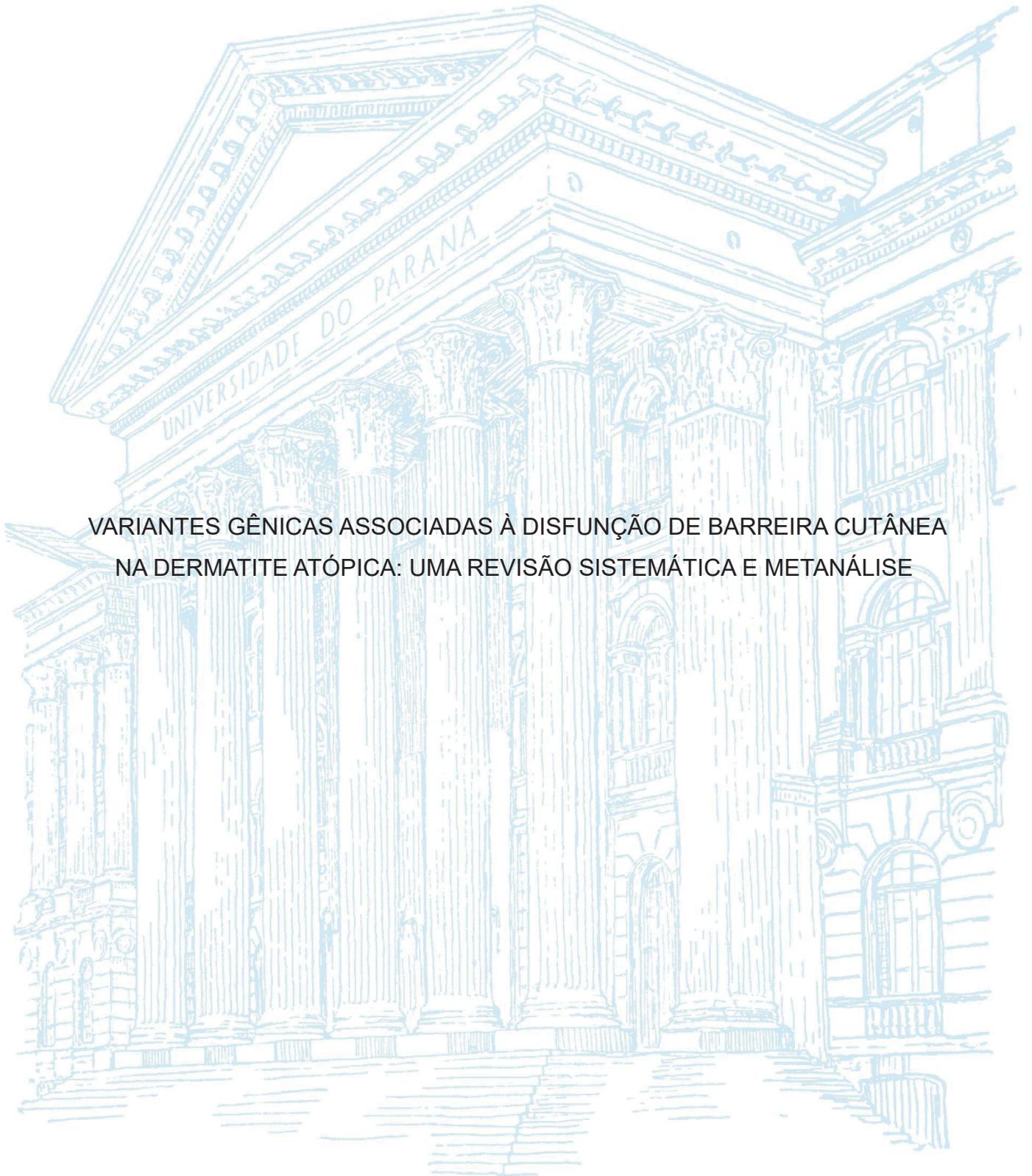


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRISCILA DE LIMA CORDEIRO



VARIANTES GÊNICAS ASSOCIADAS À DISFUNÇÃO DE BARREIRA CUTÂNEA
NA DERMATITE ATÓPICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

CURITIBA

2024

PRISCILA DE LIMA CORDEIRO

VARIANTES GÊNICAS ASSOCIADAS À DISFUNÇÃO DE BARREIRA CUTÂNEA
NA DERMATITE ATÓPICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, na Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Co-Orientadora: Prof. Dra. Lilian Pereira Ferrari

CURITIBA

2024

C794

Cordeiro, Priscila de Lima
Variantes gênicas associadas à disfunção de barreira cutânea na dermatite atópica: uma revisão sistemática e metanálise [recurso eletrônico]/ Priscila de Lima Cordeiro. – Curitiba, 2024.
82 f. : il. color. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2024.

Orientador: Nelson Augusto Rosário Filho – Co-orientador: Lilian Pereira Ferrari.

