P1-P7); 2) Tratamento da DA em pacientes adultos e pediátricos (P8-P34).

O questionário foi baseado nas diretrizes atualizadas da ASBAI e SBP; SBD; AAD; AAAAI; ACAAI; Conselho Conjunto de Alergia, Asma e Imunologia e a EADV e incluiu aspectos relacionados ao: a) tratamento tópico da DA (hidratação, corticoesteróides, imunomoduladores e anti-histamínicos), b) tratamento com fototerapia e agentes sistêmicos da DA (fototerapia, corticosteroides sistêmicos, anti-histamínicos orais, azatioprina, ciclosporina, IFN- γ , metotrexato, micofelonato mofetil, dupilumabe e omalizumabe) e c) fatores desencadeantes (aeroalérgenos, alérgenos alimentares).

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O projeto de pesquisa contou com a concordância de coparticipação das sociedades médicas: ASBAI, SBD e SBP (cartas em anexos). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, sob número 3.268.131 e seguiu a resolução 466/2012 (CNS) e complementares.

O questionário, instrumento da pesquisa, foi alocado, junto do Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), na plataforma eletrônica *SurveyMonkey*® (EUA,1999). A pesquisa foi divulgada através das sociedades

médicas coparticipantes supracitadas, aos seus associados por e-mail, contendo o link de acesso, entre abril de 2019 e fevereiro de 2020.

Todos os participantes assinaram o TCLE. O Cronograma de trabalho está apresentado no apêndice 1. O TCLE está apresentado no apêndice 2 e sua versão para envio on-line no apêndice 3. O questionário está apresentado no apêndice 4.

3.4 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

De acordo com a publicação intitulada “Demografia Médica no Brasil 2018”, da Universidade de São Paulo (USP) e do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP); e com subsídios da Associação Médica Brasileira (AMB) e da Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM); no Brasil, na ocasião do estudo, havia 1601 alergistas, 8.137 dermatologistas e 39.234 pediatras. (SCHEFFER et al., 2018).

3.5 POPULAÇÃO ALVO

Médicos alergistas, dermatologistas e pediatras voluntários respondentes ao questionário eletrônico instrumento da pesquisa.

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Ser médico especialista em uma ou mais das seguintes áreas: Alergia/Imunologia, Dermatologia e Pediatria. O presente estudo trata das especialidades médicas oficialmente reconhecidas e considera apenas duas possibilidades formais de obtenção do título de especialista no Brasil: O título de especialista [...] é aquele concedido pelas sociedades de especialidades, por meio da Associação Médica Brasileira - AMB, ou pelos programas de Residência Médica credenciados pela Comissão Nacional de Residência Médica – CNRM 11. (Decreto Federal nº 8.516, 10/09/2015. Art. 2º, parágrafo único).

3.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Participantes da pesquisa que não responderem o questionário instrumento da pesquisa na íntegra e ou não se identificarem como especialistas em uma ou mais das seguintes áreas: Alergia/Imunologia, Dermatologia e Pediatria. Aqueles que retirarem o consentimento ao estudo.

3.8 RISCOS DA PESQUISA

A pesquisa em questão, como toda pesquisa que envolve seres humanos, representa riscos. Porém tais riscos são mínimos, traduzidos por desconforto pelo tempo gasto para responder o questionário.

Os pesquisadores, ao elaborar e revisar o questionário, instrumento da coleta de dados, buscaram garantir o caráter objetivo das perguntas; para uma fácil compreensão e interpretação dos participantes da pesquisa. Além disto, a plataforma *SurveyMonkey*® (EUA, 1999), que serviu de ferramenta para o envio do questionário é de manejo simples; e estimou o tempo de resposta de aproximadamente 7 minutos.

Os pesquisadores se declararam responsáveis por manter a guarda e segurança das informações desta pesquisa e asseguraram a confidencialidade das respostas individuais dos participantes da pesquisa, considerando desde a coleta de dados, análise e estudo estatístico. Todas as providências foram tomadas para assegurar a proteção dos participantes da pesquisa e a salvaguarda das informações pessoais.

3.9 BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Os benefícios esperados com essa pesquisa, através da sua publicação, são gerar conhecimento para a comunidade científica, dar visibilidade às boas práticas desvendadas, no intuito de aperfeiçoar o tratamento dos pacientes que sofrem com a DA, contribuindo para o restabelecimento e manutenção de sua saúde, e por consequência melhorando a sua qualidade de vida, de seus familiares e cuidadores.

Além disto, será possível avaliar os "gaps", ou seja, as falhas do treinamento das diferentes especialidades a fim de propor programas de educação médica continuada ou outras formas de atualização, direcionadas a cada especialidade.

Sendo assim, os benefícios são de carácter direto e indireto, e podem impactar positivamente os participantes da pesquisa que serão os médicos especialistas alergistas, dermatologistas e pediatras que vão ter acesso a publicação dos resultados da pesquisa; a comunidade científica; a classe médica; e os pacientes com DA seus familiares e cuidadores.

3.10 CÁLCULO DE AMOSTRAGEM

Foi construído o plano amostral da pesquisa e definidas as possíveis técnicas estatísticas de análise de dados, no qual, pretendeu-se abranger a população alvo.

A amostragem considerada para esta pesquisa foi aleatória estratificada, considerando-se para tanto, alguns estratos definidos de acordo com a especialidade do profissional. Assim, para determinação do tamanho de amostra, foi especificada a margem de erro aceitável de até 3% para a estimação da proporção de sucessos da particular resposta de interesse, além do nível de confiança da pesquisa de 95%. A seleção dos participantes foi feita aleatoriamente dentro de cada categoria, respeitando as respectivas proporcionalidades, de acordo com a TABELA 1.

TABELA 1- DIMENSIONAMENTO AMOSTRAL (MARGEM DE ERRO 3%, NÍVEL DE CONFIANÇA 95%)

Categorias	Brasil	
	População	Amostra
Alergistas	1.601	34
Dermatologistas	8.137	174
Pediatras	39.234	837
Total	48.972	1.045

FONTE: O autor (2018).

Considerando uma margem de erro de 3% e nível de confiança de 95%, aplicou-se a fórmula de dimensionamento amostral para estimação da proporção populacional, com correção para populações finitas, já que o total de médicos especialistas relevantes ao estudo em questão (Alergistas, Dermatologistas e Pediatras) era de 48.972 no cenário brasileiro, o tamanho amostral ideal foi de 1045 no Brasil.

Os profissionais foram sorteados aleatoriamente. No entanto, para operacionalizar a coleta de dados, realizou-se a disponibilização do instrumento para o maior número possível de profissionais médicos que compõe a população alvo.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na etapa descritiva foram construídas tabelas de frequência com a apresentação por categoria de especialidade médica e total, bem como, gráficos foram gerados para melhor visualização da caracterização do perfil da amostra (*Microsoft® Excel® versão 2108*).

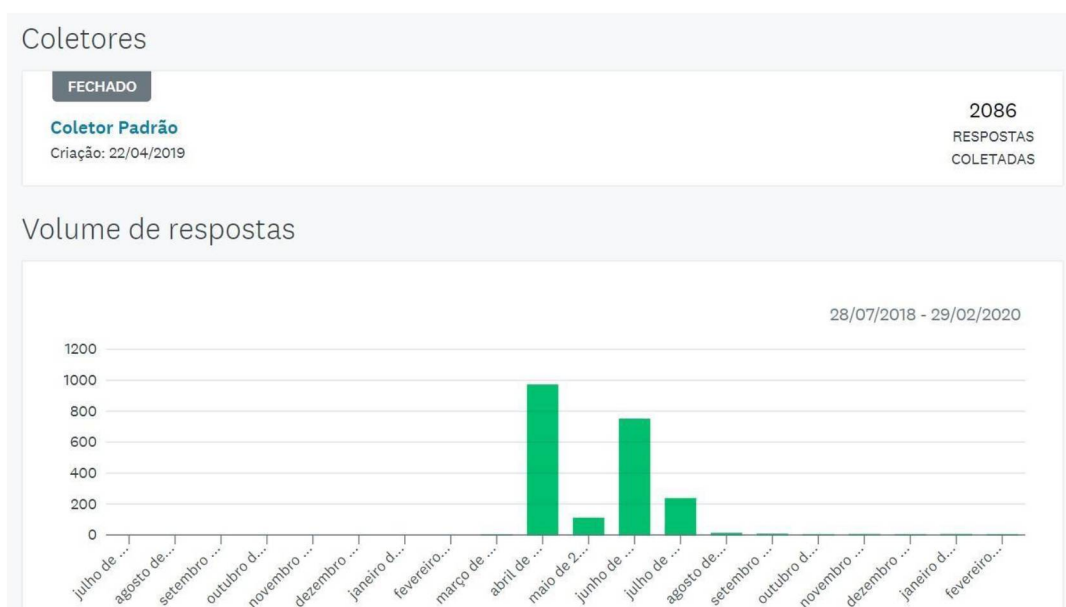
Para testar a hipótese, a diferença entre as frequências foi estudada por tabelas de contingência com aplicação do teste qui-quadrado de Pearson, considerando o nível de significância de 5% (*Statistica® 7,0 Statsoft*).

4 RESULTADOS

4.1 COLETA

A coleta foi operacionalizada por meio da plataforma SurveyMonkey® (EUA, 1999) no período de 22/04/2019 até 29/02/2020, conforme a FIGURA 7.

FIGURA 7- PERÍODO DE COLETA E VOLUME DE RESPOSTAS



FONTE: Plataforma SurveyMonkey® (2020).

O número total de respondentes foi de 2086, dentre estes, 1708 questionários foram respondidos na íntegra, logo, respeitando os critérios de exclusão da pesquisa, apenas estes 1708 respondentes estão sendo considerados (378 participantes não responderam ao questionário na sua totalidade).

4.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Para a análise de resultados e possíveis cruzamentos, baseados nas hipóteses de pesquisa, foram considerados os 1708 questionários respondidos na íntegra, respeitando os critérios de exclusão.

Dentre os 1708 respondentes considerados, 80 não se identificaram em nenhuma das três categorias de especialistas pré-definidas, apesar da pesquisa ter ocorrido pela listagem eletrônica das sociedades médicas ASBAI, SBD e SBP.

Sendo assim, se classificaram na categoria outra(s) especialidade(s); estes respondentes foram retirados da amostra, respeitando os critérios de exclusão. O processo de exclusão se deu de forma aleatória (*Microsoft® Excel®* versão 2108), para sortear os casos (com a função denominada “ALEATÓRIOENTRE”).

Entre estes 1708 médicos especialistas, era possível o participante da pesquisa possuir título de especialista ou registro no Conselho Regional de Medicina (CRM) em uma ou mais das especialidades pré-definidas (Alergia e Imunologia, Dermatologia e Pediatria), desta forma, poderia haver uma sobreposição de especialidades descrita em detalhes para apreciação (TABELA 2).

TABELA 2- DESCRIÇÃO DOS 1708 CASOS

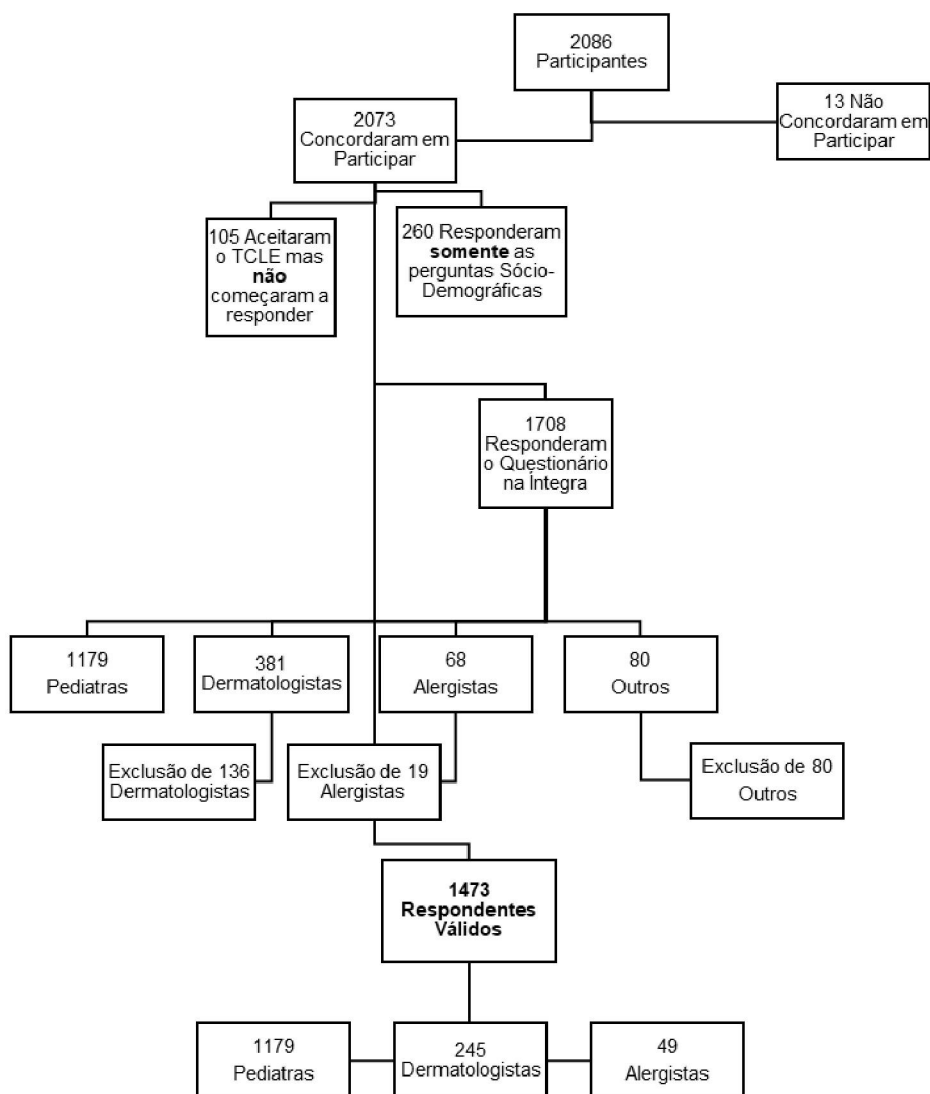
Descrição dos Casos	Número de Casos
Casos que se classificaram apenas como especialidade outra(s)	80
Pediatras	876
Pediatras que são também de outra(s) especialidades não relevantes à pesquisa	145
Pediatras que são também alergistas	141
Pediatras que são também alergistas e outra(s) especialidades não relevantes à pesquisa	3
Pediatras que são também Dermatologistas	14
Dermatologistas	353
Dermatologistas que são também de outra(s) especialidades não relevantes à pesquisa	28
Dermatologistas que são também alergistas	2
Dermatologistas que são também alergistas e outra(s) especialidades não relevantes à pesquisa	1
Alergistas	59
Alergistas que são também de outra(s) especialidades não relevantes à pesquisa	6
Soma dos Casos	1708

FONTE: O autor (2020).

Assim, as frequências em cada categoria foram alteradas pela realocação, somando 1179 pediatras, 381 dermatologistas e 68 alergistas, um total de 1628 casos. Para respeitar o plano amostral previamente definido, levando em conta as proporcionalidades da população, houve necessidade de exclusão de 19 casos de alergistas e 136 casos de dermatologistas, o processo de exclusão novamente se deu de forma aleatória (*Microsoft® Excel®* versão 2108) para sortear os casos (com

a função denominada ALEATÓRIOENTRE); resultando finalmente em uma amostra de 1473 casos, composta por 1179 pediatras, 245 dermatologistas e 49 alergistas, conforme a FIGURA 8.

FIGURA 8- FLUXOGRAMA DE PARTICIPANTES DA PESQUISA



FONTE: O autor (2020).

É válido observar que o n esperado inicialmente de 1045 no total, segundo a metodologia de amostragem considerada para esta pesquisa, foi superado. Sendo assim, foi recalculada a margem de erro aceitável de até 3% para 2,515% e o nível de confiança da pesquisa foi mantido em 95% (Tabela 3).

TABELA 3- DIMENSIONAMENTO AMOSTRAL (MARGEM DE ERRO 2,515%,
NÍVEL DE CONFIANÇA 95%)

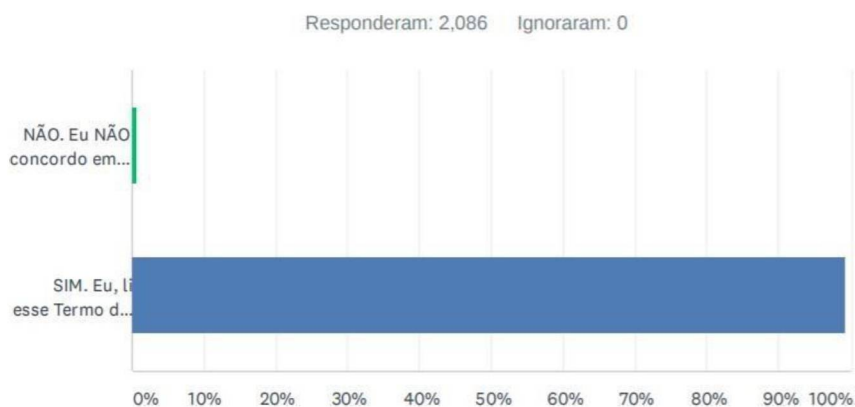
Categorias	Brasil	
	População	Amostra
Alergistas	1.601	49
Dermatologistas	8.137	245
Pediatras	39.234	1179
Total	48.972	1.473

FONTE: O autor (2020).

4.3 RESULTADOS DA PERGUNTA RELATIVA AO TCLE

Na plataforma *SurveyMonkey*® (EUA,1999), que serviu de ferramenta para o envio do questionário via on-line a primeira pergunta do questionário se referiu ao TCLE, onde os participantes da pesquisa tiveram a opção de mediante a leitura e compreensão do TCLE concordar voluntariamente em participar deste estudo ou não, conforme a FIGURA 9.

FIGURA 9- RESPOSTAS AO TCLE



FONTE: Plataforma *SurveyMonkey*® (2020).

Após concordar em participar do estudo o participante da pesquisa passava a ter a visão das perguntas que se referiam aos dados sociodemográficos e posteriormente ao tratamento da DA, conforme a FIGURA 10.

FIGURA 10- RESPOSTAS AO TCLE

OPÇÕES DE RESPOSTA	RESPOSTAS
NÃO. Eu NÃO concordo em participar deste estudo.	0.62% 13
SIM. Eu, li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.	99.38% 2,073
TOTAL	2,086

FONTE: Plataforma *SurveyMonkey*® (2020).

4.4 RESULTADOS DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Segue abaixo os dados referentes aos resultados dos dados sociodemográficos, desde a pergunta número 2 até a pergunta número 8 do questionário instrumento desta pesquisa.

4.4.1 Resultados da pergunta número 1

Pergunta número 1: Qual é o seu sexo? (TABELA 4)

TABELA 4 - RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 1

Sexo	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Feminino	933	213	32	1178
%	79.13%	86.94%	65.31%	79.97%
Masculino	246	32	17	295
%	20.87%	13.06%	34.69%	20.03%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Dentre os profissionais entrevistados, quase 80% eram do sexo feminino.

4.4.2 Resultados da pergunta número 2

Pergunta número 2: Qual é a sua idade? (TABELA 5)

TABELA 5 - RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 2

Idade	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
21 a 29 anos	71	25	2	98
%	6.02%	10.20%	4.08%	6.65%
30 a 39 anos	433	106	14	553
%	36.73%	43.27%	28.57%	37.54%
40 a 49 anos	254	55	11	320
%	21.54%	22.45%	22.45%	21.72%
50 a 59 anos	252	32	16	300
%	21.37%	13.06%	32.65%	20.37%
60 ou mais anos	169	27	6	202
%	14.33%	11.02%	12.24%	13.71%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 60% dos respondentes tinham entre 30 e 49 anos.