Bibliografia: p. 70-82.

1. Dermatite Atópica. 2. Supressão Genética. 3. Proteínas Filagrinas. 4. Inibidor de Serinopeptidase do Tipo Kazal 5. I. Universidade Federal do Paraná. II. Rosário Filho, Nelson Augusto. III. Ferrari, Lilian Pereira . IV. Título.

NLMC: WR 218



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de PRISCILA DE LIMA CORDEIRO intitulada: **VARIANTES GÊNICAS ASSOCIADAS A DISFUNÇÃO DE BARREIRA CUTÂNEA NA DERMATITE ATÓPICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**, 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, 30 de Agosto de 2024.

Assinatura Eletrônica
30/08/2024 19:24:56.0
NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
02/09/2024 10:44:19.0
RAYANA ARIANE PEREIRA MACIEL
Avaliador Externo (UNIBRASIL CENTRO UNIVERSITÁRIO)

Assinatura Eletrônica
30/08/2024 14:15:32.0
HERBERTO JOSÉ CHONG NETO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
30/08/2024 21:13:06.0
LILIAN PEREIRA FERRARI
Coorientador(a)

Assinatura Eletrônica
05/09/2024 08:37:23.0
GUSTAVO LENCI MARQUES
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -
CURITIBA)

Rua General Carneiro, 181 - 14º andar - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80080-900 - Tel: (41) 3360-7994 - E-mail: ppgsca@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 392495

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 392495

“E sabemos que todas as coisas contribuem juntamente para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados por seu decreto.”

Romanos 8:28

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pelo milagre em minha vida, por ter me sustentado até aqui e guiado meu caminho. Sem Sua graça e infinita misericórdia, nada disso seria possível.

Aos meus pais, que são o exemplo de força, dedicação e amor. Estiveram comigo em todos os momentos da minha vida, me inspirando e me apoiando. Toda ajuda e amor foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

À minha amiga Caroline Guth, que me acompanhou durante toda esta trajetória. Sua ajuda no desenvolvimento do meu trabalho, bem como o suporte emocional e prático, foram indispensáveis. Agradeço por estar ao meu lado em todos os momentos, proporcionando apoio e encorajamento.

Aos amigos e demais familiares que acompanharam de perto neste período, me ajudando de alguma forma, orando por mim e me apoiando. Cada palavra de encorajamento e cada gesto de apoio foram importantes para que eu superasse os desafios encontrados no caminho.

À professora Dra. Lilian Pereira Ferrari, que me acompanha desde a graduação, sendo professora, orientadora, coorientadora e amiga. Sou imensamente grata por todo o ensino, incentivo e pela confiança depositada em mim ao longo de todos esses anos. Sua orientação foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Dr. Nelson Rosário, pela oportunidade de me aceitar como orientanda e por todo o conhecimento compartilhado. Sua orientação foi o diferencial para o sucesso desta dissertação e sou profundamente grata por sua paciência e dedicação.

À CAPES, pela concessão da bolsa durante meu mestrado. Seu apoio financeiro possibilitou que eu me dedicasse integralmente à pesquisa e aos estudos.

A todos, meu sincero muito obrigado.

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, com uma prevalência maior em crianças. A fisiopatologia da DA é complexa e envolve fatores genéticos e ambientais. Variantes genéticas estão associadas a uma maior chance de desenvolvimento da DA, causando disfunções na barreira cutânea que contribuem para o surgimento da condição. **Objetivos:** avaliar por meio de revisão sistemática da literatura e metanálise, as alterações em genes que codificam proteínas associadas à regulação da barreira cutânea e sua relação com a fisiopatologia da DA. **Métodos:** O estudo seguiu as diretrizes do PRISMA. Pesquisamos 6 bases de dados para analisar genes associados à disfunção da barreira cutânea na DA. Foram incluídos estudos do tipo caso-controle. Uma metanálise foi realizada observando os valores de efeito para as variantes gênicas. Avaliamos a certeza das evidências através da escala NOS. **Resultados:** Foram incluídos 20 estudos primários que avaliavam genes e suas respectivas variantes em grupo de casos e controles saudáveis. As análises indicaram uma associação significativa entre variantes gênicas e DA, especialmente nos genes *SPINK5* e *FLG*. A heterogeneidade entre os estudos foi moderada, possivelmente devido a fatores multifatoriais da DA. **Discussão:** Os defeitos na barreira cutânea, frequentemente resultantes de mutações no gene *FLG*, podem levar ao desenvolvimento da DA. A identificação de variantes genéticas pode ajudar a reconhecer indivíduos com maior chance de desenvolver a doença. **Outros:** Realizado registro de protocolo no PROSPERO sob ID CRD42022322213.