4.4.3 Resultados da pergunta número 3

Pergunta número 3: Em qual estado brasileiro você trabalha atualmente?
(TABELA 6)

TABELA 6 - RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 3

Estado	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Acre	6	0	0	6
%	0.51%	0.00%	0.00%	0.41%
Alagoas	18	3	0	21
%	1.53%	1.22%	0.00%	1.43%
Amapá	2	1	0	3
%	0.17%	0.41%	0.00%	0.20%
Amazonas	14	2	0	16
%	1.19%	0.82%	0.00%	1.09%
Bahia	44	6	2	52
%	3.73%	2.45%	4.08%	3.53%
Ceará	31	6	1	38
%	2.63%	2.45%	2.04%	2.58%
Distrito Federal	27	5	0	32
%	2.29%	2.04%	0.00%	2.17%
Espírito Santo	36	7	3	46
%	3.05%	2.86%	6.12%	3.12%

(continua)

Estado	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Goiás	28	6	0	34
%	2.37%	2.45%	0.00%	2.31%
Maranhão	8	1	1	10
%	0.68%	0.41%	2.04%	0.68%
Mato Grosso	13	3	0	16
%	1.10%	1.22%	0.00%	1.09%
Mato Grosso do Sul	22	2	0	24
%	1.87%	0.82%	0.00%	1.63%
Minas Gerais	151	25	6	182
%	12.81%	10.20%	12.24%	12.36%
Pará	23	3	0	26
%	1.95%	1.22%	0.00%	1.77%
Paraíba	15	3	1	19
%	1.27%	1.22%	2.04%	1.29%
Paraná	101	16	4	121
%	8.57%	6.53%	8.16%	8.21%
Pernambuco	27	5	2	34
%	2.29%	2.04%	4.08%	2.31%
Piauí	9	3	0	12
%	0.76%	1.22%	0.00%	0.81%
Rio de Janeiro	129	23	11	163
%	10.94%	9.39%	22.45%	11.07%
Rio Grande do Norte	17	5	0	22
%	1.44%	2.04%	0.00%	1.49%
Rio Grande do Sul	82	18	3	103
%	6.96%	7.35%	6.12%	6.99%
Rondônia	6	0	0	6
%	0.51%	0.00%	0.00%	0.41%
Roraima	2	0	0	2
%	0.17%	0.00%	0.00%	0.14%
Santa Catarina	53	9	3	65
%	4.50%	3.67%	6.12%	4.41%
São Paulo	292	92	10	394
%	24.77%	37.55%	20.41%	26.75%
Sergipe	15	1	2	18
%	1.27%	0.41%	4.08%	1.22%
Tocantins	8	0	0	8
%	0.68%	0.00%	0.00%	0.54%
Total	1179	245	49	1473

(conclusão)

FONTE: O autor (2020).

A pesquisa contou com participantes de todos os estados brasileiros e Distrito Federal.

4.4.4 Resultados da pergunta número 4

Pergunta número 4: Selecione a(s) alternativa(s) que correspondem a sua formação acadêmica? (TABELA 7)

TABELA 7- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 4

Formação acadêmica*	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Residência médica	882	138	25	1045
%	74.81%	56.33%	51.02%	70.94%
Especialização	282	86	22	390
%	23.92%	35.10%	44.90%	26.48%
Mestrado	170	48	11	229
%	14.42%	19.59%	22.45%	15.55%
Doutorado	69	15	12	96
%	5.85%	6.12%	24.49%	6.52%
Pós-doutorado	7	1	4	12
%	0.59%	0.41%	8.16%	0.81%
Outras	151	15	3	169
%	12.81%	6.12%	6.12%	11.47%
Total**	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

* resposta múltipla

** total de respondentes

Mais de 70% dos respondentes possuíam residência médica.

4.4.5 Resultados da pergunta número 5

Pergunta número 5: Você possui título de especialista ou registro no CRM em alguma destas especialidades? (Selecione uma ou mais alternativas)

Os resultados desta pergunta estão devidamente descritos no item 4.2 (análise dos resultados).

4.4.6 Resultados da pergunta número 6

Pergunta número 6: Há quanto tempo você atua como médico? (TABELA 8)

TABELA 8- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 6

Tempo	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Até 5 anos	106	24	2	132
%	8.99%	9.80%	4.08%	8.96%
5-9 anos	236	47	11	294
%	20.02%	19.18%	22.45%	19.96%
10-19 anos	296	86	7	389
%	25.11%	35.10%	14.29%	26.41%
20-29 anos	257	45	11	313
%	21.80%	18.37%	22.45%	21.25%
30 anos ou mais	284	43	18	345
%	24.09%	17.55%	36.73%	23.42%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 70% dos respondentes tinham mais de 10 anos de atuação.

4.4.7 Resultados da pergunta número 7

Pergunta número 7: Onde você trabalha? (Selecione uma ou mais alternativas) (TABELA 9).

TABELA 9- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 7

Local de trabalho*	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Consultório Particular	820	221	45	1086
%	69.55%	90.20%	91.84%	73.73%
Policlínica	99	40	3	142
%	8.40%	16.33%	6.12%	9.64%
Hospital Público	598	63	13	674
%	50.72%	25.71%	26.53%	45.76%
Hospital Privado	472	38	10	520
%	40.03%	15.51%	20.41%	35.30%
Unidade Básica de Saúde	273	22	4	299
%	23.16%	8.98%	8.16%	20.30%
Universidade	226	47	20	293
%	19.17%	19.18%	40.82%	19.89%
Outros	82	14	2	98
%	6.96%	5.71%	4.08%	6.65%
Total**	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

* resposta múltipla

** total de respondentes

Mais de 70% dos especialistas trabalhavam em consultório particular e 45% deles em hospitais públicos

4.4.8 Resumo dos resultados dos dados sociodemográficos

Entre os 1.473 questionários elegíveis 1.179 foram respondidos por Pediatras (80%), 245 por Dermatologistas (16,7%) e 49 (3,3%) por alergistas, com predomínio de profissionais do sexo feminino, com idade entre 30 e 60 anos, atuantes, especialmente no sudeste e sul do Brasil, principalmente em consultórios particulares (Tabela 10).

TABELA 10- DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE ACORDO COM AS DIFERENTES ESPECIALIDADES

(continua)

	Pediatras (n = 1.179)	Dermatologistas (n = 245)	Alergistas (n = 49)	Total (n = 1.473)	p
Sexo feminino	933 (79,1%)	213 (86,9%)	32 (65,3%)	1178 (80,0%)	0,03
Idade (anos)					
21 a 29	71 (6,0%)	25 (10,2%)	2 (4,1%)	98 (6,6%)	
30 a 39	433 (36,7%)	106 (43,3%)	14 (28,6%)	553 (37,5%)	
40 a 49	254 (21,5%)	55 (22,4%)	11 (22,4%)	320 (21,7%)	0,06*
50 a 59	252 (21,4%)	32 (13,1%)	16 (32,6%)	300 (20,4%)	
> 60	169 (14,3%)	27 (11,0%)	6 (12,2%)	202 (13,7%)	
Regiões do Brasil					
Norte	61 (51,2%)	6 (2,4%)	0 (0,0%)	67 (4,5%)	
Nordeste	184 (15,6%)	33 (13,5%)	9 (18,4%)	226 (15,3%)	
Centro-Oeste	90 (7,6%)	16 (6,5%)	0 (0,0%)	106 (7,2%)	0,17
Sudeste	608 (51,6%)	147 (60,0%)	30 (61,2%)	785 (53,3%)	
Sul	236 (20,0%)	43 (17,5%)	10 (20,4%)	289 (19,6%)	
Formação acadêmica					
Residência médica	882 (74,8%)	138 (56,3%)	25 (51,0%)	1.045 (70,9%)	
Especialização	282 (23,9%)	86 (35,1%)	22 (44,9%)	390 (26,5%)	
Mestrado	170 (14,4%)	48 (19,6%)	11 (22,4%)	229 (15,5%)	< 0,01
Doutorado	69 (5,8%)	15 (6,1%)	12 (24,5%)	96 (6,5%)	
Pós-doutorado	7 (0,6%)	1 (0,4%)	4 (8,2%)	12 (0,8%)	
Tempo formação (anos)					
até 5	106 (9,0%)	24 (9,8%)	2 (4,1%)	132 (9,0%)	
5 a 9	236 (20,0%)	47 (19,2%)	11 (22,4%)	294 (20,0%)	
10 a 19	296 (25,1%)	86 (35,1%)	7 (14,3%)	389 (26,4%)	0,07#
20 a 29	257 (21,8%)	45 (18,4%)	11 (22,4%)	313 (21,2%)	
> 30	284 (24,1%)	43 (17,5%)	18 (36,7%)	345 (23,4%)	
Local atuação					
Particular	820 (69,5%)	221 (90,2%)	45 (91,8%)	1.086 (73,7%)	

	Pediatras (n = 1.179)	Dermatologistas (n = 245)	Alergistas (n = 49)	Total (n = 1.473)	p
Policlínica	99 (8,4%)	40 (16,3%)	3 (6,1%)	142 (9,6%)	< 0,001
Hospital público	598 (50,7%)	63 (25,7%)	13 (26,5%)	674 (45,8%)	
Hospital privado	472 (40,0%)	38 (15,5%)	10 (20,4%)	520 (35,3%)	
UBS	273 (23,2%)	22 (9,0%)	4 (8,2%)	299 (20,3%)	
Universidade	226 (19,2%)	47 (19,2%)	20 (40,8%)	293 (19,9%)	
Outros	82 (7,0%)	14 (5,7%)	2 (4,1%)	98 (6,6%)	

Teste qui-quadrado de Pearson *comparação reunindo de 30 a 59 anos #comparação reunindo de 5 a 29 anos

(conclusão)

FONTE: O autor (2021).

4.5 RESULTADOS DAS PERGUNTAS SOBRE O TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

Segue abaixo os dados referentes aos resultados das perguntas sobre o tratamento da DA, pergunta número 8 até número 34 do questionário instrumento desta pesquisa.

4.5.1 Resultados da pergunta número 8

Pergunta número 8: Você acredita que a aplicação de hidratantes pode reduzir a gravidade da DA e o uso de medicamentos? (TABELA 11)

TABELA 11- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 8

Pergunta 8	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Sim	1167	244	49	1460
%	98.98%	99.59%	100.00%	99.12%
Não	12	1	0	13
%	1.02%	0.41%	0.00%	0.88%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 99% dos respondentes acreditavam que a aplicação de hidratantes pode reduzir a gravidade da DA e o uso de medicamentos.

4.5.2 Resultados da pergunta número 9

Pergunta número 9: Você prescreve o hidratante como parte integrante do tratamento da Dermatite Atópica? (TABELA 12)

TABELA 12- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 9

Pergunta 9	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	1083	239	49	1371
%	91.86%	97.55%	100.00%	93.08%
QUASE SEMPRE	67	3	0	70
%	5.68%	1.22%	0.00%	4.75%
ÀS VEZES	23	2	0	25
%	1.95%	0.82%	0.00%	1.70%
QUASE NUNCA	5	0	0	5
%	0.42%	0.00%	0.00%	0.34%
NUNCA	1	1	0	2
%	0.08%	0.41%	0.00%	0.14%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 93% dos respondentes prescreviam sempre o hidratante como parte integrante do tratamento da DA.

4.5.3 Resultados da pergunta número 10

Pergunta número 10: Você prefere os novos emolientes ou emolientes “*plus*”, que influenciam o microbioma cutâneo? (TABELA 13)

TABELA 13- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 10

Pergunta 10	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	672	186	35	893
%	57.00%	75.92%	71.43%	60.62%
NÃO	507	59	14	580
%	43.00%	24.08%	28.57%	39.38%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 60% dos respondentes preferiam os novos emolientes que influenciam o microbioma cutâneo.

4.5.4 Resultados da pergunta número 11

Pergunta número 11: Você prescreve o uso da terapia “wet-wrap”, compressas úmidas, com ou sem um corticosteroide tópico, para pacientes com DA moderada ou grave? (TABELA 14)

TABELA 14- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 11

Pergunta 11	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	117	10	11	138
%	9.92%	4.08%	22.45%	9.37%
QUASE SEMPRE	202	30	14	246
%	17.13%	12.24%	28.57%	16.70%
ÀS VEZES	286	67	22	375
%	24.26%	27.35%	44.90%	25.46%
QUASE NUNCA	216	64	2	282
%	18.32%	26.12%	4.08%	19.14%
NUNCA	358	74	0	432
%	30.36%	30.20%	0.00%	29.33%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 50% dos respondentes nunca ou quase nunca prescreviam o uso da terapia, enquanto 26% prescrevem sempre ou quase sempre.

4.5.5 Resultados da pergunta número 12

Pergunta número 12: Para pacientes com crises de repetição nos mesmos locais do corpo, você recomenda os corticoides tópicos para a prevenção de recidivas (tratamento proativo)? (TABELA 15)

TABELA 15- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 12

Pergunta 12	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	217	38	20	275
%	18.41%	15.51%	40.82%	18.67%
QUASE SEMPRE	294	62	12	368
%	24.94%	25.31%	24.49%	24.98%

(continua)

Pergunta 12	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
ÀS VEZES	292	61	7	360
%	24.77%	24.90%	14.29%	24.44%
QUASE NUNCA	189	48	9	246
%	16.03%	19.59%	18.37%	16.70%
NUNCA	187	36	1	224
%	15.86%	14.69%	2.04%	15.21%
Total	1179	245	49	1473

(conclusão)

FONTE: O autor (2020).

Quase 44% dos respondentes recomendam o uso de corticoides tópicos para a prevenção de recidivas (tratamento proativo) sempre ou quase sempre, se considerarmos também os especialistas que recomendam às vezes totalizamos mais de 68% dos médicos especialistas.

4.5.6 Resultados da pergunta número 13

Pergunta número 13: Você recomenda o uso proativo dos inibidores de calcineurina como tratamento de manutenção (2-3 vezes por semana)?

(TABELA 16)

TABELA 16- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 13

Pergunta 13	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	82	39	11	132
%	6.96%	15.92%	22.45%	8.96%
QUASE SEMPRE	186	89	18	293
%	15.78%	36.33%	36.73%	19.89%
ÀS VEZES	327	81	17	425
%	27.74%	33.06%	34.69%	28.85%
QUASE NUNCA	201	28	3	232
%	17.05%	11.43%	6.12%	15.75%
NUNCA	383	8	0	391
%	32.49%	3.27%	0.00%	26.54%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 42% dos respondentes nunca ou quase nunca recomendavam o uso proativo de inibidores de calcineurina.

4.5.7 Resultados da pergunta número 14

Pergunta número 14: Você acredita que os inibidores de calcineurina são o tratamento de segunda linha, especialmente indicados para as áreas sensíveis? (TABELA 17)

TABELA 17- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 14

Pergunta 14	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	848	209	47	1104
%	71.93%	85.31%	95.92%	74.95%
NÃO	331	36	2	369
%	28.07%	14.69%	4.08%	25.05%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 75% dos respondentes acreditavam que inibidores de calcineurina são o tratamento de segunda linha.

4.5.8 Resultados da pergunta número 15

Pergunta número 15 - Você prefere os inibidores de calcineurina ao invés dos corticosteroides tópicos na crise em lesões inflamatórias? (TABELA 18)

TABELA 18- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 15

Pergunta 15	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	268	19	6	293
%	22.73%	7.76%	12.24%	19.89%
NÃO	911	226	43	1180
%	77.27%	92.24%	87.76%	80.11%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 80% dos respondentes preferiam os corticoides tópicos ao invés dos inibidores calcineurina na crise em lesões inflamatórias.

4.5.9 Resultados da pergunta número 16

Pergunta número 16: Você prescreve anti-histamínicos tópicos para os pacientes com DA? (TABELA 19)

TABELA 19- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 16

Pergunta 16	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	70	10	4	84
%	5.94%	4.08%	8.16%	5.70%
QUASE SEMPRE	95	23	2	120
%	8.06%	9.39%	4.08%	8.15%
ÀS VEZES	180	18	0	198
%	15.27%	7.35%	0.00%	13.44%
QUASE NUNCA	181	13	2	196
%	15.35%	5.31%	4.08%	13.31%
NUNCA	653	181	41	875
%	55.39%	73.88%	83.67%	59.40%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 60% dos respondentes nunca prescreviam anti-histamínicos tópicos para os pacientes com DA.

4.5.10 Resultados da pergunta número 17

Pergunta número 17: Quando o tratamento tópico não é suficiente os corticosteroides orais são sua primeira opção de tratamento sistêmico? (TABELA 20)

TABELA 20- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 17

Pergunta 17	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	427	92	20	539
%	36.22%	37.55%	40.82%	36.59%
NÃO	752	153	29	934
%	63.78%	62.45%	59.18%	63.41%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 60% dos respondentes não usavam os corticosteroides orais como primeira opção do tratamento sistêmico.

4.5.11 Resultados da pergunta número 18

Pergunta número 18: Você concorda que corticosteroides sistêmicos não são recomendados para crianças com dermatite atópica, e sim apenas como transição de curto prazo para outras terapias? (TABELA 21)

TABELA 21- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 18

Pergunta 18	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	1121	240	49	1410
%	95.08%	97.96%	100.00%	95.72%
NÃO	58	5	0	63
%	4.92%	2.04%	0.00%	4.28%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 95% dos respondentes concordavam que corticosteroides sistêmicos não são recomendados para crianças com DA como terapia de longo prazo.

4.5.12 Resultados da pergunta número 19

Pergunta número 19: Você mantém tratamentos de longo prazo com corticosteroides sistêmicos na falta de acesso dos pacientes a fototerapia ou outras terapias sistêmicas? (TABELA 22)

TABELA 22- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 19

Pergunta 19	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	67	10	3	80
%	5.68%	4.08%	6.12%	5.43%
NÃO	1112	235	46	1393
%	94.32%	95.92%	93.88%	94.57%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 95% dos respondentes não mantinham tratamentos de longo prazo com corticosteroides sistêmicos, neste caso.

4.5.13 Resultados da pergunta número 20

Pergunta número 20: Em pacientes com DA moderada/grave e/ou refratária, fototerapia é sua próxima opção de tratamento ao tratamento tópico básico (hidratantes, corticosteroides tópicos e/ou inibidores de calcineurina)? (TABELA 23)

TABELA 23- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 20

Pergunta 20	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	463	131	11	605
%	39.27%	53.47%	22.45%	41.07%
NÃO	716	114	38	868
%	60.73%	46.53%	77.55%	58.93%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 60% dos respondentes não consideravam a fototerapia como sua próxima opção de tratamento ao tratamento tópico básico, neste caso.

4.5.14 Resultados da pergunta número 21

Pergunta número 21: Você considera os anti-histamínicos orais eficazes no controle do prurido? (TABELA 24)

TABELA 24- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 21

Pergunta 21	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	816	145	17	978
%	69.21%	59.18%	34.69%	66.40%
NÃO	363	100	32	495
%	30.79%	40.82%	65.31%	33.60%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 67% dos respondentes consideravam os anti-histamínicos orais eficazes no controle de prurido.

4.5.15 Resultados da pergunta número 22

Pergunta número 22: Você conhece o papel dos superantígenos na DA?
(TABELA 25)

TABELA 25- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 22

Pergunta 22	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	313	185	46	544
%	26.55%	75.51%	93.88%	36.93%
NÃO	866	60	3	929
%	73.45%	24.49%	6.12%	63.07%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 63% dos respondentes não conheciam o papel dos superantígenos na DA.

4.5.16 Resultados da pergunta número 23

Pergunta número 23: Você utiliza medidas terapêuticas para o controle de superantígenos? (TABELA 26)

TABELA 26- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 23

Pergunta 23	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	208	111	41	360
%	17.64%	45.31%	83.67%	24.44%
NÃO	971	134	8	1113
%	82.36%	54.69%	16.33%	75.56%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 75% dos respondentes não utilizavam medidas terapêuticas para o controle de superantígenos.

4.5.17 Resultados da pergunta número 24

Pergunta número 24: Você prescreve anti-histamínicos orais para os pacientes com DA? (TABELA 27)

TABELA 27- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 24

Pergunta 24	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	271	55	19	345
%	22.99%	22.45%	38.78%	23.42%
QUASE SEMPRE	382	89	17	488
%	32.40%	36.33%	34.69%	33.13%
ÀS VEZES	405	82	12	499
%	34.35%	33.47%	24.49%	33.88%
QUASE NUNCA	98	17	1	116
%	8.31%	6.94%	2.04%	7.88%
NUNCA	23	2	0	25
%	1.95%	0.82%	0.00%	1.70%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 56% dos respondentes prescreviam anti-histamínicos orais para os pacientes com DA.

4.5.18 Resultados da pergunta número 25

Pergunta número 25: Você tem experiência clínica com algum dos agentes imunomoduladores sistêmicos em Dermatite Atópica? (Selecione uma ou mais alternativas) (TABELA 28)

TABELA 28- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 25

(continua)

Pergunta 25	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
NÃO TENHO EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM ESTES MEDICAMENTOS	982	96	11	1089
%	83.29%	39.18%	22.45%	73.93%
AZATIOPRINA	31	41	5	77
%	2.63%	16.73%	10.20%	5.23%
CICLOSPORINA	152	91	32	275
%	12.89%	37.14%	65.31%	18.67%

Pergunta 25	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
IMUNOGLOBULINA	29	4	4	37
%	2.46%	1.63%	8.16%	2.51%
INTERFERON GAMA	2	0	0	2
%	0.17%	0.00%	0.00%	0.14%
METOTREXATO	92	131	23	246
%	7.80%	53.47%	46.94%	16.70%
MICOFENOLATO MOFETIL	6	9	2	17
%	0.51%	3.67%	4.08%	1.15%
OMALIZUMABE	28	14	3	45
%	2.37%	5.71%	6.12%	3.05%
OUTROS	14	12	2	28
%	1.19%	4.90%	4.08%	1.90%
Total	1179	245	49	1473

(conclusão)

FONTE: O autor (2020).

Quase 74% dos respondentes não tinham experiência clínica com os medicamentos. Quase 19% tinham experiência com Ciclosporina e quase 17%, com Metotrexato.

4.5.19 Resultados da pergunta número 26

Pergunta número 29: Qual destes, você considera ser o tratamento sistêmico de primeira linha?

TABELA 29- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 26

Pergunta 26	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
AZATIOPRINA	143	12	0	155
%	12.13%	4.90%	0.00%	10.52%
CICLOSPORINA	318	114	32	464
%	26.97%	46.53%	65.31%	31.50%
IMUNOGLOBULINA	76	3	0	79
%	6.45%	1.22%	0.00%	5.36%
INTERFERON GAMA	16	0	0	16
%	1.36%	0.00%	0.00%	1.09%
METOTREXATO	98	71	8	177
%	8.31%	28.98%	16.33%	12.02%
MICOFENOLATO MOFETIL	26	2	0	28
%	2.21%	0.82%	0.00%	1.90%

(continua)

Pergunta 26	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
OMALIZUMABE	174	21	5	200
%	14.76%	8.57%	10.20%	13.58%
OUTROS	328	22	4	354
%	27.82%	8.98%	8.16%	24.03%
Total	1179	245	49	1473

(conclusão)

FONTE: O autor (2020).

Mais de 31% dos respondentes consideravam a ciclosporina como o tratamento sistêmico de primeira linha.

4.5.20 Resultados da pergunta número 27

Pergunta número 27: Com o DUPILUMABE disponível no mercado farmacêutico brasileiro você têm algum paciente para iniciar esta terapia? (TABELA 30)

TABELA 30- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 27

Pergunta 27	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	240	101	35	376
%	20.36%	41.22%	71.43%	25.53%
NÃO	939	144	14	1097
%	79.64%	58.78%	28.57%	74.47%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 25% dos respondentes teriam algum paciente para iniciar a terapia citada.

4.5.21 Resultados da pergunta número 28

Pergunta número 28: Você costuma investigar a associação entre dermatite atópica e alergia alimentar? (TABELA 31)

TABELA 31- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 28

Pergunta 28	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	348	22	18	388
%	29.52%	8.98%	36.73%	26.34%
QUASE SEMPRE	335	35	9	379
%	28.41%	14.29%	18.37%	25.73%
ÀS VEZES	388	110	21	519
%	32.91%	44.90%	42.86%	35.23%
QUASE NUNCA	77	47	1	125
%	6.53%	19.18%	2.04%	8.49%
NUNCA	31	31	0	62
%	2.63%	12.65%	0.00%	4.21%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Cerca de 52% dos respondentes investigam sempre ou quase sempre a associação.

4.5.22 Resultados da pergunta número 29

Pergunta número 29: Você solicita pesquisa de IgE específica para o alérgeno suspeito por qual método? (Selecione uma ou mais alternativas)

(TABELA 32)

TABELA 32- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 29

Pergunta 29	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
NÃO SOLICITO	320	128	0	448
%	27.14%	52.24%	0.00%	30.41%
TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO	287	34	26	347
%	24.34%	13.88%	53.06%	23.56%
RAST	446	92	7	545
%	37.83%	37.55%	14.29%	37.00%
PRIST	41	6	0	47
%	3.48%	2.45%	0.00%	3.19%
IMMUNOCAP	359	10	40	409
%	30.45%	4.08%	81.63%	27.77%
IMM ISAC	63	4	8	75
%	5.34%	1.63%	16.33%	5.09%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Mais de 30% dos respondentes não solicitavam pesquisa de IgE. 37% usam o método RAST e quase 28%, o método IMMUNOCAP.

4.5.23 Resultados da pergunta número 30

Pergunta número 30: Você faz restrições na dieta de pacientes com DA?
(TABELA 33)

TABELA 33- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 30

Pergunta 30	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	560	84	19	663
%	47.50%	34.29%	38.78%	45.01%
NÃO	619	161	30	810
%	52.50%	65.71%	61.22%	54.99%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 55% dos respondentes não faziam restrições na dieta de pacientes com DA.

4.5.24 Resultados da pergunta número 31

Pergunta número 31: As restrições dietéticas são baseadas em testes cutâneos alérgicos/pesquisa de IgE específica positivos e condizentes com história clínica de relação causa e efeito? (TABELA 34)

TABELA 34- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 31

Pergunta 31	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	939	148	44	1131
%	79.64%	60.41%	89.80%	76.78%
NÃO	240	97	5	342
%	20.36%	39.59%	10.20%	23.22%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 77% dos respondentes concordavam que as restrições dietéticas deveriam ser são baseadas em testes cutâneos alérgicos/pesquisa de IgE específica positivos e condizentes com história clínica de relação causa e efeito.

4.5.25 Resultados da pergunta número 32

Pergunta número 31: Você recomenda controle ambiental de aeroalérgenos aos pacientes com DA? (TABELA 35)

TABELA 35- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 32

Pergunta 32	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SIM	1059	213	49	1321
%	89.82%	86.94%	100.00%	89.68%
NÃO	120	32	0	152
%	10.18%	13.06%	0.00%	10.32%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Quase 90% dos respondentes recomendavam controle ambiental de aeroalérgenos.

4.5.26 Resultados da pergunta número 33

Pergunta número 33: Você investiga imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave? (TABELA 36)

TABELA 36- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 33

Questão 34	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
SEMPRE	346	32	22	400
%	29.35%	13.06%	44.90%	27.16%
QUASE SEMPRE	247	43	9	299
%	20.95%	17.55%	18.37%	20.30%
ÀS VEZES	282	80	16	378
%	23.92%	32.65%	32.65%	25.66%
QUASE NUNCA	174	60	2	236
%	14.76%	24.49%	4.08%	16.02%
NUNCA	130	30	0	160
%	11.03%	12.24%	0.00%	10.86%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Menos da metade dos respondentes investiga sempre ou quase sempre imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave.

4.5.27 Resultados da pergunta número 34

Pergunta número 34: Quais exames você solicitaria para investigar imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave? (Selecione uma ou mais alternativas) (TABELA 37)

TABELA 37- RESULTADOS DA PERGUNTA NÚMERO 34

Pergunta 34	Pediatria	Dermatologia	Alergia	Total
Hemograma completo	916	161	49	1126
%	77.69%	65.71%	100.00%	76.44%
Dosagem sérica de imunoglobulinas	1059	169	48	1276
%	89.82%	68.98%	97.96%	86.63%
Pesquisa de subpopulações de linfócitos	522	52	45	619
%	44.27%	21.22%	91.84%	42.02%
Sorologia para HIV	507	95	22	624
%	43.00%	38.78%	44.90%	42.36%
Pesquisa de mutações genéticas	64	13	6	83
%	5.43%	5.31%	12.24%	5.63%
Exoma	28	0	1	29
%	2.37%	0.00%	2.04%	1.97%
Não solicitaria	87	53	0	140
%	7.38%	21.63%	0.00%	9.50%
Total	1179	245	49	1473

FONTE: O autor (2020).

Os exames mais solicitados para investigar imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave são a dosagem sérica de imunoglobulinas (86,63%) e o hemograma completo (76,44%).

4.6 RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE AS ESPECIALIDADES DAS PERGUNTAS SOBRE O TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

No que se refere ao uso de hidratantes 1.167 dos pediatras (99,0%), 244 dos dermatologistas (99,6%) e 49 alergistas (100%) indicaram, de forma semelhante, que a aplicação de hidratantes pode reduzir a gravidade da DA e o uso

de medicamentos ($p = 0,96$) e 1083 (91,9%), 239 (97,5%) e 49 (100%) referiram prescrever hidratantes como parte integrante do tratamento da DA ($p = 0,07$). A preferência pelo uso de novos emolientes, que influenciam o microbioma cutâneo, foi menor entre os pediatras [672 (57,0%) versus 186 dermatologistas (75,9%) e 35 alergistas (71,4%), $p < 0,001$]. Em relação à prescrição de terapia *wet-wrap*, compressas úmidas, com e sem corticoide tópico para DA moderada ou grave, observou-se também menor frequência entre pediatras [319 (27,0%)] e dermatologistas [40 (16,3%)], enquanto foi observado em 25 alergistas (51,0%) ($p < 0,001$). Para a recomendação de corticoides tópicos para a prevenção de recidivas (tratamento proativo), em pacientes com crises de repetição nos mesmos locais do corpo, responderam positivamente 511 pediatras (43,3%), 100 dermatologistas (40,8%) e 32 alergistas (65,3%) ($p < 0,001$), enquanto para o tratamento proativo com inibidores de calcineurina responderam positivamente 268 pediatras (22,7%), 128 dermatologistas (52,2%) e 29 alergistas (59,2%), sendo maior na última categoria destes profissionais ($p < 0,001$). Inibidores de calcineurina como tratamento de segunda linha, especialmente para áreas sensíveis, foram também mais considerados pelos alergistas [47 (95,9% versus 848 pediatras (71,9%) e 209 dermatologistas (85,3%), ($p < 0,001$)] (APÊNDICE 5).

Dos participantes, 268 pediatras (22,7%), 19 dermatologistas (7,8%) e 6 alergistas (12,2%) referiram preferir corticoides tópicos ao invés dos inibidores de calcineurina na crise em lesões inflamatórias ($p < 0,001$) e 165 pediatras (14,0%), 33 dermatologistas (3,5%) e 6 alergistas (12,2%) indicaram que costumam prescrever anti-histamínicos tópicos. Quatrocentos e vinte e sete pediatras (36,2%), 92 dermatologistas (37,5%) e 20 alergistas (40,8%) apontaram para os corticosteroides orais como primeira linha de terapia sistêmica quando o uso tópico não é efetivo e 1.121 pediatras (95,1%), 240 dermatologistas (98,0%) e todos os alergistas (100%) concordaram que corticosteroides sistêmicos não são recomendados para crianças com DA como terapia de longo prazo, sendo que apenas 67 pediatras (5,7%), 10 dermatologistas (4,1%) e 3 alergistas (6,1%) responderam que mantêm tratamentos de longo prazo com corticosteroides sistêmicos ($p = 0,95$), na ausência ou indisponibilidade de outras terapias (APÊNDICE 5).

A fototerapia como próxima opção de tratamento ao tratamento tópico básico para DA moderada ou grave foi maior entre os dermatologistas [131 (53,5%) do que entre pediatras [463 (39,3%)] e alergistas [11 (22,4%)] ($p < 0,001$). O uso de anti-

histamínicos orais no controle de prurido foi considerado principalmente por pediatras [816 (69,2%)] e dermatologistas [145 (59,2%)], enquanto foi menos frequente entre os alergistas [17 (34,7%)] ($p < 0,001$) (APÊNDICE 5).

O papel dos superantígenos na DA foi reconhecido especialmente por alergistas [46 (93,9%)] e dermatologistas [185 (75,5%)] do que por pediatras [313 (26,5%)] ($p < 0,001$), enquanto foram também os alergistas que referiram com maior frequência medidas terapêuticas para o seu controle [41 (83,7%) versus 111 dermatologistas (45,3%) e 208 pediatras (17,6%)] ($p < 0,001$) (APÊNDICE 5).

Não se observou diferença significativa na frequência de prescrição de anti-histamínicos orais [653 pediatras (55,4%), 144 dermatologistas (58,8%) e 31 alergistas (63,3%), $p = 0,32$]. A experiência clínica com agentes imunomoduladores sistêmicos, foi mais frequente entre alergistas [38 (77,5%)] e dermatologistas [149 (60,8%)] do que por pediatras [197 (16,7%)] ($p < 0,001$) e a ciclosporina foi o agente imunomodulador sistêmico mais citado [318 pediatras (27,0%), 114 dermatologistas (46,5%) e 32 alergistas (65,3%)], sendo mais frequente nas últimas duas categorias de profissionais ($p < 0,001$) (APÊNDICE 5).

O Dupilumabe foi considerado como opção terapêutica, a partir de sua disponibilidade no mercado farmacêutico brasileiro, especialmente por alergistas [35 (71,4% vs 240 (20,4%) dos pediatras e 101 (41,2%) dos dermatologistas, $p < 0,001$]. A investigação entre DA e alergia alimentar foi considerada por 683 pediatras (57,9%), 57 dermatologistas (23,3%) e 27 alergistas (55,1%) ($p < 0,001$) e a investigação com solicitação de pesquisa de IgE foi citada por 859 pediatras (72,8%), 117 dermatologistas (47,7%) e todos os alergistas (100%) ($p < 0,001$) (APÊNDICE 5).

Restrições na dieta de pacientes com DA foi observada entre 560 pediatras (47,5%), 84 dermatologistas (34,3%) e 19 alergistas (38,8%) ($p < 0,001$) e a ideia de que as restrições dietéticas são baseadas em testes cutâneos alérgicos/pesquisa de IgE específica positivos, condizentes com história clínica de relação causa e efeito, foi considerada por 939 pediatras (79,6%), 148 dermatologistas (60,4%) e 44 alergistas (89,8%) ($p < 0,001$) (APÊNDICE 5).

Controle ambiental de aeroalérgenos foi observado entre 1059 pediatras (89,8%), 213 dermatologistas (86,9%) e todos os alergistas (100,0%) ($p < 0,01$).

Em todas as categorias profissionais a investigação de imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave foi considerada, sendo mais frequente entre os

alergistas [31 (63,3%) versus 593 pediatras (50,3%) e 75 dermatologistas (30,6%)] ($p < 0,001$) (APÊNDICE 5).

Pelo menos um exame complementar para investigação de imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave foi indicado por 1092 pediatras (92,6%), 192 dermatologistas (78,4%) e todos os alergistas (100,0%) ($p < 0,01$) (APÊNDICE 5).

5 DISCUSSÃO

5.1 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO

Na secção de resultados, foi detalhado o perfil sociodemográfico (sexo, faixa etária, estado brasileiro de atuação, nível de especialização, tempo de atuação na profissão, local e setor de trabalho) dos médicos alergistas, dermatologistas e pediatras que compõe a amostra avaliada.

Um dado que merece atenção é que quase 80% dos respondentes foram profissionais do sexo feminino. De acordo com a publicação intitulada “Demografia Médica no Brasil 2018”, que serviu de base para o cálculo amostras do presente estudo, a distribuição de médicos especialistas por gênero e por especialidade é um indicador importante de tendências dentro da demografia médica.

Existe um aumento crescente da presença feminina em quatro das seis áreas básicas da medicina, na pediatria elas são três quartos dos profissionais (74,2%), já a dermatologia figura como a especialidade com maior predomínio de mulheres (77%), três mulheres para cada homem especialista. E na alergia a maioria também são mulheres (68,2%). Sendo assim, não é de surpreender que a maioria dos profissionais respondentes foram do sexo feminino.

Considerando-se o número de profissionais com essas titulações, somados 48.972, observa-se um número pequeno de respondentes, mesmo com o apoio das sociedades médicas que enviaram a pesquisa para a sua lista de e-mails. Isso mostra a dificuldade de retorno que se tem em pesquisas enviadas por e-mail, com baixo índice de retorno e, por vezes, necessidade de reenvio ou sensibilização da classe médica sobre a importância da mesma.

5.2 DISCUSSÃO SOBRE O TRATAMENTO TÓPICO DA DERMATITE ATÓPICA

5.2.1 Hidratantes

As diretrizes analisadas são unânimes ao recomendar o uso de hidratantes no intuito de promover a restauração da barreira cutânea, reduzir a perda transepidérmica de água, melhorar a xerose e diminuir os sinais e sintomas da DA, incluindo prurido, eritema, fissura e liquenificação. Além disto, o uso consistente de

hidratantes diminui a quantidade de agentes anti-inflamatórios tópicos necessários para o controle da doença, especialmente referido nas diretrizes como vantajoso pelo efeito poupador de corticosteroides tópicos. Para assegurar a hidratação adequada as diretrizes analisadas sugerem aplicação generosa e frequente de hidratantes (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD L et al.,2014; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019;).

Os médicos especialistas participantes desta pesquisa na sua imensa maioria acreditam que a aplicação de hidratantes pode reduzir a gravidade da DA e o uso de medicamentos e prescrevem sempre o hidratante como parte integrante do tratamento da DA, de acordo com os resultados das perguntas número oito e nove.

5.2.2 Novos emolientes ou emolientes “plus”

A EADV denomina os novos emolientes como “emolientes plus”, são formulações tópicas compostas pelo veículo hidratante mais ingredientes ativos não-medicamentosos. Tais ativos aceleram a recuperação da barreira cutânea e o crescimento de bactérias comensais, a fim de recuperar a diversidade do microbioma cutâneo, apoiando os efeitos benéficos e o papel protetor da microflora cutânea, ampliando as defesas da pele (WOLLENBERG et al., 2018a). A ASBAI/SBP, EADV e SBD discutem o benefício destes emolientes “plus”, com princípios ativos, tais como, saponinas, flavonoides e riboflavina de extratos de plântulas de aveia sem proteínas e lisados bacterianos de *Aquaphilus dolomiae* ou *Vitreoscilla filiformis*; apesar de reconhecidos como promissores, as diretrizes não fazem recomendações oficiais para seu uso em específico (CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019).

Este é um assunto onde não se encontra unanimidade entre as diretrizes analisadas. Pode-se observar que a JTF e a AAD não discutem especificamente o assunto, mas são justamente as publicações mais antigas, e é relevante dizer que estes novos emolientes ou emolientes “plus”, como o próprio nome já indica, são oriundos de pesquisas recentes.

Em relação aos médicos especialistas mais de 60% preferem os novos emolientes que influenciam o microbioma cutâneo, de acordo com os resultados da pergunta número dez; o que é um indicativo que na prática clínica tais emolientes parecem promissores.

De acordo com a minha opinião um fator que dificulda a adoção no dia-a-dia dos pacientes aos emolientes plus é o seu custo elevado.

5.2.3 Terapia do envoltório úmido

A terapia “*wet- wrap*”, compressas úmidas, é recomendada por unanimidade pelas diretrizes analisadas no intuito de reduzir rapidamente a gravidade da DA em situações de crises significativas ou ainda em casos de doença recalcitrante (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD et al., 2014; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

Este é um ponto de dissonância, visto que, quase 50% dos médicos especialistas participantes da pesquisa, nunca ou quase nunca prescrevem o uso da terapia, e apenas 26% prescrevem sempre ou quase sempre; de acordo com os resultados da pergunta número 11.

Na minha opinião os motivos para a pouca aderência da terapia “*wet- wrap*” na prática clínica se deve ao fato que demanda tempo para o médico explicar ao paciente como fazer, além disto, nosso país têm um clima tropical o que dificulta o uso das bandagens ou da roupa justa cobrindo o corpo todo.

A técnica está bem descrita na literatura mas acredito que é importante que as sociedades médicas, bem como, que os médicos formadores de opinião divulguem mais os benefícios da terapia “*wet- wrap*”, por exemplo, fazendo workshops educativos para ensinar a técnica aos médicos engajados em cuidar dos pacientes com DA.

5.2.4 Corticosteroides tópicos

Há consenso entre as diretrizes ao considerar os corticosteroides tópicos o tratamento anti-inflamatório de primeira linha em adultos e crianças com DA, para resgatar o paciente das crises quando o hidratante sozinho não é capaz de manter a DA controlada e ocorrem exacerbações com lesões eczematosas (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD et al., 2014; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019).