Palavras-chave: dermatite atópica; barreira cutânea; genes; variantes gênicas; *FLG*; *SPINK5*.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease, with a higher prevalence in children. The pathophysiology of AD is complex and involves genetic and environmental factors. Genetic variants are associated with an increased likelihood of developing AD, causing dysfunctions in the skin barrier that contribute to the onset of the condition. **Objectives:** To evaluate, through a systematic literature review and meta-analysis, the alterations in genes encoding proteins associated with skin barrier regulation and their relationship with the pathophysiology of AD. **Methods:** The study followed PRISMA guidelines. We searched six databases to analyze genes associated with skin barrier dysfunction in AD. Case-control studies were included. A meta-analysis was performed, observing effect sizes for genetic variants. We assessed the certainty of the evidence using the NOS scale. **Results:** A total of 20 primary studies evaluating genes and their respective variants in case groups and healthy controls were included. The analyses indicated a significant association between genetic variants and AD, particularly in the genes *SPINK5* and *FLG*. The heterogeneity among the studies was moderate, possibly due to multifactorial aspects of AD. **Discussion:** Defects in the skin barrier, often resulting from mutations in the *FLG* gene, may lead to the development of AD. Identifying genetic variants may help recognize individuals at higher risk of developing the disease. **Other:** A protocol was registered in PROSPERO under ID CRD42022322213.

Keywords: atopic dermatitis; skin barrier; genes; genetic variants; *FLG*; *SPINK5*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Sinais e sintomas	23
FIGURA 2 – Epiderme	26
FIGURA 3 – Barreira cutânea	29
FIGURA 4 – Fluxograma segundo as diretrizes do PRISMA	41
FIGURA 5 – Remoção dos <i>Outliers</i>	51
FIGURA 6 – <i>Funnel Plot</i>	52
FIGURA 7 – <i>Forest Plot</i> (Metanálise por variante)	55
FIGURA 8 – <i>Forest Plot</i> (Metanálise por estudo)	56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Critérios diagnósticos	20
TABELA 2 – Critérios de inclusão e exclusão	33
TABELA 3 – Estratégias de busca	33
TABELA 4 – Localização geográfica	39
TABELA 5 – Genes e variantes dos estudos	39
TABELA 6 – Características dos estudos	42
TABELA 7 – Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica pela escala NOS	47
TABELA 8 – Comorbidades associadas à DA	49
TABELA 9 – Gravidade dos sintomas	50
TABELA 10 – Variantes removidas da metanálise	52
TABELA 11 – Variantes significativas	53

LISTA DE ABREVIATURAS

DA	- Dermatite atópica
EASI	- <i>Eczema Area and Severity Index</i>
EB	- Estrato Basal
EC	- Estrato Córneo
EDC	- <i>Epidermal Differentiation Complex</i>
EE	- Estrato Espinhoso
EG	- Estrato Granuloso
FLG	- <i>Filaggrin</i>
IgE	- Imunoglobulina E
IL	- Interleucina
IPEX	- Imunodeficiência Poliendocrinopatia e Enteropatia ligada ao X
KLKs	- <i>Kallikreins (Calicreínas)</i>
LEKTI	- <i>Lymphoepithelial Kazal-Type Inhibitor</i>
LoF	- <i>Loss-of-Function (Perda de Função)</i>
NMF	- <i>Natural Moisturizing Factor</i>
NOS	- <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
RA	- Rinite Alérgica
SCORAD	- <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SNPs	- <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SPINK5	- <i>Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5</i>
TDAH	- Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEWL	- <i>Transepidermal Water Loss</i>
TJs	- <i>Tight Junctions</i>
TSLP	- <i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
WHO	- <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Justificativa	15
1.2 Objetivos	17
1.2.1 Objetivo geral	17
1.2.2 Objetivos específicos	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 Definição e características da dermatite atópica	18
2.2 Marcha atópica e comorbidades associadas	18
2.3 Manifestações clínicas, diagnóstico e classificação da DA	19
2.4 Etiologia e fisiopatologia da DA	23
2.5 Disfunção de barreira cutânea	26
2.6 Genética	30
3 MÉTODOS	32
3.1 Protocolo e Registro	32
3.2 Critérios de elegibilidade	32
3.3 Fontes de informação e estratégias de busca	33
3.4 Processo de seleção e coleta de dados	34
3.5 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	35
3.6 Medidas de efeito e método de síntese	36
4 RESULTADOS	38
4.1 Seleção dos estudos	38
4.2 Características dos estudos	38
4.3 Risco de viés e avaliação da qualidade metodológica dos estudos	47
4.4 Síntese dos resultados	48
4.4.1 Análise descritiva	48

4.4.3 Metanálise por variantes	50
4.4.2 Metanálise por Estudo	56
5 DISCUSSÃO	58
6 CONCLUSÃO	67
6.1 Considerações finais	67
6.2 Limitações do estudo	68
6.3 Recomendações para estudos futuros	69
7 REFERÊNCIAS	70

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA), também conhecida por eczema atópico, é uma doença inflamatória da pele, crônica e recorrente (WEIDINGER et al., 2018; LANGAN; IRVINE; WEIDINGER, 2020). A DA acomete adultos e crianças, apresentando uma prevalência de 1 a 3% em adultos e de mais de 20% em pacientes pediátricos (SCHMIDT; STRONG, 2021).