A grande maioria dos especialistas, mais de 80% preferem os corticosteroides tópicos ao invés dos inibidores calcineurina na crise em lesões inflamatórias, de acordo com os resultados da pergunta número 15.

5.2.5 Terapia proativa com corticosteroide tópico

A terapia de manutenção, “terapia proativa”, aplicação intermitente, uma ou duas vezes por semana do corticosteroide tópico em locais específicos, está recomendada por todas as diretrizes analisadas; é mais eficaz do que o uso de emolientes isoladamente no intuito de reduzir recaídas e a gravidade da DA (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD et al., 2014b; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019).

Para pacientes com crises de repetição, quase 44% dos médicos especialistas recomendam o uso de corticoides tópicos para a prevenção de recidivas no regime do tratamento proativo, de acordo com os resultados da pergunta número 12.

Em minha opinião este é um dado preocupante, visto que, mais da metade dos respondentes não utiliza o tratamento proativo. Sabemos que tal regime terapêutico otimiza o controle da DA, evita novas crises e por consequência melhora a qualidade de vida. Talvez haja uma oportunidade de trabalhar mais intensamente os benefícios do tratamento proativo junto a classe médica.

5.2.6 Inibidores de calcineurina

Os inibidores tópicos de calcineurina, também denominados imunomoduladores tópicos, incluindo pimecrolimo e tacrolimo, correspondem à terapia anti-inflamatória de segunda linha recomendados por unanimidade pelas diretrizes para adultos e crianças com DA. Sua indicação é especialmente valiosa em áreas sensíveis (face, locais intertriginosos, área ano genital) por não induzirem atrofia cutânea (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD et al., 2014b; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019).

A maioria dos médicos especialistas, quase 75% concordam com as diretrizes analisadas sobre o fato que inibidores de calcineurina são o tratamento de segunda linha, especialmente indicados para as áreas sensíveis; de acordo com os

resultados da pergunta número quatorze. Além disto, mais de 80% dos respondentes preferem os corticoides tópicos ao invés dos inibidores calcineurina na crise em lesões inflamatórias, segundo os resultados da pergunta número 15.

5.2.7 Terapia proativa com inibidores de calcineurina

A terapia proativa como terapia de manutenção, com pomada de tacrolimo, foi proposta nas diretrizes analisadas provenientes da AAD, EADV, JTF e SBD e consiste na aplicação duas vezes por semana em áreas previamente afetadas, combinadas com hidratantes, para ajudar a prevenir recidivas (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD et al., 2014b; SIDBURY et al., 2014b CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019).

A ASBAI/SBP não discute especificamente o assunto do tratamento proativo com inibidores de calcineurina, já a AAD detalha que o uso proativo e intermitente pode ser de duas a três vezes por semana e que pode reduzir a necessidade de corticosteroides tópicos, além de ser mais eficaz do que o uso de emolientes isoladamente (EICHENFIELD L et al., 2014b; c). Diferentemente das demais diretrizes, as diretrizes da AAD sugerem terapia concomitante com inibidores tópicos de calcineurina e corticosteroides tópicos (EICHENFIELD L et al., 2014b; SIDBURY et al., 2014b).

Este é um ponto de divergência, visto que, mais de 42% dos respondentes nunca ou quase nunca recomendam o uso proativo de inibidores de calcineurina; de acordo com os resultados da pergunta número 13.

Da mesma forma que já me posicionei em relação ao tratamento proativo com os corticosteroides tópicos, a terapia proativa com inibidores de calcineurina também parece demandar mais atividades de educação continuada para a classe médica, já que há uma baixa taxa de recomendação desta terapia pelos médicos especialistas.

5.2.8 Anti-histamínicos tópicos

O uso de anti-histamínicos tópicos no tratamento do prurido em pacientes com DA demonstrou pouca utilidade, sem redução significativa na gravidade ou no controle da doença e potencial de sensibilização cutânea e não é recomendada nas

diretrizes da AAD, EADV e JTF (SCHNEIDER et al., 2013; EICHENFIELD L et al., 2014b; WOLLENBERG et al., 2018a) ou é sequer discutida nas diretrizes da ASBAI/SBP e SBD, mas observou-se que quase 40% dos participantes ainda referiram prescrevê-los; de acordo com os resultados da pergunta número 16.

Este resultado foi surpreendente, visto que como vimos a literatura especializada não recomenda ou então nem discute o uso de anti-histamínicos tópicos na DA. É importante refletirmos se este tópico está sendo levado em discussões científicas no intuito de clarificar, para que a prática clínica não se permaneça tão distante da medicina baseada em evidências.

5.3 DISCUSSÃO SOBRE FOTOTERAPIA E O TRATAMENTO SISTÊMICO DA DERMATITE ATÓPICA

5.3.1 Fototerapia

As diretrizes analisadas recomendam a fototerapia como tratamento adjuvante para a DA refratária ao tratamento de primeira linha (emolientes, esteroides tópicos e inibidores tópicos da calcineurina) (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014b; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019).

A maior parte dos médicos especialistas, quase 60% não consideram a fototerapia como sua próxima opção de tratamento ao tratamento tópico básico (hidratantes, corticosteroides tópicos e ou inibidores de calcineurina); em conformidade com os resultados da pergunta número 20.

Na minha opinião existem dificuldades técnicas inegáveis para realizar a fototerapia, já que são necessários retornos dos pacientes 2 a 3 vezes por semana, e existem poucos aparelhos disponíveis, o que torna um tratamento menos utilizado. Ela é mais indicada pelos dermatologistas na DA, porque historicamente já usam muito esta terapia nos seus pacientes de psoríase. Sendo assim, os dermatologistas tem mais acesso às máquinas e tem maior conhecimento de manejo.

5.3.2 Corticosteroides sistêmicos

Há concordância das diretrizes analisadas em declarar que os corticosteroides sistêmicos não são recomendados no uso a longo prazo, devido a relação risco-benefício desfavorável associada aos efeitos colaterais e rebote. Estes medicamentos têm sua utilidade só em cursos rápidos nas agudizações graves, em casos excepcionais (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014a; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

Os especialistas se manifestam de acordo com as diretrizes analisadas, uma vez que, mais de 60% dos respondentes não usam os corticosteroides orais como primeira opção do tratamento sistêmico, mais de 95% dos respondentes concordam que corticosteroides sistêmicos não são recomendados para crianças com DA como terapia de longo prazo e ainda quase 95% dos respondentes não mantêm tratamentos de longo prazo com corticosteroides de acordo com os resultados das perguntas número 17, 18 e 19.

5.3.3 Anti-histamínicos orais

As diretrizes são unânimes ao reconhecer que não há evidências satisfatórias para recomendar o uso de anti-histamínicos orais como parte integrante do tratamento da DA no alívio do prurido. O uso esporádico e a curto prazo de anti-histamínicos de primeira geração, pode ser favorável no cenário de perda de sono secundário ao prurido, mas não deve substituir o tratamento padrão da DA com terapias tópicas, além disto, a qualidade do sono induzida por tais medicamentos não é a ideal (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014a; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019).

Ao serem questionados se consideram os anti-histamínicos orais eficazes no controle do prurido, quase 67% dos médicos especialistas responderam que sim, de acordo com os resultados da pergunta número 21, o que podemos considerar uma opinião da prática médica que difere da literatura acerca do assunto.

Segundo a literatura, os antihistamínicos orais não foram capazes de provar sua eficácia no manejo do prurido na DA, além disto, interferem no padrão do sono. Sendo assim, aqui há outro ponto de oportunidade em educação médica.

5.3.4 Imunomoduladores sistêmicos

Existe consenso entre as diretrizes consideradas ao recomendar a ciclosporina para formas graves e refratárias aos tratamentos clássicos (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014a; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

A ciclosporina é considerada pela ASBAI/SBP e EADV como tratamento de primeira linha dentre as diferentes opções de agentes imunomoduladores sistêmicos em DA (CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b).

A azatioprina está indicada no tratamento da DA moderada a grave segundo as diretrizes examinadas (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014a; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

Notadamente a ASBAI/SBP e EADV sugerem a azatioprina como terapia de segunda linha, quando a ciclosporina não for eficaz ou estiver contraindicada (CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b).

O IFN- γ é preconizado somente pelas diretrizes da AAD e JTF (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014a). A AAD especifica sua utilidade como terapia alternativa para a DA refratária em adultos e crianças que não responderam ou têm contraindicações ao uso de outras terapias sistêmicas ou fototerapia (SIDBURY et al., 2014a).

A ASBAI/SBP não recomenda, justificando que na atualidade dispomos de medicações com melhor relação custo por resposta, além de perfil de segurança mais favorável (CARVALHO et al., 2017). As diretrizes examinadas da EADV e SBD não discutem especificamente o IFN- γ .

Conforme as diretrizes examinadas o metotrexato está indicado no tratamento da DA, mas existem particularidades em relação as recomendações de segurança que devem ser observadas (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014a; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019). A SBD indica como tratamento inicial na DA moderada a grave recalcitrante ao tratamento tópico com corticosteroides tópicos, além de, destacar sua utilidade no manejo de longo prazo (AOKI et al., 2019).

O micofenolato mofetil está indicado no tratamento da DA moderada a grave segundo as diretrizes consideradas (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014a; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

A AAD relata que pode ser considerado como terapia sistêmica alternativa para DA refratária (SIDBURY et al., 2014a), já a EADV especifica que o micofenolato mofetil pode ser usado em pacientes adultos se a ciclosporina não for eficaz ou não estiver indicada (WOLLENBERG et al., 2018b)

A ASBAI/SBP recomenda, como opção terapêutica de terceira linha, visto que, considera a ciclosporina como primeira linha de tratamento e a azatioprina como segunda linha para DA moderada a grave (CARVALHO et al., 2017), finalmente sobre o micofenolato mofetil a SBD discute os benefícios, mas ressalta que poucos dermatologistas brasileiros têm experiência com a droga (AOKI et al., 2019).

Dentre as diretrizes apreciadas, as mais recentes, que são da ASBAI/SBP, EADV e SBD recomendam o dupilumabe; reconhecendo sua efetividade na remissão de sinais e sintomas, incluindo o prurido (CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b; AOKI et al., 2019).

O omalizumabe não é preconizado para o tratamento da DA pelas diretrizes ponderadas (SIDBURY et al., 2014a; CARVALHO et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018b), a JTF e a SBD não discutem especificamente o assunto.

No contexto da realidade dos especialistas brasileiros participantes desta pesquisa, quase 74% dos respondentes não têm experiência clínica com os agentes imunomoduladores sistêmicos. Aproximadamente 19% têm experiência com ciclosporina e pouco menos de 17%, com metotrexato; de acordo com os resultados da pergunta número 25.

Em concordância com as diretrizes apreciadas, mais de 31% dos especialistas consideram a ciclosporina como o tratamento sistêmico de primeira linha no manejo na DA moderada a grave; segundo os resultados da pergunta número 26.

O dupilumabe é o primeiro imunobiológico aprovado para o tratamento da DA moderada a grave, ele é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a sinalização da IL-4 e a IL-13; capaz de reduzir os sintomas da doença pela diminuição do processo de inflamação (BULA DUPIXENT®, 2020). Mais de 25% dos especialistas revelam possuir algum paciente candidato a esta terapia; em consonância com os resultados da pergunta número 27.

5.4 DISCUSSÃO SOBRE FATORES DESENCADEANTES

5.4.1 Alérgenos alimentares

A relação entre DA e alergia alimentar é alvo de discussão na literatura acerca do assunto (CHANG et al., 2016; ANTUNES et al., 2017). Dentre os especialistas quase 55% não fazem restrições na dieta de pacientes com DA; segundo os resultados da pergunta número 30.

Há consenso entre as diretrizes apreciadas ao preconizar restrições dietéticas baseadas em testes cutâneos alérgicos, pesquisa de IgE específica condizentes com história clínica de relação causa e efeito (SCHNEIDER et al., 2013; SIDBURY et al., 2014b; ANTUNES et al., 2017; WOLLENBERG et al., 2018a; AOKI et al., 2019), quase 77% dos especialistas concordam com esta recomendação; de acordo com os resultados da pergunta número 31.

5.4.2 Aeroalérgenos

Existe divergência entre os consensos em relação ao controle ambiental de aeroalérgenos para pacientes com DA, a AAD e a EADV não recomendam (SIDBURY et al., 2014b; WOLLENBERG et al., 2018a). A JTF recomenda, assim como a ASBAI/SBP (SCHNEIDER et al., 2013; ANTUNES et al., 2017). Esta aponta que abordagens para reduzir o contato com aeroalérgenos devem ser adotadas somente em pacientes altamente sensíveis com sintomas crônicos moderados a graves da doença (ANTUNES et al., 2017).

Dentre os especialistas a grande maioria, próximo de 90% recomendam o controle ambiental de aeroalérgenos aos pacientes com DA; em conformidade com os resultados da pergunta número 32.

5.5 DISCUSSÃO SOBRE OS RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE AS ESPECIALIDADES

No tocante ao comparativo entre as especialidades, as opiniões foram convergentes para uso de hidratantes, prescrição de anti-histamínicos tópicos e orais, bem como, uso restrito de corticoides sistêmicos.

Dermatologistas e alergistas estiveram de acordo, com maior frequência, sobre o uso de novos emolientes, inibidores de calcineurina, reconhecimento do papel dos superantígenos e experiência clínica com imunomoduladores sistêmicos.

Pediatras e Dermatologistas estiveram de acordo, com maior frequência, em relação ao uso de corticoides tópicos no tratamento proativo, fototerapia, medidas de restrição ambiental e efetividade dos anti-histamínicos orais no prurido.

Pediatras e alergistas estiveram de acordo, com maior frequência, em relação à investigação da associação entre DA e alergia alimentar, investigação de IgE específica e restrição dietética baseada em testes específicos positivos e investigação de imunodeficiência.

Houve discordância entre os profissionais em relação ao uso de *wet-wrap* e medidas terapêuticas para o controle de superantígenos, mais frequente entre os alergistas; e preferência pela calcineurina do que a corticoides nas crises inflamatórias, mais frequente entre os pediatras.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA é uma doença sistêmica debilitante, complexa e multifatorial, uma das afecções inflamatórias crônicas da pele com maior prevalência, que afeta a população pediátrica e adulta. Inspira seu estudo e compreensão através de diferentes óticas, tais como, sua epidemiologia, etiopatogenia e abordagem terapêutica (BYLUND et al.,2020; GALLI et al., 2020).

Ao indagar por meio de questionário eletrônico sobre as abordagens terapêuticas e diagnósticas da DA em pacientes adultos e pediátricos, o presente estudo obteve um rico mapeamento de dados, em âmbito nacional, que permitiu conhecer as condutas adotadas na prática clínica pelos alergistas, dermatologistas e pediatras em relação às diretrizes atuais globais. Esta visão analítica pode gerar achados valiosos para a comunidade científica, notadamente na classe médica, no intuito de aperfeiçoar o tratamento dos pacientes que sofrem com a DA, contribuindo para o restabelecimento e manutenção de sua saúde, e por consequência melhorar a sua qualidade de vida, de seus familiares e cuidadores.

A hipótese sugerida no início deste trabalho se validou, de que existem diferenças entre as abordagens terapêuticas e diagnósticas da DA adotadas pelos alergistas, dermatologistas e pediatras, em relação às abordagens terapêuticas preconizadas pelas diretrizes atuais globais; especialmente no que se refere a adesão à terapia *wet-wrap*, tratamento proativo com corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina, prescrição de anti-histamínicos, recomendação da fototerapia e controle de aeroalérgenos. Tais diferenças podem estar relacionadas ao fato de que o manejo da DA deve ser individualizado, adaptado a sua variabilidade clínica e com o propósito central de proporcionar aos pacientes o controle adequado da doença. Vale ressaltar que diferentes especialidades médicas estão engajadas no tratamento da DA o que contribui para a diversidade entre os tratamentos propostos.

Esta pesquisa possui limitações que residem, principalmente, no tipo de dado coletado, autorrelatado e obtido por respostas objetivas, que não podem ser verificados independentemente, além de potencial viés de não respondentes, de confirmação, de ancoragem, de percepção, efeito de halo, quando se tem visão positiva de algo mesmo antes de ter experiência, e efeito de enquadramento,

escolha afetada pela forma como a pergunta é realizada, inerentes a este tipo de inquérito.

Enxergamos potencial de pesquisa na investigação das abordagens terapêuticas da DA em virtude de avanços constantes na ciência e na terapêutica que podem beneficiar o paciente. Além disto, há clara necessidade de reforço dos programas de educação médica continuada, principalmente para os pediatras, que são o maior número de profissionais engajados no cuidado de pacientes com DA no Brasil, e que ainda não adotam recomendações importantes dos consensos.

No tocante aos consensos de tratamento, a adesão a tais diretrizes não garantirá o êxito do tratamento clínico em quaisquer circunstâncias, devem meramente auxiliar os médicos categorizando as opções terapêuticas disponíveis e fornecendo detalhes críticos para tratar da melhor forma possível cada paciente; contudo análises sistemáticas de tais consensos de tratamento são capazes de prover relevantes achados.

Finalmente, há de se dizer que foi valioso todo o aprendizado deste tema fascinante, a colaboração que foi estabelecida entre as sociedades médicas ASBAI, SBD e SBP e a participação dos médicos especialistas no esforço de viabilizar este estudo. Afinal, médicos e seus pacientes devem fazer o juízo final sobre o emprego de qualquer terapia com base em toda a conjuntura e na variabilidade e comportamento biológico conhecido da DA.

REFERÊNCIAS

- ABUABARA, K., YU, A. M., OKHOVAT, J. P., ALLEN, E. & LANGAN, S. M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Allergy**. v. 73, p. 696–704, 2017.
- ADDOR, FAS.; et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia*. v. 85, n. 2, p. 184 – 94, 2010.
- AKDIS CA, AKDIS M, BIEBER T, BINDSLEV-JENSEN C, BOGUNIEWICZ M, EIGENMANN P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology/PRACTALL Consensus Report. **J Allergy Clin Immunol**. v. 118, p. 152-69, 2006.
- AKIRA, S.; UEMATSU, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**. v.124, n. 4.p.783-801,2006.
- ALLAKHVERDI Z, COMEAU MR, JESSUP HK, YOON BR, BREWER A, CHARTIER S et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med*. v. 204, p. 253–258, 2007.
- AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY (AAD). **About the AAD**. Disponível em:< <https://www.aad.org>>. Acesso em: outubro, 2018.
- AMOR, KT.; RYAN, C.; MENTER, A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. **J Am Acad Dermatol**. v. 63, p. 925 – 46, 2010.
- ANDERSEN, RM.; THYSSEN, JP.; MAIBACH, HI. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. v.30, n.4, p. 604-18,2016.
- ANTUNES, AA.; SOLÉ D.; CARVALHO, VO.; BAU ,AEK.; KUSCHNIR ,FC.; MALLOZI, MC.; ET AL. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Braz J Allergy Immunol**. v. 1, n. 2, p. 131-156, 2017.
- AOKI, V.; LORENZINI, D.; ORFALI, RL.; ZANIBONI, MC.; OLIVEIRA, ZNP.; RIVITTI-MACHADO, MC.; TAKAOKA, R.; WEBER, MB.; CESTARI, T.; GONTIJO, B.; RAMOS, AMC.; SILVA, CMR.; CESTARI, SDGP.; SOUTO-MAYOR, S.; CARNEIRO, FR.; CERQUEIRA, AMM.; LACZYNSKI, C.; PIRES, MC. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. **An Bras Dermatol**. v. 94(2 Suppl 1):67-75,2019.
- ASHER, MI.; MONTEFORT, S.; BJÖRKSTÉN, B.; LAI, CK.; STRACHAN, DP.; WEILAND, SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asth-

ma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. **Lancet**. v. 368, p. 733-43, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA (ASBAI). **Missão, visão e valores**. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/>>. Acesso em: outubro, 2018.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA). **Medicamentos biológicos na prática médica** /organização AMB - Associação Médica Brasileira, Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. -- São Paulo: Interfarma, 2013.
E-book. Disponível em:< <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/35-livro-amb-site.pdf/>>. Acesso em: setembro, 2018.

ASSOCIAÇÃO DE APOIO À DERMATITE ATÓPICA (AADA). **O que causa?**
Disponível em: <<http://www.aada.org.br/>>. Acesso em: setembro, 2018.

AURIEMMA, M.; VIANALE, G.; AMERIO, P.; REALE, M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. **Eur Cytokine Netw**. v. 24, n. 1, p. 37-44, 2013.

BARCO D, GIMÉNEZ-ARNAU A. Xerosis: a dysfunction of the epidermal barrier. *Actas Dermosifiliogr*. v. 99, n. 9, p. 671-82, 2008.

BECK, L. A. et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. **J. Allergy Clin. Immunol**. v. 124, p. 260–269, 2009.

BECK, LA.; THAÇI, D.; HAMILTON, JD.; GRAHAM, NM.; BIEBER, T.; ROCKLIN, R.; MING, JE.; REN, H.; KAO, R.; SIMPSON, E.; ARDELEANU, M.; WEINSTEIN, SP.; PIROZZI, G.; GUTTMAN-YASSKY, E.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; HAGER, MD.; STAHL, N.; YANCOPOULOS, GD.; RADIN, AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. **N Engl J Med**. v.371, n.2, p.130-9, 2014.

BERTH-JONES, J.; TAKWALE, A.; TAN, E.; BARCLAY, G.; AGARWAL, S.; AHMED, I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. **Br J Dermatol** 2002; 147:324-30.

BIEBER, T.; VICK, K.; FÖLSTER-HOLST, R.; BELLONI-FORTINA, A.; STÄDTLER, G.; WORM, M.; ARCANGELI, F. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. **Allergy**. v.62, n. 2, p.184-9, 2007.

BIEBER, T. Atopic dermatitis. **N Engl J Med**. v. 358, n. 14, p.1483-94, 2008.

BIRD, JA.; LACK, G.; PERRY, TT. Clinical management of food allergy. **J Allergy Clin Immunol Pract**. V. 3, N. 1, P.1-11, 2015.

BLAKELY, K.; GOODERHAM, M.; PAPP, K. Dupilumab, A Monoclonal Antibody for Atopic Dermatitis: A Review of Current Literature. **Skin Therapy Lett**. v. 21, n.2, p. 1-5, 2016.

BOGUNIEWICZ, M; LEUNG DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. **J Allergy Clin Immunol.** v.125, n. 1, p. 4 – 13, 2010.

BORNHÖVD, EC.; BURGDORF, WHC.; WOLLENBERG, A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. **Curr Opin Investig Drugs.** v. 3, p. 708–712, 2002.

BRAFF, MH.; GALLO, RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. **Curr Top Microbiol Immunol.** v. 306, p.91-110, 2006.

BRANCO, TB.; GUIMARAES, JP. Modulation of skin microbiota by topical prebiotics. **Skin Care H&PC Today.** v. 10, p. 21-7, 2015.

BRANDT, EB.; SIVAPRASAD, U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. **J Clin Cell Immunol.** 2 (3), 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Dermatologia na Atenção Básica / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde.** - 1ª edição. - Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BREUER K, WERFEL T, KAPP A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. **Am J Clin Dermatol.** v. 6, p. 65–77, 2005.

BULA DUPIXENT®: Dupilumabe [bula de medicamento na internet]. Farmacêutico responsável técnico Ricardo Jonsson. Suzano- SP: **Sanofi Medley Farmacêutica Ltda**; 2020. Disponível em: < <https://www.bulario.com/dupixent/>>. Acesso em julho, 2020.

BYLUND S, KOBYLETZKI LB, SVALSTEDT M, SVENSSON Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. **Acta Derm Venereol.** 2020

CALLEN, J.; CHAMLIN, S.; EICHENFIELD, LF.; ELLIS, C.; GIRARDI, M.; GOLDFARB, M.; HANIFIN, J.; LEE, P.; MARGOLIS, D.; PALLER, AS.; PIACQUADIO, D.; PETERSON, W.; KAULBACK, K.; FENNERTY, M.; WINTROUB, BU. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. **Br J Dermatol.** v. 156, n.2, p. 203-21, 2007.

CALOV, M. et al. The Association Between Season of Birth and Atopic Dermatitis in the Northern Hemisphere: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 2, p. 674- 680.e5, 2020.

CARVALHO, VO.; SOLÉ, D.; ANTUNES, AA.; BAU, AEK.; KUSCHNIR, FC.; MALLOZI, MC.; et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Braz J Allergy Immunol.** v.1, n.2, p. 157-182, 2017.

CASTRO APM, SOLÉ D, ROSÁRIO FILHO NA, JACOB CMA, RIZZO MCFV, FERNANDES MFM, VALE SOR. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** v.29, n.6, p.268-282,2006.

CATHERINE MACK CORREA, M.; NEBUS, J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. **Dermatol Res Pract.** 2012; 2012:836931.

CESTARI, SC.; PIRES, MC. Imunomoduladores e imunossupressores sistêmicos e tópicos. In Pires & Cestari. **Dermatite atópica.** Rio de Janeiro: Diagraphic. p 117-36, 2005.

CHALMERS, JR.; THOMAS, KS.; APFELBACHER, C.; WILLIAMS, HC.; PRINSEN, CA.; SPULS, PI.; SIMPSON, E.; GERBENS, LAA.; BOERS, M.; BARBAROT, S.; STALDER, JF.; ABUABARA, K.; AOKI, V.; ARDELEANU, M.; ARMSTRONG, J.; BANG, B.; BERENTS, TL.; BURTON, T.; BUTLER, L.; CHUBACHI, T.; CRESSWELL-MELVILLE, A.; DELOZIER, A.; ECKERT, L.; EICHENFIELD, L.; FLOHR, C.; FUTAMURA, M.; GADKARI A.; GJERDE, ES.; VAN HALEWIJN, KF.; HAWKES, C.; HOWELLS, L.; HOWIE, L.; HUMPHREYS, R.; ISHII, HÁ.; KATAOKA, Y.; KATAYAMA, I.; KOUWENHOVEN, W.; LANGAN, SM.; LESHEM, YA.; MERHAND, S.; MINA-OSORIO, P.; MUROTA, H.; NAKAHARA, T.; NUNES, FP.; NYGAARD, U.; NYGÅRDAS, M.; OHYA, Y.; ONO, E.; REHBINDER, E.; ROGERS, NK.; ROMEIJN, GLE.; SCHUTTELAAR, MLA.; SEARS, AV.; SIMPSON, MA.; SINGH, JÁ.; SROUR, J.; STUART, B.; SVENSSON, Å.; TALMO, G.; TALMO, H.; TEIXEIRA, HD.; THYSSEN, JP.; TODD, G.; TORCHET, F.; VOLKE, A.; VON KOBYLETZKI, L.; WEISSHAAR, E.; WOLLENBERG, A.; ZANIBONI, M. Report from the fifth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). **Br J Dermatol.** v.178, n.5, p. e332-e341, 2018.

CHANG, A.; ROBISON, R.; CAI, M.; SINGH, AM. Natural History of Food-Triggered Atopic Dermatitis and Development of Immediate Reactions in Children. **J Allergy Clin Immunol Pract.** v.4, n. 2, p.229-36, 2016.

CHARMAN, CR.; MORRIS, AD.; WILLIAMS, HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. **Br J Dermatol.** v. 142, p. 931–936, 2000.

CHARMAN CR, VENN AJ, WILLIAMS HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. **Arch Dermatol.** v.140, n. 12, p. 1513-9. Erratum in: **Arch Dermatol.** v.141, n. 3, p. 381, 2005.

CHEN, SL.; YAN, J.; WANG, FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. **J Dermatolog Treat.** v. 21, p.144–156, 2010.

COLE, C.; KROBOTH, K.; SCHURCH, NJ.; SANDILANDS, A.; SHERSTNEV, A.; O'REGAN, GM.; WATSON, RM.; MCLEAN, WH.; BARTON, GJ.; IRVINE, AD.; BROWN, SJ. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol.** v.134, n.1, p.82-91, 2014.

CORK, MJ.; BRITTON, J.; BUTLER, L.; YOUNG, S.; MURPHY, R.; KEOHANE, SG. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. **Br J Dermatol.** v.149, n. 3, p.582-9, 2003

CZARNOWICKI, T.; KRUEGER, JG.; GUTTMAN-YASSKY, E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. **J Allergy Clin Immunol Pract.** v. 2, n.4, p. 371-9, 2014.

CZARNOWICKI, T.; KRUEGER, JG.; GUTTMAN-YASSKY, E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. **J Allergy Clin Immunol.** v. 139, p. 1723–1734, 2017.

DANBY, SG. Biological variation in skin barrier function: from A (atopic dermatitis) to X (xerosis). **Curr Probl Dermatol.** v. 49, p. 47–60, 2016.

DARSOW, U.; WOLLENBERG, A.; SIMON, D.; TAÏEB, A.; WERFEL, T.; ORANJE, A.; GELMETTI, C.; SVENSSON, A.; DELEURAN, M.; CALZA, AM.; GIUSTI, F.; LÜBBE, J.; SEIDENARI, S.; RING, J. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 24, n. 3, p. 317-28, 2010.

DAVID, TJ.; CAMBRIDGE, GC.; Bacterial infection and atopic eczema. **Arch Dis Child.** v. 61, p. 20 – 3, 1986.

DECKERS, IA.; MCLEAN, S.; LINSSEN, S.; MOMMERS, M.; VAN SCHAYCK, CP, SHEIKH, A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. **PLoS One.** v. 7, 2012.

DEKRUYFF RH, ZHANG W, NADEAU KC, LEUNG DYM, WILLS-KARP M. Summary of the keystone symposium “origins of allergic disease: microbial, epithelial and immune interactions,” March 24-27, Tahoe city, California. **J Allergy Clin Immunol.** v.145, n.4, p.1072-81,2020

DEMEHRI, S.; MORIMOTO, M.; HOLTZMAN, MJ.; KOPAN, R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. **PLoS Biol.** v. 7, 2009.

DEO M, YUNG A, HILL S, RADEMAKER M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. **Int J Dermatol.** v. 53, n. 8, p.1037-41, 2014.

DEVILLERS, AC.; ORANJE, AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. **Pediatr Dermatol.** v. 29, p.24-7, 2012.

DHARMAGE, SC.; LOWE, AJ.; MATHESON, MC.; BURGESS, JA.; ALLEN, KJ.; ABRAMSON, MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. **Allergy.** v.69, n. 1, p. 17-27, 2014.

DOHI, M.; OKUDAIRA, H.; SUGIYAMA, H.; TSURUMACHI, K.; SUKO, M.; NAKAGAWA, T. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma. **Int Arch Allergy Immunol.** v. 92, p. 138–142, 1990.

DRAELOS, ZD. Modern moisturizer myths, misconceptions, and truths. **Cutis.** v. 91, p. 308-14, 2013.

DRAAISMA, E; GARCIA-MARCOS, L ; MALLOL, J ; SOLÉ, D ; PÉREZ-FERNÁNDEZ, V ; BRAND, PAUL L P . A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. **Pediatr Allergy Immunol.** v. 26, n.4, p. 359-366, 2015.

DRISLANE C, IRVINE AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v.124, n. 1, p.26-34, 2020.

EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY (EADV). **Members.** Disponível em: <<https://www.eadv.org/>>. Acesso em outubro, 2018.

EICHENFIELD, LF.; HANIFIN, JM.; BECK, LA.; LEMANSKE, RF JR.; SAMPSON, HA.; WEISS, ST.; LEUNG, DY. Atopic dermatitis, and asthma: parallels in the evolution of treatment. **Pediatrics.** v. 111, n. 3, p.608-16, 2003.

EICHENFIELD, LF.; TOM, WL.; CHAMLIN, SL.; FELDMAN, SR.; HANIFIN, JM.; SIMPSON, EL.; BERGER, TG.; BERGMAN, JN.; COHEN, DE.; COOPER, KD.; CORDORO, KM.; DAVIS, DM.; KROL, A.; MARGOLIS, DJ.; PALLER, AS.; SCHWARZENBERGER, K.; SILVERMAN, RA.; WILLIAMS, HC.; ELMETS, CA.; BLOCK, J.; HARROD, CG.; SMITH BEGOLKA, W.; SIDBURY, R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. **J Am Acad Dermatol.** v. 70, n. 2, p. 338-51, 2014a.

EICHENFIELD, LF.; TOM, WL.; BERGER, TG.; KROL, A.; PALLER, AS.; SCHWARZENBERGER, K.; BERGMAN, JN.; CHAMLIN, SL.; COHEN, DE.; COOPER, KD.; CORDORO, KM.; DAVIS, DM.; FELDMAN, SR.; HANIFIN, JM.; MARGOLIS, DJ.; SILVERMAN, RA.; SIMPSON, EL.; WILLIAMS, HC.; ELMETS, CA.; BLOCK, J.; HARROD, CG.; SMITH BEGOLKA, W.; SIDBURY, R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. **J Am Acad Dermatol.** v. 71, n. 1, p. 116-32, 2014b.

EICHENFIELD, LF.; AHLUWALIA, J.; WALDMAN, A.; BOROK, J.; UDKOFF, J.; BOGUNIEWICZ, M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American

Academy of Dermatology guidelines. **J Allergy Clin Immunol.** V. 139(4S): S49-S57, 2017.

EL-KHALAWANY, MA.; HASSAN, H.; SHAABAN, D.; GHONAIM, N.; EASSA B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. **Eur J Pediatr.** v. 172, p. 351-6, 2013.

ELLISON, JA.; PATEL, L.; RAY, DW.; DAVID, TJ.; CLAYTON, PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. **Pediatrics.** v. 105, n. 4, p.794–799, 2000.

EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European task force on atopic dermatitis. **Dermatology.** v. 186, n. 1, p. 23-31, 1993.

EYERICH, K.; NOVAK, N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. **Allergy.** v. 68, n. 8, p. 974-82, 2013.

FEINGOLD, KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. **J Lipid Res.** V. 48, N. 12, P. 2531-46, 2007.

FILIPIAK-PITTROFF, B.; SCHNOPP, C.; BERDEL, D.; NAUMANN, A.; SEDLMEIER, S.; ONKEN, A.; et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. **J Allergy Clin Immunol.** v. 128, n. 6, p. 1235-41, 2011.

FISHBEIN, AB.; SILVERBERG, JI.; WILSON, EJ.; ONG PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. **J Allergy Clin Immunol Pract.** 2020 Jan;8(1):91-101.

FOWLER, J. Understanding the role of natural moisturizing factor in skin hydration. **Pract Dermatol.** p. 36 – 40, 2012.

FRANKEL, HC.; QURESHI, AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. **Am J Clin Dermatol.** v. 13, p. 113-23, 2012.

FUTAMURA M, LESHEM YA, THOMAS KS, NANKERVIS H, WILLIAMS HC, SIMPSON EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. **J Am Acad Dermatol.** v.74, n 2, p. 288-94, 2016.

GALLI E, CINICOLA B, CARELLO R, CAIMMI S, BRINDISI G, DE CASTRO G, ZICARI AM, TOSCA MA, MANTI S, MARTELLI A, CALVANI M, CRAVIDI C, MARSEGLIA GL, CARDINALE F, MIRAGLIA DEL GIUDICE M, CAFFARELLI C, DUSE M. Atopic dermatitis. **Acta Biomed.** V. 91(11-S):e2020011, 2020.

GANDHI, NA.; PIROZZI, G.; GRAHAM, NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. **Expert Rev Clin Immunol.** v. 13, n.5, p. 425-437, 2017.

GARCÍA PONTE, L.; EBERT, U. Frontiers of rapid itch relief: a review of

methylprednisolone aceponate. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 26, n. 6, p. 9-13, 2012.

GARMHAUSEN, D. et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. **Allergy.** v. 68, p. 498–506, 2013.

GELMETTI, C.; METZ, M.; PROKSCH, E. Expert panel on best practices in atopic dermatitis management: outcome and recommendations. **KOM Dermatol.** v. 10, p. 1–4, 2015.

GIMÉNEZ-ARNAU, A. Standards for the Protection of Skin Barrier Function. **Curr Probl Dermatol.** v. 49, p. 123-34, 2016.

GRACIA, MP.; MELLO, JFDE.; FERNANDES, MDEFM.; WANDALSEN, NF. Frequência de Sintomas Associados à Asma e Doenças Alérgicas em Adultos Jovens, na Cidade de Santo André, SP. **Rev Bras Crescimento Desenvol Hum.** v. 18, n. 2, p. 201-208, 2008.

HANIFIN, J.M.; RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. **Acta Dermat Venereal.** v. 92, p. 44-7, 1980.

HANIFIN, JM.; SCHNEIDER, LC.; LEUNG, DY.; ELLIS, CN.; JAFFE, HS.; IZU, AE.; et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. **J Am Acad Dermatol.** v. 28, p. 189-97, 1993.

HANIFIN JM, THURSTON M, OMOTO M, CHERILL R, TOFTE SJ, GRAEBER M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. **Exp Dermatol.** v.10, n.1, p. 11-8, 2001.

HANIFIN, J.; GUPTA, AK.; RAJAGOPALAN, R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. **Br J Dermatol.** v. 147, p. 528–537, 2002.

HARDING, CR. The stratum corneum: structure and function in health and disease. **Dermatol Ther.** 17 Suppl, V. 1, P. 6-15, 2004.

HEBERT, AA. Desonide foam 0.05%: safety in children as young as 3 months. **J Am Acad Dermatol.** v.59, p. 334–340, 2008.

HEIMALL J, SPERGEL JM. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. **Expert Rev Clin Immunol.** v.8, p. 189–197, 2012.

HELLER, M.; SHIN, HT.; ORLOW, SJ.; SCHAFFER, JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. **Br J Dermatol.** v. 157, p. 127-32, 2007.

HENGGE, UR.; RUZICKA, T.; SCHWARTZ, RA.; CORK, MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. **J Am Acad Dermatol.** v. 54, p. 1–15, 2006.

HIJNEN, DJ. Shifting paradigms in the immunology of atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol.** v.145, n.5, p. 1360-1362, 2020.

HINZ, T.; et al. Atopic dermo-respiratory syndrome is a correlate of eczema herpeticum. **Allergy.** v. 66, p. 925–933, 2011.

HOGAN, MB.; PEELE, K.; WILSON, NW. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. **J Allergy (Cairo).** V. 90, P. 1940, 2012.

IRVINE AD, MCLEAN WH, LEUNG DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. **N Engl J Med.** v. 365, n. 14, p. 1315-27, 2011.

ILLI, S.; VON MUTIUS, E.; LAU, S.; NICKEL, R.; GRÜBER, C.; NIGGEMANN, B.; WAHN, U. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. **J Allergy Clin Immunol.** v. 113, n. 5, p. 925-31, 2004.

IMOTO, Renata Robl. Influência da suplementação de vitamina D na gravidade da dermatite atópica na faixa etária pediátrica. 2016.

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.** v. 86, p. 1162-72, 1997.

KABASHIMA, K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. **J Dermatol Sci.** v. 70, n.1, p. 3-11, 2013.

KAPP, A.; PAPP, K.; BINGHAM, A.; FOLSTER-HOLST, R.; ORTONNE, JP.; POTTER, PC.; et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. **J Allergy Clin Immunol.** v. 110, p. 277–284, 2002.

KAPUR, S.; WATSON, W.; CARR, S. Atopic dermatitis. **Allergy Asthma Clin Immunol.** v. 12; 14(Suppl 2):52, 2018.

KATAYAMA, I.; AIHARA, M.; OHYA, Y.; SAEKI, H.; SHIMOJO, N.; SHOJI, S.; TANIGUCHI, M.; YAMADA, H. Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis. **Allergol Int.** v. 66, n. 2, p. 230-247, 2017.

KENNEDY, K.; HEIMALL, J.; SPERGEL, JM. Advances in atopic dermatitis in 2017. **J Allergy Clin Immunol.** V. 142(6):1740–7, 2018.

KERSCHENLOHR K, DARSOW U, BURGDORF WH, RING J, WOLLENBERG A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. **Cur Allergy Asthma Rep.** v.4:285-9,2004.

KEZIC, S.; JAKASA, I. Filaggrin and Skin Barrier Function. **Curr Probl Dermatol.** V. 49, P. 1-7, 2016.

KONG, HH.; SEGRE, JA. Skin microbiome: looking back to move forward. **J Invest Dermatol.** v. 132, p. 933–9, 2012.

KRAFT M, WORM M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. **Expert Rev Clin Immunol.** v. 13, n. 4, p. 301-310, 2017.

KRUTMANN, J. Phototherapy for atopic dermatitis. **Clin Exp Dermatol.** v. 25, p. 552-8, 2000.