Trata-se de uma doença heterogênea, pois suas características variam de acordo com a idade, região global e outras características fenotípicas. Em geral, é caracterizada por eczema recidivante, xerose, prurido intenso e liquenificação (REYNOLDS; GORELICK; BRUNO, 2020).

Ao longo do tempo, foram estabelecidos diversos critérios diagnósticos para a DA, visto que não existem exames específicos para o diagnóstico da doença. Entre os critérios diagnósticos aceitos no mundo todo, destacam-se os critérios de Hanifin e Rajka, considerados padrão ouro até os dias de hoje. O diagnóstico da DA é única e exclusivamente clínico, baseado na avaliação da presença de lesões, padrão de distribuição, histórico pessoal e familiar de atopia e presença de outros sinais clínicos associados (REYNOLDS; GORELICK; BRUNO, 2020; FLOHR et al., 2019).

Crianças com DA possuem maior risco de desenvolver asma e/ou rinite alérgica (RA), fator conhecido como marcha atópica (SCHMIDT; STRONG, 2021). O termo “marcha atópica” refere-se a progressão da DA para asma e/ou RA durante a infância, sugerindo que a DA é uma porta de entrada para outras doenças atópicas (CEPELAK; DODIG; PAVIĆ, 2019).

A fisiopatologia da DA é complexa e multifatorial, envolvendo fatores imunológicos, ambientais e genéticos (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021; NARLA; SILVERBERG, 2020). Acredita-se que disfunções na barreira cutânea desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da doença, pois defeitos na barreira permitem a penetração de alérgenos e microrganismos na pele, e consequente estimulação do sistema imunológico (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

Estima-se que pelo menos 46 genes podem estar associados ao risco do desenvolvimento da DA. O fator genético com associação mais forte ao risco da DA são as variantes que levam a perda de função no gene filagrina (*FLG*), que está localizado no cromossomo 1q21.3 e estão relacionados a diferenciação epidérmica e funções na barreira cutânea (SCHMIDT; STRONG, 2021; LØSET et al., 2019).

Além da filagrina, outros genes foram associados à patogênese da DA, promovendo alterações na diferenciação epidérmica, imunidade da pele e até mesmo associados à imunidade sistêmica (LØSET et al., 2019).

Em 2009, por meio do estudo de associação genômica ampla (*Genome Wide Association Studies* - GWAS), foi realizado um mapeamento de locis, que identificou mais de 30 loci associados ao desenvolvimento da DA. A maioria desses loci está relacionados ao desenvolvimento da barreira cutânea e disfunções imunológicas, em particular na sinalização imune inata e na ativação e diferenciação de células T (LØSET et al., 2019).

1.1 Justificativa

A DA é uma doença crônica e inflamatória da pele que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes devido à sua alta prevalência. Estudos indicam que a DA é uma condição multifatorial, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A compreensão das variantes gênicas associadas à disfunção da barreira cutânea é essencial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes.

Apesar dos avanços no tratamento, muitos pacientes continuam a sofrer com sintomas e recidivas. Entender os mecanismos genéticos subjacentes às disfunções de barreira cutânea pode revelar novos alvos terapêuticos e melhorar as abordagens atuais de tratamento. O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão sistemática e metanálise sobre o tema “dermatite atópica”, buscando responder à pergunta: Quais variantes gênicas estão relacionadas a disfunções de barreira cutânea da Dermatite Atópica?

A revisão sistemática é um tipo de revisão da literatura que se baseia em uma pergunta central, identificando estudos relevantes que respondam a essa pergunta (VESTERINEN et al., 2014). As revisões sistemáticas da literatura foram criadas como um método para fornecer informações atualizadas e completas de evidências científicas relevantes para uma pesquisa (LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2023). Ao se definir a pergunta a ser respondida, a revisão deve seguir um protocolo pré-definido, garantindo que a revisão seja planejada e conduzida com rigor. O protocolo deve ser registrado em plataformas como a PROSPERO, aumentando a

transparência e a reprodutibilidade da pesquisa, além de evitar a duplicação de esforços sobre o mesmo tema (MOHER et al., 2015).

A metanálise se trata de uma forma de análise estatística de uma revisão sistemática, na qual é possível combinar dados de vários estudos e fornecendo uma síntese global e quantitativa sobre o tema da pesquisa. Essa combinação de dados (de dois ou mais estudos), aumenta a estimativa do tamanho da amostra, elevando o poder estatístico (PEREIRA, 2011). Com o crescimento exponencial da literatura sobre diversos assuntos, tem-se tornado difícil para os pesquisadores tomarem decisões quanto a intervenções, testes diagnósticos, entre outros. Portanto, ao avaliar sistematicamente a literatura, tornou-se possível fornecer a esses pesquisadores conteúdos resumidos e atualizados de diversos assuntos e áreas de conhecimento (LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2023).