KRYSKO, O.; TEUFELBERGER, A.; VAN NEVEL, S.; KRYSKO, DV.; BACHERT, C. Protease/antiprotease network in allergy: The role of Staphylococcus aureus protease-like proteins. **European Journal of Allergy and Clinical Immunology.** v.74, n.11, p.2077–2086, 2019.

KUO, IH.; YOSHIDA, T.; DE BENEDETTO, A.; BECK, LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol.** v. 131, n. 2, p. 266-78, 2013.

LACK, G.; FOX, D.; NORTHSTONE, K.; GOLDING, J.; AVON. Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. **N Engl J Med.** v. 348, n.11, p. 977-85, 2003.

LAGOS, BR.; MAIBACH, HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. **Br J Dermatol.** v. 139, p. 763–766, 1998.

LEE, JH.; SON, SW.; CHO, SH. **Allergy Asthma Immunol Res.** v. 8, n. 3, p. 181-90, 2016.

LODÉN, M. The clinical benefit of moisturizers. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2005 Nov;19(6):672-88; quiz 686-7.

LODÉN, M. Treatments Improving Skin Barrier Function. **Curr Probl Dermatol.** p. 49, p. 112-22, 2016.

LODGE, CJ.; LOWE, AJ.; GURRIN, LC.; HILL, DJ.; HOSKING, CS.; KHALAFZAI, RU et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. **J Allergy Clin Immunol.** v. 128, p.782–788, 2011.

LONG CC, MILLS CM, FINLAY AY. A practical guide to topical therapy in children. **Br J Dermatol.** v. 138, p. 293–296, 1998.

LUGER, TA. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 25, n. 3, p. 251-8, 2011.

LUGER, T.; BOGUNIEWICZ, M.; CARR, W.; CORK, M.; DELEURAN, M.; EICHENFIELD, L.; et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. **Pediatr Allergy Immune.** v. 26, p. 306-15, 2015.

LYAKHOVITSKY, A.; BARZILAI, A.; HEYMAN, R.; BAUM, S.; AMICHAJ, B.; SOLOMON, M.; et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 24, p. 43-9, 2010.

MAJOIE, IM.; OLDHOFF, JM.; VAN WEELDEN, H.; LAAPER-ERTMANN, M.; BOUSEMA, MT.; SIGURDSSON, V.; et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. **J Am Acad Dermatol.** v. 60, p. 77-84, 2009.

MANOUSAKI, D.; PATERNOSTER, L.; STANDL, M.; MOFFATT, MF.; FARRALL, M.; BOUZIGON, E.; STRACHAN, DP.; DEMENAI, F.; LATHROP, M.; COOKSON, WOCM.; RICHARDS, JB. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. **PLoS Med.** v. 9, n. 14(5), 2017.

MARENHOLZ, I.; KERSCHER, T.; BAUERFEIND, A.; ESPARZA-GORDILLO, J.; NICKEL, R.; KEIL, T et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. **J Allergy Clin Immunol.** v. 123, p. 911–916, 2009.

MCGREGOR, SP.; FARHANGIAN, ME.; HUANG, KE.; FELDMAN, SR. Treatment of atopic dermatitis in the United States: Analysis of data from the national ambulatory medical care survey. **J Drugs Dermatology** [Internet]. V.16(3):250–5, 2017.

MESQUITA, KC.; IGREJA, ACSM.; COSTA, IMC. Dermatite atópica e vitamina D: fatos e controvérsias. **An Bras Dermatol.** V. 88, N. 6, P. 945-53, 2013.

MEURER, M.; FOLSTER-HOLST, R.; WOZEL, G.; et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. **Dermatology.** v. 205, p. 271–277, 2002.

MICHAELS, AS.; CHANDRASEKARAN, SK.; SHAW, JE. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. **Am Inst Chem Eng J.** v. 21, p. 985-96, 1975.

MOHIUDDIN, MS.; RAMAMOORTHY, P.; REYNOLDS, PR.; CURRAN-EVERETT, D.; LEUNG, DY. Increased compound heterozygous filaggrin mutations in severe atopic dermatitis in the United States. **J Allergy Clin Immunol Pract.** v. 1, n. 5, p. 534-6, 2013.

MOLLANAZAR, NK.; SMITH, PK.; YOSIPOVITCH, G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? **Clin Rev Allergy Immunol.** v. 51, n. 3, p. 263-292, 2016.

NETO, HJC.; SOLÉ, D.; CAMARGOS, P.; ROSÁRIO, NA.; SARINHO, EC.; CHONG-SILVA, DC.; et al. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. **Braz J Allergy Immunol.** v. 2, n. 2, p. 163-208, 2018.

NODA, S.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; UNGAR, B.; KIM, S.J.; DE GUZMAN STRONG, C.; XU, H.; PENG, X.; ESTRADA, YD.; NAKAJIMA, S.; HONDA, T.; SHIN, JU.; LEE, H.; KRUEGER, JG.; LEE, KH.; KABASHIMA, K.; GUTTMAN-YASSKY, E. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. **J Allergy Clin Immunol.** v. 136, n. 5, p. 1254-64 2015

NOTAY M, FOOLAD N, VAUGHN AR, SIVAMANI RK. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment and Prevention of Adult Dermatological Diseases. **Am J Clin Dermatol.** v. 18, n. 6, p. 721-732, 2017.

OLSEN, J. R., GALLACHER, J., PIGUET, V. & FRANCIS, N. A. Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review. **Fam. Pract.** v. 31, p. 130–136 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Global Health Data Exchange. Disponível em: < <http://ghdx.healthdata.org/>>. Acesso em: outubro de 2018.

ORFALI, RL.; SHIMIZU, MM.; TAKAOKA, R.; ZANIBONI, MC.; ISHIZAKI, AS.; COSTA, AA.; TIBA, AP.; SATO, MN.; AOKI, V. **Rev Assoc Med Bras** (1992). v. 59, n. 3, p. 270-5, 2013.

PALLER, AS.; MANCINI, AJ.; HURWITZ, S. **Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence.** 5a ed. Nova lorque: Elsevier. p. 640, 2016.

PALLER, AS.; SPERGEL, JM.; MINA-OSORIO, P.; IRVINE AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. **J Allergy Clin Immunol.** v.143, n.1, p.46-55, 2019.

PALLER, AS.; KONG, HH.; SEED, P.; SHRUTI NAIK, S.; SCHARSCHMIDT, TC.; GALLO, RL et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol.** v.143, n.1, p.26-35, 2019.

PALLER, AS.; SIEGFRIED, EC.; SIMPSON, EL.; CORK, MJ.; LOCKSHIN, B.; KOSLOSKI, MP et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety, and efficacy. **J Europ Acad Dermatol Venereaol.** v.35(2) p. 464-475, 2020.

PARISER, D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. **Am J Ther.** v. 16, p. 264–273, 2009.

PARK, H. Y. et al. *Staphylococcus aureus* colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. **Ann. Dermatol.** v. 25, p. 410–416, 2013.

PASTORE, S.; KORKINA, L. Redox imbalance in T cell-mediated skin diseases. **Mediators Inflamm.** 2010.

PATERNOSTER, L. ET AL. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. **J. Allergy Clin. Immunol.** v. 141, 964–971, 2018.

PENG, W.; NOVAK, N. Pathogenesis of atopic dermatitis. **Clin Exp Allergy.** Mar; 45(3):566-74, 2015.

PETERS, AS.; KELLBERGER, J.; VOGELBERG, C.; DRESSEL, H.; WINDSTETTER, D.; WEINMAYR, G.; GENUNEIT, J.; NOWAK, D.; VON MUTIUS, E.; RADON, K. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. **J Allergy Clin Immunol.** v. 126, n. 3, p. 590-5, 2010.

PONA, A.; CLINE, A.; KOLLI, S.; FELDMAN, F.; FLEISCHER, AFJ. Prescribing Patterns for Atopic Dermatitis in the United States. **J Drugs Dermatol.** V. 18(10):987–90, 2019.

POTTEN, CS. Cell replacement in epidermis (keratopoiesis) via discrete units of proliferation. **Int Rev Cytol.** v. 69, p. 271–318, 1981

PROKSCH, E.; BRANDNER, JM.; JENSEN, JM. The skin: an indispensable barrier. **Exp Dermatol.** v. 17, p. 1063–1072, 2008.

QUEILLE-ROUSSEL, C.; PAUL, C.; DUTEIL, L.; LEFEBVRE, MC.; RAPATZ, G.; ZAGULA, M.; et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. **Br J Dermatol,** v. 144, p. 507-13, 2001.

REHAL, B.; ARMSTRONG, AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985–2010. **PloS one.** V. 6, 2011.

REITAMO, S.; WOLLENBERG, A.; SCHOPF, E.; et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. **Arch Dermatol.** v. 136, p. 999–1006, 2000.

RIPPKE, F.; SCHREINER, V.; DOERING, T.; MAIBACH, HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*. **Am J Clin Dermatol.** v.5, n. 4, p. 217-23, 2004.

RODENBECK DL, SILVERBERG JI, SILVERBERG NB. Phototherapy for atopic dermatitis. **Clin Dermatol.** v. 34, n. 5, p. 607-13, 2016.

ROEKEVISCH, E.; SPULS, P I.; KUESTER, D.; LIMPENS, J.; SCHMITT, J. Efficacy, and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. **J Allergy Clin Immunol.** v. 133, p. 429-38, 2014.

ROSÁRIO CS, ROSÁRIO FILHO NA. Hipersensibilidade a ácaros e dermatite atópica. **Arq Asma Alerg Imunol.** v.1, n.3, p.319-20, 2017.

RUZICKA, T; BIEBER, T; SCHOPF, E; et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. **N Engl J Med.** v. 337, p. 816–821, 1997.

SAMPSON, HA.; ALBERGO, R. Comparison of results of skin tests, RAST and double-blind, placebo-controlled food challenges with atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol.** 1984; 74:26-33.

SÁNCHEZ-BORGES, M.; ENRIQUE FERNANDEZ-CALDAS E, THOMAS WR, CHAPMAN MD, LEE BW, CARABALLO L. et al. international consensus (ICON) on clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. **World Allergy Organization Journal** 10:14, 2017.

SANOFI AND REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. DUPIXENT® (dupilumab). **Indications.** Disponível em < <https://www.dupixent.com/>>. Acesso em: outubro, 2018.

SCHMITT, J.; LANGAN, S.; WILLIAMS, HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. **J Allergy Clin Immunol.** v. 120, p. 1389–1398, 2007.

SCHMITT, J.; VON KOBYLETZKI, L.; SVENSSON, A.; APFELBACHER, C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Dermatol.** v. 164, p. 415–428, 2011.

SCHMITT, J.; BUSKE-KIRSCHBAUM, A.; TESCH, F et al. Increased attention-deficit/hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with history of anti-histamine use. **Allergy.** V 73: 615–626, 2018.

SCHNEIDER L, TILLES S, LIO P, BOGUNIEWICZ M, BECK L, LEBOVIDGE J, NOVAK N, BERNSTEIN D, BLESSING-MOORE J, KHAN D, LANG D, NICKLAS R, OPPENHEIMER J, PORTNOY J, RANDOLPH C, SCHULLER D, SPECTOR S, TILLES S, WALLACE D. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. **J Allergy Clin Immunol.** v. 131, n. 2, p. 295-9, 2013.

SCHNEIDER, LC.; BAZ, Z.; ZARCONE, C.; ZURAKOWSKI, D. Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v. 80, p. 263-8, 1998.

SCHNEIDER, L.; TILLES, S.; LIO, P.; BOGUNIEWICZ, M.; BECK, L.; LEBOVIDGE, J.; NOVAK, N.; BERNSTEIN, D.; BLESSING-MOORE, J.; KHAN, D.; LANG, D.; NICKLAS, R.; OPPENHEIMER, J.; PORTNOY, J.; RANDOLPH, C.; SCHULLER, D.;

SCHULTZ LARSEN FV, HOLM NV. Atopic dermatitis in a population based twin series: concordance rates and heritability estimation. **Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).** p. 114-159, 1985.

SELTMANN, J., ROESNER, L. M., VON HESLER, F. W., WITTMANN, M. & WERFEL, T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. **J. Allergy Clin. Immunol.** v. 135, p. 1659–1661, 2015.

SHER, LG.; CHANG, J.; PATEL, IB.; BALKRISHNAN, R.; FLEISCHER, AB JR. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. **Acta Derm Venereol.** v. 92, p. 455–61; 2012.

SIDBURY, R.; DAVIS, DM.; COHEN, DE.; CORDORO, KM.; BERGER, TG.; BERGMAN, JN.; CHAMLIN, SL.; COOPER, KD.; FELDMAN, SR.; HANIFIN, JM.; KROL, A.; MARGOLIS, DJ.; PALLER, AS.; SCHWARZENBERGER, K.; SILVERMAN, RA.; SIMPSON, EL.; TOM, WL.; WILLIAMS, HC.; ELMETS, CA.; BLOCK, J.; HARROD, CG.; BEGOLKA, WS.; EICHENFIELD, LF. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. **J Am Acad Dermatol.** v. 71, n. 2, p. 327–49, 2014a.

SIDBURY R, TOM WL, BERGMAN JN, COOPER KD, SILVERMAN RA, BERGER TG, CHAMLIN SL, COHEN DE, CORDORO KM, DAVIS DM, FELDMAN SR, HANIFIN JM, KROL A, MARGOLIS DJ, PALLER AS, SCHWARZENBERGER K, SIMPSON EL, WILLIAMS HC, ELMETS CA, BLOCK J, HARROD CG, SMITH BEGOLKA W, EICHENFIELD LF. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. **J Am Acad Dermatol.** v. 71, n. 6, p. 1218–33, 2014b.

SIEGFRIED, EC.; JAWORSKI, JC.; KAISER, JD.; HEBERT, AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. **BMC pediatrics.** v.16:75, 2016.

SILVERBERG, J. I.; HANIFIN, J. M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. **J. Allergy Clin. Immunol.** v. 132, p. 1132–1138, 2013.

SILVERBERG, JI.; et al. Sensitivity of Investigator's Global Assessment in discerning treatment-related clinical benefits in atopic dermatitis: a post-hoc analysis of the LIBERTY AD SOLO studies. Abstract 6840. Apresentado no **American Academy of Dermatology (AAD)** annual scientific meeting 2018. San Diego, EUA 16-20 fev 2018a.

SILVERBERG, JI.; GELFAND, JM.; MARGOLIS, DJ.; BOGUNIEWICZ, M.; FONACIER, L.; GRAYSON, MH.; SIMPSON, EL.; ONG, PY.; CHIESA FUXENCH, ZC. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v. 121, n. 3, p. 340–347, 2018b.

SIMON D, BIEBER T. Systemic therapy for atopic dermatites. **Allergy.** v. 69, p. 46–55, 2014.

SIMPSON, EL.; BRUIN-WELLER, M.; FLOHR, C.; ARDERN-JONES, MR.; BARBAROT, S.; DELEURAN, M.; BIEBER, T.; VESTERGAARD, C.; BROWN, SJ.; CORK, MJ.; DRUCKER, AM.; EICHENFIELD, LF.; FOELSTER-HOLST, R.; GUTTMAN-YASSKY, E.; NOSBAUM, A.; REYNOLDS, NJ.; SILVERBERG, JI.; SCHMITT, J.; SEYGER, MMB.; SPULS, PI.; STALDER, JF.; SU, JC.; TAKAOKA, R.; TRIDL-HOFFMANN, C.; THYSSEN, JP.; VAN DER SCHAFT, J.; WOLLENBERG, A.; IRVINE, AD.; PALLER, AS. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. **J Am Acad Dermatol**. v. 77, n. 4, p. 623-633, 2017.

SIMPSON EL, et al. Atopic dermatitis patients treated with dupilumab and not achieving Investigator's Global Assessment 0 or 1 demonstrated clinically meaningful and significant improvements in signs, symptoms, and quality of life: a post-hoc analysis of the LIBERTY AD SOLO studies. Abstract 6823. Apresentado no **American Academy of Dermatology (AAD)** annual scientific meeting 2018. San Diego, EUA 16-20 fev 2018.

SINGH, AM.; MOORE, PE.; GERN, JE.; LEMANSKE RF, JR.; HARTERT, TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of genevirus interactions in asthma causation. **Am J Respir Crit Care Med**. 175:10819, 2007.

SINGH P, SILVERBERG J. Real-World Outpatient Prescription Patterns for Atopic Dermatitis in the United States. **Dermatitis** [Internet]. V. 30(5):294–9, 2019.

SKABYTSKA, Y., KAESLER, S., VOLZ, T. & BIEDERMANN, T. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. **Semin. immunopathol**. v. 38, p. 29–43, 2016.

SOLE, D.; SILVA, LR.; ROSÁRIO, NA.; SARNI, ROS.; PASTORINO, AC.; JACOB, CMA, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. **Rev Bras Alerg Immunopatol**. V. 31, N.2, P. 66-89, 2008.

SOUZA, C.C.; ROSÁRIO FILHO, NA. Perfil de aeroalérgenos intradomiciliares comuns no Brasil: revisão dos últimos 20 anos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 35, n.2, p.47-52, 2012.

SPECTOR, S.; TILLES, S.; WALLACE, D. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. **J Allergy Clin Immunol**. v. 131, n.2, p. 295-9, 2013.

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**. v. 101, p. 1614–1622, 1998.

SPERGEL, JM.; PALLER, AS. Atopic dermatitis and the atopic march. **J Allergy Clin Immunol** 2003;112: S118-27.

STÄNDER, S. Atopic Dermatitis. **N Engl J Med.** V. 384(12):1136-1143, 2021.

STEFANOVIC, N.; FLOHR, C.; IRVINE, A. D. **The exposome in atopic dermatitis** **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology** Blackwell Publishing Ltd, , 1 jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194890/>>. Acesso em: 9 ago. 2020

TENNIS, P.; GELFAND, JM.; ROTHMAN, KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. **Br J Dermatol.** v. 165, p. 465–473, 2011)

THOMAS, KS.; ARMSTRONG, S.; AVERY, A.; PO, AL.; O'NEILL, C.; YOUNG, S.; WILLIAMS HC. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. **BMJ.** v. 324(7340):768, 2002.

THOMSEN, SF. Epidemiology, and natural history of atopic diseases. **Eur Clin Respir J.** v. 24, p. 2, 2015.

TONCIC, RJ.; KEZIC, S.; JAKASA, I.; et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** V. 34(8):1789-1794, 2020.

TSOI LC, RODRIGUEZ E, STOLZL D, WEHKAMP U, SUN J, GERDES S, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. **J Allergy Clin Immunol.** v.145, n.5. p.1406-15, 2020.

URRUTIA-PEREIRA, M. et al. Sleep-related disorders in Latin-American children with atopic dermatitis: A case control study. **Allergologia et Immunopathologia,** v. 45, n. 3, p. 276–282, 1 maio 2017.

VAN LEENT, EJ.; GRABER, M.; THURSTON, M.; WAGENAAR, A.; SPULS, PI.; BOS, JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. **Arch Dermatol.** v. 134, p. 805–809, 1998.

VAN LEENT, EJ.; EBELIN, ME.; BURTIN, P.; DOROBEK, B.; SPULS, PI.; BOS, JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. **Dermatology.** v. 204, p. 63–68, 2002.

VON MUTIUS, E. Gene-environment interactions in asthma. **J Allergy Clin Immunol.** v. 123, p. 3-11, 2009.

WADONDA-KABONDO N, STERNE JA, GOLDING J, KENNEDY CT, ARCHER CB, DUNNILL MG; ALSPAC Study Team. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. **Arch Dis Child.** v. 89, n. 10, p. 917-21, 2004.

WANDALSEN, GF.; CAMELO-NUNES, ICC.; NASPITZ, CK.; SOLÉ, D. Fatores de risco para eczema atópico em escolares. **Rev Inst Matern Infant Pernamb.** v. 5, p. 19-25, 2005.

WARNER, JO. 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' post treatment follow-up. **J Allergy Clin Immunol.** V.108, P. 929–937, 2001.

WEATHERHEAD, SC.; WAHIE, S.; REYNOLDS, NJ.; MEGGITT, SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. **Br J Dermatol.** v. 156, p. 346–51, 2007.

WEIDINGER, S.; O'SULLIVAN, M.; ILLIG, T.; BAURECHT, H.; DEPNER, M.; RODRIGUEZ, E.; RUETHER, A.; KLOPP, N.; VOGELBERG, C.; WEILAND, SK.; MCLEAN, WH.; VON MUTIUS, E.; IRVINE, AD.; KABESCH, M. **J ALLERGY CLIN IMMUNOL.** v. 121, n. 5, p. 1203-1209, 2008.

WEIDINGER, S.; NOVAK, N. Atopic dermatitis. **Lancet.** v. 387(10023), p. 1109–1122, 2016.

WEIDINGER, S., BAURECHT, H.; SCHMITT, J. A. 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. **Br. J. Dermatol.** v. 177, p. 999–1003, 2017.

WEIDINGER, S.; BECK, LA.; BIEBER, T.; KABASHIMA, K.; IRVINE AD. Atopic dermatitis. **Nat Rev Dis Primers.** v. 4, p. 1, 2018.

WEN, HJ.; CHEN, PC.; CHIANG, TL.; LIN, SJ.; CHUANG, YL.; GUO, YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. **Br J Dermatol.** v. 161, p. 1166–1172, 2009.

WILLIAMS, HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. **BMJ.** v. 334, p. 1272, 2007.

WILLIAMS, H.; FLOHR, C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol.** v. 118, p. 209-13, 2006.

WILLIAMS, H.; STEWART, A.; VON MUTIUS, E.; COOKSON, W.; ANDERSON, HR.; AND THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC). Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? **J Allergy Clin Immunol.** v. 121, p. 947-54, 2008.

WOLLENBERG, A.; REITAMO, S.; ATZORI, F.; et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. **Allergy.** n. 63, p. 742–750, 2008.

WOLLENBERG A, EHMANN LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. **Ann Dermatol.** v. 24, p. 253–260, 2012.

WOLLENBERG, A.; ORANJE, A.; DELEURAN, M.; SIMON, D.; SZALAI, Z.; KUNZ, B.; SVENSSON, A.; BARBAROT, S.; VON KOBYLETZKI, L.; TAIEB, A.; DE BRUIN-WELLER, M.; WERFEL, T.; TRZECIAK, M.; VESTERGARD, C.; RING, J.; DARSOW, U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 30, n. 5, p.729-47, 2016.

WOLLENBERG, A.; BARBAROT, S.; BIEBER, T.; CHRISTEN-ZAECH, S.; DELEURAN, M.; FINK-WAGNER, A.; GIELER, U.; GIROLOMONI, G.; LAU, S.; MURARO, A.; CZARNECKA-OPERACZ, M.; SCHÄFER, T.; SCHMID-GRENDELMEIER, P.; SIMON, D.; SZALAI, Z.; SZEPIETOWSKI, JC.; TAIEB, A.; TORRELO, A.; WERFEL T.; RING, J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 32, n. 5, p. 657-682, 2018a.

WOLLENBERG, A.; BARBAROT, S.; BIEBER, T.; CHRISTEN-ZAECH, S.; DELEURAN, M.; FINK-WAGNER, A.; GIELER, U.; GIROLOMONI, G.; LAU, S.; MURARO, A.; CZARNECKA-OPERACZ, M.; SCHÄFER, T.; SCHMID-GRENDELMEIER, P.; SIMON, D.; SZALAI, Z.; SZEPIETOWSKI, JC.; TAIEB, A.; TORRELO, A.; WERFEL T.; RING, J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v. 32, n.6, p. 850-878, 2018b.

WOLLENBERG, A.; CHRISTEN-ZÄCH, S.; TAIEB, A.; PAUL, C.; THYSSEN, JP.; DE BRUIN-WELLER, M.; VESTERGAARD, C.; SENESCHAL, J.; WERFEL, T.; CORK, MJ.; KUNZ, B.; FÖLSTER-HOLST, R.; TRZECIAK, M.; DARSOW, U.; SZALAI, Z.; DELEURAN, M.; VON KOBYLETZKI, L.; BARBAROT, S.; HERATIZADEH, A.; GIELER, U.; HIJNEN, DJ.; WEIDINGER, S.; DE RAEVE, L.; SVENSSON, Å.; SIMON, D.; STALDER, JF.; RING, J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** Dec;34(12):2717-2744, 2020.

WOLLINA, U. Microbiome in atopic dermatitis. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** v. 10, p. 51-56, 2017.

YAMAZAKI, Y.; NAKAMURA, Y.; NÚÑEZ, G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. **Allergol Int.** v. 66, n. 4, p. 539-544, 2017.

YOSHIDA, K.; YOKOUCHI, M.; NAGAO, K.; ISHII, K.; AMAGAI, M.; KUBO, A. **J Dermatol Sci.** v. 71, n. 2, p. 89-99, 2013

ZUBERBIER, T.; BRAUTIGAM, M. Long-term management of facial atopic eczema with pimecrolimus cream 1% in paediatric patients with mild to moderate disease. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v.22, p. 718–721 2008.

APÊNDICE 1 – CRONOGRAMA

A pesquisa foi iniciada somente a partir da aprovação pelo CEP/SD.

Tabela 38- CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES

Atividades	out/18	nov/18	dez/18	jan/19	fev/19	mar/19	abr/19	mai/19	jun/19	jul/19	ago/19	set/19	out/19	nov/19	dez/19	mar/20
Elaboração do projeto	X	X	X	X												
Submissão ao CEP/SD					X											
Início da pesquisa após a aprovação do CEP/SD								X								
Coleta de Dados								X	X	X						
Entrega de relatório parcial ao CEP/SD											X					
Análise dos dados											X	X				
Atualização da revisão de literatura												X				
Redação da primeira versão completa da dissertação													X			
Revisão do texto														X		
Redação Definitiva															X	
Entrega de relatório final ao CEP/SD																X

FONTE: O autor (2019).

APÊNDICE 2 – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado,

Nós, Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho e sua aluna de pós-graduação Suzieni Padoin Zuccolo De Bortoli, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você profissional médico a participar do estudo intitulado “Abordagens terapêuticas da dermatite atópica: por alergistas, dermatologistas e pediatras”.

O objetivo desta pesquisa é conhecer as abordagens terapêuticas dos alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros para o manejo da dermatite atópica em pacientes adultos e pediátricos. Se concordar em participar, você responderá um questionário que deve ocupar aproximadamente 7 minutos do seu tempo.

O benefício esperado com essa pesquisa é gerar conhecimento para a comunidade científica, e dar visibilidade na classe médica para aperfeiçoar o tratamento dos pacientes que sofrem com a dermatite atópica, contribuindo para o restabelecimento e manutenção de sua saúde, e por consequência melhorando a sua qualidade de vida, de seus familiares e cuidadores.

A pesquisa em questão, como toda pesquisa que envolve seres humanos, representa riscos. Porém tais riscos são mínimos, traduzidos por desconforto pelo tempo gasto para responder o questionário.

Os pesquisadores se declaram responsáveis por manter a guarda e segurança das informações desta pesquisa e asseguram a confidencialidade das respostas individuais dos participantes da pesquisa, considerando desde a coleta de dados, análise e estudo estatístico. Todas as providências serão tomadas para assegurar a proteção dos participantes da pesquisa e a salvaguarda das informações pessoais.

Os pesquisadores Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho e Suzieni Padoin Zuccolo De Bortoli, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados no Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, localizado na Rua Padre Camargo, 453 – Alto da Glória, Curitiba – PR, CEP 80030-110 das 08h às 12h de segunda a sexta-feira, telefone (41) 33607842; ou diretamente através do telefone celular (41) 987457137, disponível nas 24 horas, ou ainda via e-mail: suzieni.bortoli@gmail.com para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR | CEP/SD Rua Padre Camargo, 285 | 1º andar | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 | cometica.saude@ufpr.br - telefone (041) 3360-7259

Rubricas:

Participante da Pesquisa _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Orientador _____

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento. Sua participação não acarreta despesas e não reverterá em compensações financeiras.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas somente por pessoas autorizadas, o orientador Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, o coorientador Prof. Dr. Herberto José Chong Neto e a farmacêutica aluna de pós-graduação Suzieni Padoin Zuccolo De Bortoli. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade**. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Os dados obtidos através dos questionários serão de uso específico para o desenvolvimento da pesquisa em questão. Ao término do estudo, dentro de quinze anos os dados serão deletados.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone (41) 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do Participante de Pesquisa

Nome completo do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE

Local, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE 3 – TCLE VERSÃO PARA ENVIO VIA ON-LINE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado,

Nós, Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho e sua aluna de pós-graduação Suzieni Padoin Zuccolo De Bortoli, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você profissional médico a participar do estudo intitulado “Abordagens terapêuticas da dermatite atópica: por alergistas, dermatologistas e pediatras”.

O objetivo desta pesquisa é conhecer as abordagens terapêuticas dos alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros para o manejo da dermatite atópica em pacientes adultos e pediátricos. Se concordar em participar, você responderá um questionário que deve ocupar aproximadamente 7 minutos do seu tempo.

O benefício esperado com essa pesquisa é gerar conhecimento para a comunidade científica, e dar visibilidade na classe médica para aperfeiçoar o tratamento dos pacientes que sofrem com a dermatite atópica, contribuindo para o restabelecimento e manutenção de sua saúde, e por consequência melhorando a sua qualidade de vida, de seus familiares e cuidadores.

A pesquisa em questão, como toda pesquisa que envolve seres humanos, representa riscos. Porém tais riscos são mínimos, traduzidos por desconforto pelo tempo gasto para responder o questionário.

Os pesquisadores se declaram responsáveis por manter a guarda e segurança das informações desta pesquisa e asseguram a confidencialidade das respostas individuais dos participantes da pesquisa, considerando desde a coleta de dados, análise e estudo estatístico. Todas as providências serão tomadas para assegurar a proteção dos participantes da pesquisa e a salvaguarda das informações pessoais.

Os pesquisadores Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho e Suzieni Padoin Zuccolo De Bortoli, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados no Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, localizado na Rua Padre Camargo, 453 – Alto da Glória, Curitiba – PR, CEP 80030-110 das 08h às 12h de segunda a sexta-feira, telefone (41) 33607842; ou diretamente através do telefone celular (41) 987457137, disponível nas 24 horas, ou ainda via e-mail: suzieni.bortoli@gmail.com para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento. Sua participação não acarreta despesas e não reverterá em compensações financeiras.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas somente por pessoas autorizadas, o orientador Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, o coorientador Prof. Dr. Herberto José Chong Neto e a farmacêutica aluna de pós-graduação Suzieni Padoin Zuccolo De Bortoli. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade**. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Os dados obtidos através dos questionários serão de uso específico para o desenvolvimento da pesquisa em questão. Ao término do estudo, dentro de quinze anos os dados serão deletados.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone (41) 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim.

Y

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

- Você pode imprimir este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido clicando [aqui](#)

APÊNDICE 4- QUESTIONÁRIO

ABORDAGEM SOBRE O MANEJO DA DERMATITE ATÓPICA

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Qual é o seu sexo?

<input type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino
-----------------------------------	------------------------------------

2. Qual é a sua idade?

<input type="checkbox"/> 21 a 29 anos	<input type="checkbox"/> 50 a 59 anos
<input type="checkbox"/> 30 a 39 anos	<input type="checkbox"/> 60 ou mais anos
<input type="checkbox"/> 40 a 49 anos	

3. Em qual estado brasileiro você trabalha atualmente?

<input type="checkbox"/> Acre	<input type="checkbox"/> Paraíba
<input type="checkbox"/> Alagoas	<input type="checkbox"/> Paraná
<input type="checkbox"/> Amapá	<input type="checkbox"/> Pernambuco
<input type="checkbox"/> Amazonas	<input type="checkbox"/> Piauí
<input type="checkbox"/> Bahia	<input type="checkbox"/> Rio de Janeiro
<input type="checkbox"/> Ceará	<input type="checkbox"/> Rio Grande do Norte
<input type="checkbox"/> Distrito Federal	<input type="checkbox"/> Rio Grande do Sul
<input type="checkbox"/> Espírito Santo	<input type="checkbox"/> Rondônia
<input type="checkbox"/> Goiás	<input type="checkbox"/> Roraima
<input type="checkbox"/> Maranhão	<input type="checkbox"/> Santa Catarina
<input type="checkbox"/> Mato Grosso	<input type="checkbox"/> São Paulo
<input type="checkbox"/> Mato Grosso do Sul	<input type="checkbox"/> Sergipe
<input type="checkbox"/> Minas Gerais	<input type="checkbox"/> Tocantins
<input type="checkbox"/> Pará	

4. Selecione a(s) alternativa(s) que correspondem a sua formação acadêmica?

<input type="checkbox"/> Residência médica	<input type="checkbox"/> Doutorado
<input type="checkbox"/> Aperfeiçoamento ou Especialização com carga horária equivalente a residência médica	<input type="checkbox"/> Pós-Doutorado
<input type="checkbox"/> Mestrado	<input type="checkbox"/> Outro Qual? _____

5. Você possui título de especialista ou registro no CRM em alguma destas especialidades? (Selecione uma ou mais alternativas)

<input type="checkbox"/> Alergia e Imunologia	<input type="checkbox"/> Pediatria
<input type="checkbox"/> Dermatologia	<input type="checkbox"/> Outras

6. Há quanto tempo você atua como médico?

<input type="checkbox"/> Até 5 anos	<input type="checkbox"/> 5-9 anos
-------------------------------------	-----------------------------------

- 10-19 anos 30 anos ou mais
 20-29 anos

7. Onde você trabalha? (Selecione uma ou mais alternativas)

- Consultório Particular Universidade
 Policlínica
 Hospital Público Outro
 Hospital Privado Qual? _____
 Unidade Básica de Saúde

TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA (DA)

8. Você acredita que a aplicação de hidratantes pode reduzir a gravidade da DA e o uso de medicamentos?

- SIM
 NÃO

9. Você prescreve o hidratante como parte integrante do tratamento da Dermatite Atópica?

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> SEMPRE <input type="checkbox"/> QUASE SEMPRE <input type="checkbox"/> ÀS VEZES <input type="checkbox"/> QUASE NUNCA <input type="checkbox"/> NUNCA |
|---|

10. Você prefere os novos emolientes ou emolientes “plus”, que influenciam o microbioma cutâneo?

- SIM
 NÃO

11. Você prescreve o uso da terapia “wet-wrap”, compressas úmidas, com ou sem um corticosteroide tópico, para pacientes com DA moderada ou grave?

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> SEMPRE <input type="checkbox"/> QUASE SEMPRE <input type="checkbox"/> ÀS VEZES <input type="checkbox"/> QUASE NUNCA <input type="checkbox"/> NUNCA |
|---|

12. Para pacientes com crises de repetição nos mesmos locais do corpo, você recomenda os corticoides tópicos para a prevenção de recidivas (tratamento proativo)?

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> SEMPRE <input type="checkbox"/> QUASE SEMPRE <input type="checkbox"/> ÀS VEZES <input type="checkbox"/> QUASE NUNCA <input type="checkbox"/> NUNCA |
|---|

13. Você recomenda o uso proativo dos inibidores de calcineurina como tratamento de manutenção (2-3 vezes por semana)?

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> SEMPRE <input type="checkbox"/> QUASE SEMPRE <input type="checkbox"/> ÀS VEZES <input type="checkbox"/> QUASE NUNCA <input type="checkbox"/> NUNCA |
|---|

14. Você acredita que os inibidores de calcineurina são o tratamento de segunda linha, especialmente indicados para as áreas sensíveis?

- SIM
 NÃO

15. Você prefere os inibidores de calcineurina ao invés dos corticosteroides tópicos na crise em lesões inflamatórias?

- SIM
 NÃO

16. Você prescreve anti-histamínicos tópicos para os pacientes com DA?

SEMPRE QUASE SEMPRE ÀS VEZES QUASE NUNCA NUNCA

17. Quando o tratamento tópico não é suficiente os corticosteroides orais são sua primeira opção de tratamento sistêmico?

- SIM
 NÃO

18. Você concorda que corticosteroides sistêmicos não são recomendados para crianças com dermatite atópica, e sim apenas como transição de curto prazo para outras terapias?

- SIM
 NÃO

19. Você mantém tratamentos de longo prazo com corticosteroides sistêmicos na falta de acesso dos pacientes a fototerapia ou outras terapias sistêmicas?

- SIM
 NÃO

20. Em pacientes com DA moderada/grave e/ou refratária, fototerapia é sua próxima opção de tratamento ao tratamento tópico básico (hidratantes, corticosteroides tópicos e/ou inibidores de calcineurina)?

- SIM
 NÃO

21. Você considera os anti-histamínicos orais eficazes no controle do prurido?

- SIM
 NÃO

22. Você conhece o papel dos superantígenos na DA?

- SIM
 NÃO

23. Você utiliza medidas terapêuticas para o controle de superantígenos?

- SIM. Qual? _____
 NÃO

24. Você prescreve anti-histamínicos orais para os pacientes com DA?

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> SEMPRE <input type="checkbox"/> QUASE SEMPRE <input type="checkbox"/> ÀS VEZES <input type="checkbox"/> QUASE NUNCA <input type="checkbox"/> NUNCA |
|---|

25. Você tem experiência clínica com algum dos agentes imunomoduladores sistêmicos em Dermatite Atópica? (Selecione uma ou mais alternativas)

- NÃO TENHO EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM ESTES MEDICAMENTOS
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AZATIOPRINA | <input type="checkbox"/> METOTREXATO |
| <input type="checkbox"/> CICLOSPORINA | <input type="checkbox"/> MICOFENOLATO MOFETIL |
| <input type="checkbox"/> IMUNOGLOBULINA | <input type="checkbox"/> OMALIZUMABE |
| <input type="checkbox"/> INTERFERON GAMA | <input type="checkbox"/> OUTROS |

26. Qual destes, você considera ser o tratamento de primeira linha?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AZATIOPRINA | <input type="checkbox"/> METOTREXATO |
| <input type="checkbox"/> CICLOSPORINA | <input type="checkbox"/> MICOFENOLATO MOFETIL |
| <input type="checkbox"/> IMUNOGLOBULINA | <input type="checkbox"/> OMALIZUMABE |
| <input type="checkbox"/> INTERFERON GAMA | <input type="checkbox"/> OUTROS |

27. Com O DUPILUMABE disponível no mercado farmacêutico brasileiro você têm algum paciente para iniciar esta terapia?

- SIM

NÃO

28. Você costuma investigar a associação entre dermatite atópica e alergia alimentar?

SEMPRE QUASE SEMPRE ÀS VEZES QUASE NUNCA NUNCA

29. Você solicita pesquisa de IgE específica para o alérgeno suspeito por qual método?
(Selecione uma ou mais alternativas)

- NÃO SOLICITO
- TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO
- RAST
- PRIST
- ImmunoCap®
- ImmunoCap ISAC®

30. Você faz restrições na dieta de pacientes com DA?

- SIM
- NÃO

31. As restrições dietéticas são baseadas em testes cutâneos alérgicos/pesquisa de IgE específica positivos e condizentes com história clínica de relação causa e efeito?