Devido aos métodos específicos e sistemáticos usados na construção de uma revisão sistemática, se seguidos os critérios de elegibilidade e minimizando os riscos de viés, é fornecido ao público um estudo com conclusões confiáveis, permitindo que as tomadas de decisões sejam decisivas e conclusivas (LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2023). As revisões sistemáticas são amplamente conhecidas na área da saúde e recebem, em média, o dobro de citações nas revistas médicas em comparação com as revisões narrativas (MICKENAUTSCH, 2010).

A escolha por uma revisão sistemática se deu para que se tenha uma visão mais abrangente do tema, visando preencher lacunas na prática clínica e na literatura existente, identificando e analisando as variantes gênicas que contribuem para a DA. A revisão sistemática permitirá uma compilação precisa das evidências disponíveis, identificando e destacando o que é conhecido e o que ainda falta explorar.

Os resultados deste estudo têm potencial para influenciar significativamente a prática clínica e as políticas de saúde. Ao identificar variantes gênicas específicas associadas à DA, este trabalho pode contribuir para o desenvolvimento de testes diagnósticos mais precisos e tratamentos personalizados, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Em suma, a proposta deste estudo prevê o aprofundamento da investigação genética sobre as bases genéticas da DA e a possibilidade de aplicação prática dos resultados para melhorar os cuidados de saúde. Esperamos que este estudo não apenas consolide o conhecimento atual, mas também aponte direções futuras para a pesquisa e intervenção clínica. Assim, contribuindo para uma melhor compreensão

da fisiopatologia da DA e os mecanismos de disfunção de barreira, além de desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo geral do estudo foi avaliar por meio de revisão sistemática da literatura e metanálise, as alterações em genes que codificam proteínas associadas à regulação da barreira cutânea e sua relação com a fisiopatologia da dermatite atópica (DA).

1.2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos incluem:

- Identificar as variantes de genes que codificam proteínas relacionadas à regulação da barreira cutânea;
- Investigar a associação entre as alterações genéticas na barreira cutânea e a fisiopatologia da DA;
- Analisar a relação entre as alterações genéticas e os diferentes aspectos multifatoriais da DA;
- Identificar lacunas de conhecimento e oportunidades para pesquisas futuras.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Definição e características da dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica e inflamatória da pele, caracterizada principalmente pela presença de prurido e eczema, com lesões que variam de acordo com a idade e que possuem histórico recidivante. A DA pode ser precursora de outras doenças atópicas como asma, RA e alergias alimentares (EICHENFIELD et al, 2022). Está associada a disfunções na barreira cutânea e alterações da resposta imunológica (SCHMIDT; STRONG, 2021).

Na população geral, a DA afeta cerca de 30% das crianças e aproximadamente 3% dos adultos. A condição geralmente se manifesta nos primeiros anos de vida, com cerca de 45% dos pacientes apresentando sintomas antes dos 6 meses, 60% antes de 1 ano e até 85% até os 5 anos. Apesar de cerca de 80% dos casos terem início na infância, aproximadamente 60% dos indivíduos com DA conseguem alcançar remissão durante a adolescência (BYLUND et al., 2020; YANG; FU; ZHOU, 2020).

A DA é uma doença difícil de definir devido a sua heterogeneidade, apresentando sinais e sintomas de distribuição e morfologias variáveis, com diferenças de acordo com a faixa etária (FLOHR et al., 2019).

2.2 Marcha atópica e comorbidades associadas

O termo “atopia” foi citado pela primeira vez em 1923 por Coca e Cooke, usado para se referir a reações de hipersensibilidade tipo I mediadas por imunoglobulinas E (IgE) (CEPELAK; DODIG; PAVIĆ, 2019). Atualmente, a “atopia” vem sendo utilizado para se referir a uma propensão para a produção de IgE em resposta a antígenos ambientais inofensivos. Descrevendo um grupo de doenças como asma, RA, conjuntivite, alergias alimentares, dermatite atópica e febre do feno (AW et al., 2019; WEIDINGER et al., 2018).

A “marcha atópica” é definida pela progressão das doenças alérgicas, começando com a DA, progredindo para a asma e RA. Este termo caracteriza a relação entre essas doenças. Fatores de risco, como idade, gravidade, história familiar, fenótipo e características genéticas, são fundamentais na identificação da progressão da doença alérgica. A marcha atópica ocorre devido a fatores genéticos e

ambientais, que levam o organismo a uma resposta imunológica do tipo 2, podendo também elevar os níveis de IgE (AW et al., 2019).

Na infância, a DA tem se mostrado a primeira característica fenotípica das doenças atópicas, sendo a gravidade da DA um fator importante para progressão. Cerca de 40% das crianças com DA apresentam alergias alimentares, 20% das crianças com DA leve desenvolvem asma, e mais de 60% das crianças com DA grave também desenvolvem asma (THAM; LEUNG, 2019; HILL; SPERGEL, 2018).

Atualmente, a DA é uma das principais doenças de pele que impactam na qualidade de vida dos pacientes, devido a sua gravidade e comorbidades associadas. Geralmente, pacientes com DA possuem sensibilização alérgica mediada por IgE, com alta prevalência de alergias alimentares, acometendo cerca de 37% das crianças e por volta de 10% dos adultos. As alergias mais comuns são a ovo de galinha, leite de vaca e amendoim. Asma e rinite alérgica são outras comorbidades muito comuns na DA (WEIDINGER et al., 2018; FLOHR et al., 2019).

Comorbidades não associadas ao contexto alérgico também são comuns, embora ainda não haja esclarecimento sobre a relação delas com a DA. Observa-se a prevalência de sintomas como fadiga e insônia e o desenvolvimento de doenças de saúde mental tais como TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade), depressão e transtornos de ansiedade, além de outras doenças como alopecia areata, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal (WEIDINGER et al., 2018; FLOHR et al., 2019).

2.3 Manifestações clínicas, diagnóstico e classificação da DA

Em 1980, Hanifin e Rajka listaram alguns critérios usados até os dias de hoje como padrão ouro para o diagnóstico da DA em todo o mundo. E em 1994, foram estabelecidos os critérios pelo “*United Kingdom (UK) Working Party Criteria*”, que visavam facilitar o diagnóstico fora do ambiente hospitalar, bem como torná-lo aplicável a diversos grupos étnicos. Criado em 1998, mas validado em 2011, foi estabelecido o “*The Millenium Criteria*” com o objetivo de condensar os dois critérios anteriores. Em 2014, foram estabelecidas diretrizes pela “*American Academy of Dermatology (AAD)*” para o diagnóstico e avaliação da DA (REYNOLDS; GORELICK; BRUNO, 2020). Os critérios estão resumidos na tabela 1:

TABELA 1 - Critérios diagnósticos

AUTOR	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
<p>Hanifin e Rajka (Hanifin; Rajka, 1980)</p>	<p>Critérios maiores (Possuir 3 ou mais dos seguintes): (1) Prurido; (2) Morfologia e distribuição típicas; (3) Liquenificação (ou linearidade flexural em adultos); (4) Acometimento facial e extensor em lactentes e crianças; (5) Dermatite crônica ou recidivante; (6) Histórico ou familiar de atopia.</p> <p>Critérios menores (Possuir 3 ou mais dos seguintes): (1) Xerose; (2) Ictiose, ou hiperlinearidade palmar, ou ceratose pilar; (3) Reação imediata (do tipo 1) ao teste cutâneo; (4) IgE sérica elevada; (5) Idade de início precoce; (6) Tendência a infecções cutâneas ou imunidade mediada por células prejudicada; (7) Tendência à dermatite inespecífica em mãos ou pés; (8) Eczema no mamilo; (9) Queilite; (10) Conjuntivite recorrente; (11) Prega infraorbital de Dennie-Morgan; (12) Ceratocone; (13) Catarata subcapsular anterior; (14) Escurecimento orbital; (15) Palidez facial ou eritema; (16) Pitiríase alba; (17) Dobras anteriores no pescoço; (18) Coceira ao suar; (19) Intolerância à lã e solventes lipídicos; (20) Acentuação perifolicular; (21) Intolerância alimentar; (22) Curso influenciado por fatores ambientais e/ou emocionais; (23) Dermografismo branco.</p>
<p>United Kingdom (UK) Working Party Criteria (Williams et al, 1994)</p>	<p>Deve ter: Uma condição de pele com coceira (ou relato dos pais de coceira em uma criança)</p> <p>Mais 3 ou mais dos seguintes: (1) História de envolvimento das dobras da pele (cotovelos, atrás dos joelhos, frentes dos tornozelos) ou ao redor do pescoço (incluindo bochechas em crianças abaixo de 10; (2) Histórico pessoal de asma ou febre do feno (em crianças menores de 4 anos, histórico de doença atópica em parentes de primeiro grau); (3) Histórico de pele seca geral no último ano; (4) Eczema flexural visível (ou eczema envolvendo bochechas, testa e membros externos em crianças menores de 4 anos); (5) Início antes dos 2 anos de idade.</p>
<p>Millenium Criteria (Schram et al, 2011)</p>	<p>Critério obrigatório: Morfologia típica</p> <p>Critérios Positivos (Possuir 3 de 4 dos seguintes): Envolvimento flexural visual; (2) Histórico de envolvimento flexural; (3) Presença da dobra de Dennie-Morgan; (4) Idade de início precoce.</p> <p>Determinação da DA: presença de IgE alérgeno-específica</p>
<p>AAD Guidelines (Eichenfield et al, 2014)</p>	<p>Características essenciais (Deve estar presente): (1) Prurido; (2) Eczema agudo, subagudo ou crônico, com morfologia típica e padrões específicos da idade (envolvimento facial, cervical e extensor em lactentes e crianças, lesões flexurais atuais ou anteriores em qualquer faixa etária, preservação da virilha e regiões axilares), história crônica ou recidivante.</p> <p>Características importantes (Observadas na maioria dos casos, acrescentando suporte ao diagnóstico): (1) Idade de início precoce; (2) Atopia; (3) Histórico pessoal e/ou familiar; (4) Reatividade à imunoglobulina E; (5) Xerose.</p> <p>Características associadas (Estas associações clínicas ajudam a sugerir o diagnóstico de dermatite atópica, mas são muito inespecíficas para serem usadas para definir ou detectar dermatite atópica para pesquisa e estudos epidemiológicos): (1) Respostas vasculares atípicas; (2) Queratose pilar, ou pitiríase alba ou hiperlinearidade palmar, ou ictiose; (3) Alterações oculares ou periorbitais; (4) Outros achados regionais (por exemplo, alterações periorais ou lesões periauriculares); (5) Acentuação perifolicular, ou liquenificação, ou lesões de prurigo.</p> <p>Condições exclusivas (Deve-se notar que o diagnóstico de dermatite atópica depende da exclusão de condições, tais como): (1) Escabiose; (2) Dermatite seborréica; (3) Dermatite de contato; (4) Ictioses; (5) Linfoma cutâneo de células T; (6) Psoríase; (7) Dermatoses de fotossensibilidade; (8) Doenças imunodeficientes; (9) Eritrodermia de outras causas.</p>