- SIM
- NÃO

32. Você recomenda controle ambiental de aeroalérgenos aos pacientes com DA?

- SIM
- NÃO

33. Você investiga imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave?

SEMPRE QUASE SEMPRE ÀS VEZES QUASE NUNCA NUNCA

34. Quais exames você solicitaria para investigar imunodeficiências em pacientes com DA moderada/grave? (Selecione uma ou mais alternativas)

- Hemograma completo
- Dosagem sérica de imunoglobulinas
- Pesquisa de subpopulações de linfócitos

- Sorologia para HIV
- Pesquisa de mutações genéticas
- Exoma
- Não solicitaria

APÊNDICE 5- TABELAS COMPLEMENTARES

Tabela 39- DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE RESPOSTAS SIM, SEMPRE/QUASE SEMPRE DAS QUESTÕES REFERENTES AO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

Questões	Pediatras (n = 1.179)	Dermatologistas (n = 245)	Alergistas (n = 49)	Total (n = 1.473)	p
1 ¹	1167 (99,0%)	244 (99,6%)	49 (100,0%)	1460 (99,1%)	0,96
2 ²	1083 (91,9%)	239 (97,5%)	49 (100,0%)	1371 (93,1%)	0,07
3 ³	672 (57,0%)	186 (75,9%)	35 (71,4%)	893 (60,6%)	< 0,001
4 ⁴	319 (27,0%)	40 (16,3%)	25 (51,0%)	384 (26,0%)	< 0,001
5 ⁵	511 (43,3%)	100 (40,8%)	32 (65,3%)	643 (43,6%)	< 0,001
6 ⁶	268 (22,7%)	128 (52,2%)	29 (59,2%)	425 (28,8%)	< 0,001
7 ⁷	848 (71,9%)	209 (85,3%)	47 (95,9%)	1104 (74,9%)	< 0,001
8 ⁸	268 (22,7%)	19 (7,8%)	6 (12,2%)	293 (19,9%)	< 0,001
9 ⁹	165 (14,0%)	33 (13,5%)	6 (12,2%)	204 (13,8%)	0,84
10 ¹⁰	427 (36,2%)	92 (37,5%)	20 (40,8%)	539 (36,6%)	0,70
11 ¹¹	1121 (95,1%)	240 (98,0%)	49 (100,0%)	1410 (95,7%)	0,19
12 ¹²	67 (5,7%)	10 (4,1%)	3 (6,1%)	80 (5,4%)	0,95
13 ¹³	463 (39,3%)	131 (53,5%)	11 (22,4%)	605 (41,1%)	< 0,001
14 ¹⁴	816 (69,2%)	145 (59,2%)	17 (34,7%)	978 (66,4%)	< 0,001
15 ¹⁵	313 (26,5%)	185 (75,5%)	46 (93,9%)	544 (36,9%)	< 0,001
16 ¹⁶	208 (17,6%)	111 (45,3%)	41 (83,7%)	360 (24,4%)	< 0,001
17 ¹⁷	653 (55,4%)	144 (58,8%)	31 (63,3%)	828 (56,2%)	0,32
18 ¹⁸	197 (16,7%)	149 (60,8%)	38 (77,5%)	384 (26,1%)	< 0,001 ¹
19 ¹⁹	318 (27,0%)	114 (46,5%)	32 (65,3%)	464 (31,5%)	< 0,001 ²
20 ²⁰	240 (20,4%)	101 (41,2%)	35 (71,4%)	376 (25,5%)	< 0,001
21 ²¹	240 (20,4%)	101 (41,2%)	35 (71,4%)	376 (25,5%)	< 0,001
22 ²²	683 (57,9%)	57 (23,3%)	27 (55,1%)	767 (52,1%)	< 0,001
23 ²³	859 (72,8%)	117 (47,7%)	49 (100,0%)	1025 (69,6%)	< 0,001 ³
24 ²⁴	560 (47,5%)	84 (34,3%)	19 (38,8%)	663 (45,0%)	< 0,001
25 ²⁵	939 (79,6%)	148 (60,4%)	44 (89,8%)	1131 (76,8%)	< 0,001

¹ Você acredita que a aplicação de hidratantes pode reduzir a gravidade da DA e o uso de medicamentos?

² Você prescreve o hidratante como parte integrante do tratamento da Dermatite Atópica?

³ Você prefere os novos emolientes ou emolientes "plus", que influenciam o microbioma cutâneo?

⁴ Você prescreve o uso da terapia "wet-wrap", compressas úmidas, com ou sem um corticosteroide tópico, para pacientes com DA moderada ou grave?

⁵ Para pacientes com crises de repetição nos mesmos locais do corpo, você recomenda os corticoides tópicos para a prevenção de recidivas (tratamento proativo)?

⁶ Você recomenda o uso proativo dos inibidores de calcineurina como tratamento de manutenção (2-3 vezes por semana)?

⁷ Você acredita que os inibidores de calcineurina são o tratamento de segunda linha, especialmente indicados para as áreas sensíveis?

⁸ Você prefere os inibidores de calcineurina ao invés dos corticosteroides tópicos na crise em lesões inflamatórias?

⁹ Você prescreve anti-histamínicos tópicos para os pacientes com DA?

¹⁰ Quando o tratamento tópico não é suficiente os corticosteroides orais são sua primeira opção de tratamento sistêmico?

¹¹ Você concorda que corticosteroides sistêmicos não são recomendados para crianças com dermatite atópica, e sim apenas como transição de curto prazo para outras terapias?

¹² Você mantém tratamentos de longo prazo com corticosteroides sistêmicos na falta de acesso dos pacientes a fototerapia ou outras terapias sistêmicas?

¹³ Em pacientes com DA moderada/grave e/ou refratária, fototerapia é sua próxima opção de tratamento ao tratamento tópico básico (hidratantes, corticosteroides tópicos e/ou inibidores de calcineurina)?

¹⁴ Você considera os anti-histamínicos orais eficazes no controle do prurido?

¹⁵ Você conhece o papel dos superantígenos na DA?

¹⁶ Você utiliza medidas terapêuticas para o controle de superantígenos?

¹⁷ Você prescreve anti-histamínicos orais para os pacientes com DA?

¹⁸ Você tem experiência clínica com algum dos agentes imunomoduladores sistêmicos em Dermatite Atópica?

¹⁹ Qual destes, você considera ser o tratamento sistêmico de primeira linha?

²⁰ Com o dupilumabe disponível no mercado farmacêutico brasileiro você tem algum paciente para iniciar esta terapia?

²¹ Você costuma investigar a associação entre dermatite atópica e alergia alimentar?

²² Você solicita pesquisa de IgE específica para o alérgeno suspeito por qual método?

²³ Você faz restrições na dieta de pacientes com DA?

²⁴ As restrições dietéticas são baseadas em testes cutâneos alérgicos/pesquisa de IgE específica positivos e condizentes com história clínica de relação causa e efeito?

²⁵ Você recomenda controle ambiental de aeroalérgenos aos pacientes com DA?

TABELA 40- DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS RESPOSTAS À QUESTÃO “QUAL DESTES, VOCÊ CONSIDERA SER O TRATAMENTO SISTÊMICO DE PRIMEIRA LINHA?” , DE ACORDO COM AS DIFERENTES ESPECIALIDADES.

Questões	Pediatras (n = 1.179)	Dermatologistas (n = 245)	Alergistas (n = 49)	Total (n = 1.473)
Azatioprina	143 (12,1%)	12 (4,9%)	0 (0,0%)	155 (10,5%)
Ciclosporina	318 (27,0%)	114 (46,5%)	32 (65,3%)	464 (31,5%)
Imunoglobulina EV	76 (6,4%)	3 (1,2%)	0 (0,0%)	79 (5,4%)
Interferon-gama	16 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (1,1%)
Metotrexato	98 (8,3%)	71 (29,0%)	8 (16,3%)	177 (12,0%)
Micofenolato mofetil	26 (2,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	28 (1,9%)
Omalizumabe	174 (14,8%)	21 (8,6%)	5 (10,2%)	200 (13,6%)
Outros	328 (27,8%)	22 (9,0%)	4 (8,2%)	354 (24,0%)

ANEXO 1- CARTA DE CONCORDÂNCIA DE COPARTICIPAÇÃO DA ASBAI



Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
Av. Prof. Ascendino Reis, 455 | Vila Clementino
São Paulo | SP | 04027-000 | www.asbai.org.br

t. +55 11 5575.8888
t. +55 11 5575.1204
f. +55 11 5572.4069

São Paulo, 20 de novembro de 2018.

Concordância de Coparticipação

Ao: Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR

Da: Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Senhor Coordenador,

Declaramos que nós da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa "Abordagens Terapêuticas da Dermatite Atópica: por Alergistas, Dermatologistas e Pediatras" sob a responsabilidade do Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, nas nossas dependências, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, até o seu final maio de 2020.

Estamos cientes que os participantes da pesquisa serão profissionais médicos bem como de que o presente trabalho deve seguir a Resolução 466/2012 (CNS) e complementares.

Da mesma forma, estamos cientes que os pesquisadores somente poderão iniciar a pesquisa pretendida após encaminharem, a esta Instituição, uma via do parecer de aprovação do estudo exarado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Atenciosamente,

Dra. Norma de Paula Motta Rubini
Presidente da ASBAI

Diretoria biênio 2017/2018: Norma de Paula Motta Rubini | presidente | Flávio Sano | 1º vice-presidente | Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho | 2º vice-presidente | Fátima Rodrigues Fernandes | diretora | secretária | Alexandra Sayuri Watanabe | diretora-secretária adjunta | Gustavo Falbo Wandalsen | diretor financeiro | Marcelo Vivolo Aun | diretor financeiro adjunto | Dirceu Solé | diretor científico | Régis de Albuquerque Campos | diretor científico adjunto | Nelson A. Rosário Filho | diretor de relações internacionais | Luiz Antonio Guerra Bernd | diretor de ética e defesa profissional | Luis Felipe C. Ensina | diretor de educação médica a distância | Pedro Francisco Glávina Bianchi Jr. | editor da revista da ASBAI | Herberto José Chong Neto | coordenador de mídia



ANEXO 2- CARTA DE CONCORDÂNCIA DE COPARTICIPAÇÃO DA SBD



PRESIDENTE
PRESIDENT

José Antônio Sanches Filho (SP)

VICE-PRESIDENTE
VICE-PRESIDENT

Sandra Lúcia Pinheiro (PE)

SECRETÁRIO GERAL
GENERAL SECRETARY

Fábio Roberto Lira (RJ)

TESOUREIRO
TREASURER

Walter de Azevedo Junior (SC)

1º SECRETÁRIO
1º SECRETARY

Heloísa Assis Amorim (SP)

2º SECRETÁRIA
2º SECRETARY

Tatiana Alvim Sanches (SC)

Ct.068/SEC/SBD/2018.

Rio de Janeiro, 10 de dezembro de 2018.

Ao: Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR
Da: Sociedade Brasileira de Dermatologia

Senhor Coordenador,

Declaramos que nós da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa "Abordagens Terapêuticas da Dermatite Atópica: por Alergistas, Dermatologistas e Pediatras" sob a responsabilidade do Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, nas nossas dependências, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, até o seu final maio de 2020.

Estamos cientes que os participantes da pesquisa serão profissionais médicos bem como de que o presente trabalho deve seguir a Resolução 466/2012 (CNS) e complementares.

Da mesma forma, estamos cientes que os pesquisadores somente poderão iniciar a pesquisa pretendida após encaminharem, a esta Instituição, uma via do parecer de aprovação do estudo exarado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Atenciosamente,

José Antônio Sanches
Presidente da Sociedade Brasileira de Dermatologia

ANEXO 3- CARTA DE CONCORDÂNCIA DE COPARTICIPAÇÃO DA SBP



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Filiada à AMB - Associação Médica Brasileira



Concordância de Coparticipação

São Paulo, 21 de Novembro de 2018.

Ao: Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR
Da: Sociedade Brasileira de Pediatria

Senhor Coordenador,

Declaramos que nós da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa "Abordagens Terapêuticas da Dermatite Atópica: por Alergistas, Dermatologistas e Pediatras" sob a responsabilidade do Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, entre nossos associados, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, até o seu final maio de 2020.

Estamos cientes que os participantes da pesquisa serão profissionais médicos pediatras bem como de que o presente trabalho deve seguir a Resolução 466/2012 (CNS) e complementares. Da mesma forma, estamos cientes que os pesquisadores somente poderão iniciar a pesquisa pretendida após encaminharem, a esta Instituição, uma via do parecer de aprovação do estudo exarado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Atenciosamente,

Luciana Prodrigis filha

Sociedade Brasileira de Pediatria
Presidente

Sede SBP

R. Santa Clara, 282
Copacabana - Rio de Janeiro - RJ
CEP: 22041-913
Tel: (21) 2548-7000
Fax: (21) 2547-3587
E-mail: sbp@sbp.com.br

Fundação SBP

Alameda Iúli, 1342, 9º andar | C.S.T
Jardim Paulista - São Paulo - SP
C.P. 01528-002
Tel: (11) 3068-8995
Fax: (11) 3061-6882
E-mail: sbp@sbp.com.br

Academia Brasileira de Pediatria

R. Cosme Velho, 361
Cosme Velho - Rio de Janeiro - RJ
CEP: 22241-490
Tel: (21) 2245-8089
Fax: (21) 2265-6348
E-mail: abp@sbp.com.br

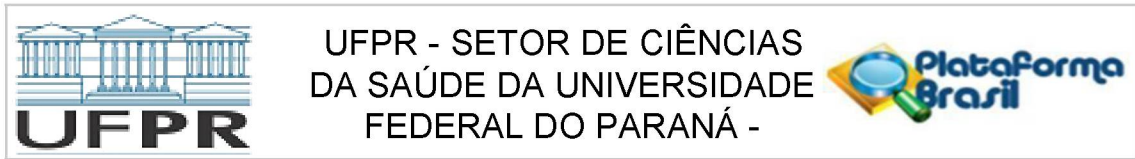
Memorial da Pediatria Brasileira Lincoln Fr

R. Cosme Velho, 361
Cosme Velho - Rio de Janeiro - RJ
CEP: 22241-490
Tel: (21) 2245-1110
Fax: (21) 2265-6348
E-mail: memorial@sbp.com.br

Escritórios Regionais

Rio Grande do Sul
Av. Cordeiro Gomes, 109, sala 309
Assinhalta - Porto Alegre - RS
CEP: 91460-000
Tel: (51) 3328-9076
Fax: (51) 3328-9520
E-mail: sbp@sbp.com.br

ANEXO 4- PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Abordagens Terapêuticas da Dermatite Atópica: Por Alergistas, Dermatologistas e Pediatras

Pesquisador: nelson augusto rosario filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 07064819.6.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.268.131

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado "Abordagens Terapêuticas da Dermatite Atópica: Por Alergistas, Dermatologistas e Pediatras", pesquisador responsável Prof. Dr. Nelson Augusto Rosario Filho (Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde), e colaboradores Prof. Dr. Herberto José Chong Neto e Suzieni Padoin Zuccolo de Bortoli (Farmacêutica e mestranda).

Objetivo da Pesquisa:

1.1 OBJETIVO GERAL

Verificar por meio de questionário eletrônico as abordagens terapêuticas de alergistas, dermatologistas e pediatras para o tratamento da Dermatite Atópica em pacientes adultos e pediátricos.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar o perfil sócio demográfico (sexo, faixa etária, estado brasileiro de atuação, nível de especialização, tempo de atuação na profissão, local e setor de trabalho) dos médicos alergistas, dermatologistas e pediatras que compõe a amostra avaliada no presente estudo.
- b) Verificar se o tratamento da dermatite atópica proposto pelos médicos especialistas (alergistas, dermatologistas e pediatras) segue as diretrizes atuais.
- c) Identificar diferenças entre as recomendações terapêuticas originadas das diretrizes atuais

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

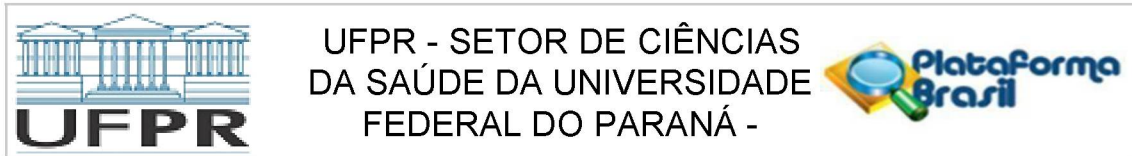
UF: PR

Telefone: (41)3360-7259

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.268.131

em dermatite atópica em relação às abordagens terapêuticas propostas pelos alergistas, dermatologistas e pediatras brasileiros.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos benefícios esperados, os pesquisadores ressaltam "gerar conhecimento para a comunidade científica, e dar visibilidade na classe médica as boas práticas desvendadas, para aperfeiçoar o tratamento dos pacientes que sofrem com a dermatite atópica, contribuindo para o restabelecimento e manutenção de sua saúde, e por consequência melhorando a sua qualidade de vida, de seus familiares e cuidadores. Sendo assim, os benefícios esperados são de caráter direto e indireto, e podem impactar positivamente os participantes da pesquisa, que serão os médicos especialistas alergistas, dermatologistas e pediatras que vão ter acesso à publicação dos resultados da pesquisa; a comunidade científica; a classe médica; e os pacientes com dermatite atópica seus familiares e cuidadores."

Quanto aos riscos, destacam que os "riscos são mínimos, traduzidos por desconforto pelo tempo gasto para responder o questionário.", "com a mínima possibilidade de ocorrência". Para minimizar os riscos, os pesquisadores "buscaram garantir o caráter objetivo das perguntas; para uma fácil compreensão e interpretação dos participantes da pesquisa. Além disto, a plataforma SurveyMonkey®, que servirá de ferramenta para o envio do questionário é de manejo simples; e estima que o tempo de resposta seja de aproximadamente 7 minutos".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa quantitativa transversal observacional que será realizada após a aprovação do comitê de ética em pesquisa do setor de ciências da saúde da UFPR (CEP/SD), à maio de 2020, por meio da aplicação de questionário on-line. A população do estudo envolve profissionais médicos associados às instituições coparticipantes, sendo elas a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Será critério de inclusão ser médico especialista em uma ou mais das seguintes áreas: Alergia/Imunologia, Dermatologia e Pediatria. O cálculo amostral indica a inclusão de 1045 participantes, os quais serão sorteados aleatoriamente. A coleta de dados se dará por meio da aplicação de um questionário on-line (instrumento de pesquisa) que engloba perguntas relacionadas aos dados sociodemográficos e sobre o tratamento da dermatite atópica. Tanto para o envio do TCLE (versão para envio on-line) quanto do questionário, será utilizada a plataforma SurveyMonkey®. Os dados coletados serão de uso específico para o desenvolvimento da pesquisa

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

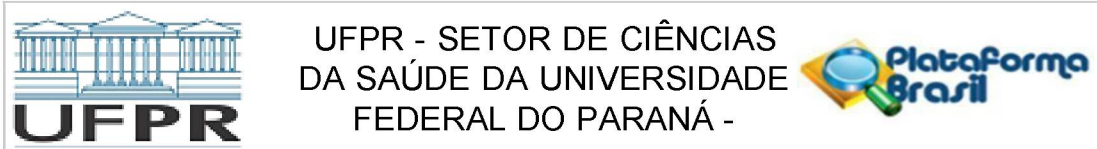
UF: PR

Telefone: (41)3360-7259

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.268.131

em questão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A solicitação de adequação do TCLE foi atendida.

- É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

*Em caso de projetos com Coparticipantes que possuam Comitês de Ética, seu TCLE somente será liberado após aprovação destas instituições.

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS).

Favor agendar a retirada do TCLE pelo telefone 41-3360-7259 ou por e-mail cometica.saude@ufpr.br, necessário informar o CAAE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO.

Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1252125.pdf	10/03/2019 18:06:05		Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ				
Outros	Carta_resposta_as_pendencias.docx	10/03/2019 18:04:23	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_para_envio_online_CORRIGIDO.docx	10/03/2019 18:02:00	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO.docx	10/03/2019 18:01:29	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Outros	Extrato_Atta_Aprovacao_Projeto.pdf	05/02/2019 12:12:21	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.doc	05/02/2019 12:11:56	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Check_List.pdf	05/02/2019 12:11:17	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_para_envio_online.docx	04/02/2019 18:11:57	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/02/2019 18:11:46	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia_Coparticipacao_SBD.pdf	04/02/2019 18:01:24	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CONCORDANCIA_COPARTICIPACAO_SBP.pdf	04/02/2019 18:01:08	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CONCORDANCIA_COPARTICIPACAO_ASBAI.pdf	04/02/2019 18:00:53	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Analise_de_Merito.pdf	04/02/2019 17:55:06	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_uso_especifico_de_dados_coletados.pdf	04/02/2019 17:54:21	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_inicio_pesquisa.pdf	04/02/2019 17:53:58	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_confidencialidade.pdf	04/02/2019 17:53:46	SUZIENI PADOIN ZUCCOLO DE	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo
Bairro: Alto da Glória
UF: PR
Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259
E-mail: cometica.saude@ufpr.br
CEP: 80.060-240

Assinado por:
Iliana Kassout Silva
(Coordenador(a))

CURITIBA, 16 de Abril de 2019

Situação do Parecer:
 Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP:
 Não

Declaração de Termos de confidencialidade.pdf	04/02/2019	17:53:46	BORTOLI	Acerto
Declaração de pesquisadores	04/02/2019	17:52:44	SUZENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Acerto
Declaração de pesquisadores	04/02/2019	17:52:21	SUZENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Acerto
Declaração de pesquisadores	04/02/2019	17:52:00	SUZENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Acerto
Folha de Rosto	04/02/2019	17:48:17	SUZENI PADOIN ZUCCOLO DE BORTOLI	Acerto