FONTE: A autora (2024)

Para classificar a gravidade da DA, são utilizados alguns escores, como o SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) e o EASI (*Eczema Area and Severity Index*) (KÖSE; AKELMA; ÖZMEN, 2022).

O SCORAD avalia a extensão e gravidade das lesões. São observados a intensidade de seis sinais: eritema, edemas ou pápulas, exsudação ou crostas, escoriação, liquenificação, e secura. Cada um desses sinais é avaliado e classificado numa escala de 0 a 3 (0: ausente; 1: leve; 2: moderado; 3: grave). As áreas de extensão incluem cabeça, tronco e membros (superiores e inferiores). Também são avaliados a presença de sintomas subjetivos, que incluem prurido e insônia, numa escala análogica visual, de 0 a 10 para cada sintoma, correspondendo a um valor médio dos últimos três dias e noites (European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993).

Em resumo, o SCORAD é uma pontuação definida pela fórmula $(A/5 + 7B/2 + C)$. Onde “A” indica o escore da extensão das lesões, podendo variar de 0 a 100; “B” a intensidade, variando de 0 a 18; e “C” os sintomas subjetivos que variam de 0 a 20 (European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993). A DA é classificada como “leve” (SCORAD < 15), “moderada” (SCORAD de 15 a 40) e “grave” (SCORAD > 40) (KUNZ et al., 1997).

O EASI é um escore simples e de fácil compreensão, adaptável a crianças, e objetiva a avaliação dos principais sinais da DA. Avalia os principais sinais de inflamação, como a presença de eritema, pápulas, escoriação e liquenificação. São avaliados a presença dos principais sinais de inflamação divididos em quatro regiões do corpo: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores. A avaliação é feita com base na estimativa da extensão da lesão na área afetada, que recebe pontuação que vai de 0 a 6, sendo 0 (igual a 0%), 1 (de < 10%), 2 (de 10 a 29%), 3 (de 30 a 49%), 4 (de 50 a 69%), 5 (de 70 a 89%) e 6 (de 90 a 100%). É também avaliada a gravidade de cada sinal inflamatório (eritema, pápulas, escoriação e liquenificação), em cada uma das quatro regiões do corpo, classificados em uma escala de 0 a 3 (0: ausente; 1: leve; 2: moderado; 3: grave) (HANIFIN et al., 2001).

A pontuação EASI é formada pelo escore da gravidade (podendo ir de 0 a 12), multiplicado pelo escore das extensões para cada região do corpo (de 0 a 6), multiplicado pelo valor proporcional de cada área (cabeça e pescoço 0,1; membros superiores 0,2; tronco 0,3; membros inferiores 0,4). A somatória do EASI pode ir de 0 a 72 (HANIFIN et al., 2001). A DA é classificada como “sem lesão” (EASI igual a 0), “lesão tênue” (EASI de 0,1 a 1,0), “leve” (EASI de 1,1 a 7,0), “moderada” (EASI de 7,1

a 21,0), “grave” (EASI de 21,1 a 50,0) e “muito grave” (EASI de 50,1 a 72) (LESHEM et al., 2015).

As características clínicas, bem como a morfologia e distribuição das lesões na DA, dependem da idade de início da doença (LANGAN; WILLIAMS, 2019). Na maioria dos casos, a DA se inicia nos primeiros anos de vida, mas pode também se manifestar tardiamente (GROBE; BIEBER; NOVAK, 2019). Geralmente, os pacientes são divididos em três grupos de idade: primeira infância, infância e adolescência, e fase adulta, podendo haver um quarto grupo de idosos (WILLIAMSON; MERRITT; BENEDETTO, 2019). Os sinais e sintomas podem ser observados na Figura 1.

A fase da primeira infância compreende a faixa etária de 2 meses a 2 anos. É caracterizada pela presença de eritema agudo, descamação, pápulas, crostas e liquenificação (CHAN; ZUG, 2021). São acometidas regiões de face (como região malar, frontal e perioral), couro cabeludo, região occipital, tronco e superfícies extensoras (como cotovelos e joelhos). A região de fraldas geralmente é poupada na DA (CHAN; ZUG, 2021; WILLIAMSON; MERRITT; BENEDETTO, 2019; LANGAN; WILLIAMS, 2019).

Na infância (de 2 a 12 anos), ocorrem lesões subagudas, com presença de placas liquenificadas, pápulas e escoriações, com distribuições simétricas, que acometem regiões de face (como pálpebras), superfícies flexurais (principalmente fossas antecubitais e poplíteas), nuca, punhos e tornozelo. Em adolescentes, as lesões são subagudas e crônicas, presentes em regiões como superfícies flexurais, região frontal e periorbital (CHAN; ZUG, 2021).

A fase adulta se inicia a partir da puberdade. É caracterizada por lesões subagudas e crônicas, com presença de placas eritematosas, descamativas e exsudativas, liquenificação e escoriação. Pode haver áreas de lesão com hipo ou hiperpigmentação. As lesões acometem região de face (como pálpebras e lábios), mãos e punhos, mamilos e, às vezes, superfícies flexurais (CHAN; ZUG, 2021; LANGAN; WILLIAMS, 2019).

A DA no idoso tem como característica presença de lesões nas fossas antecubitais e poplíteas. A idade de início varia de paciente para paciente, podendo ser de início precoce, na adolescência ou tardio (fase adulta). O diagnóstico no idoso pode ser um desafio, uma vez que tendem a apresentar outras comorbidades, podendo ter sinais e sintomas semelhantes a DA, dificultando a avaliação (WILLIAMSON; MERRITT; BENEDETTO, 2019).

FIGURA 1 - SINAIS E SINTOMAS



LEGENDA: (A) Edema e eritema; (B) Crostas e escoriações; (C) Escoriações;
 (D) Edema e pápulas; (E) Eritema; (F) Liquenificação e eritema;
 (G) Xerose; (H) Liquenificação

FONTE: Acervo pessoal da Dra. Cristine Rosário

No diagnóstico da DA em crianças, é importante descartar condições como dermatite seborreica, escabiose, dermatite de contato e psoríase. Condições cutâneas raras relacionadas à imunodeficiência, como a síndrome de hiper-IgE, Netherton e Omenn, também podem se assemelhar à DA, mas podem ser diferenciadas por características específicas. Além disso, em lactentes com erupção cutânea grave e outros sintomas, é crucial excluir condições de imunodeficiência, como síndromes IPEX (Imunodeficiência Poliendocrinopatia e Enteropatia ligada ao X) e de Omenn. A DA em adultos tem uma apresentação mais variada, frequentemente afetando cabeça, pescoço, mãos e pés, podendo ser confundida com psoríase, linfoma cutâneo de células T e outras condições (FISHBEIN et al., 2020; LANGAN; WILLIAMS, 2019).

2.4 Etiologia e fisiopatologia da DA

A fisiopatologia da DA é complexa e não totalmente compreendida, envolvendo fatores genéticos, ambientais, desregulação imunológica e disfunções na barreira da cutânea (SCHMIDT; STRONG, 2021; KIM; KIM; LEUNG, 2019). A predisposição à DA é amplamente influenciada pela genética, com estudos demonstrando que genes específicos desempenham um papel significativo para predisposição à doença, em

particular, as mutações no gene *FLG* que estão associadas a disfunções na barreira cutânea. Além disso, outros genes relacionados ao sistema imunológico também contribuem para o risco da doença. No entanto, somente fatores genéticos não explicariam o aumento da prevalência da DA nos últimos anos, e provavelmente os mecanismos associados às disfunções da barreira cutânea envolvam interações gene-gene e gene-ambiente (WEIDINGER et al., 2018; FLOHR et al., 2019).

A patogênese da DA envolve uma interação complexa entre a disfunção da barreira cutânea e uma resposta imunológica anormal, caracterizada pelo aumento da inflamação do tipo 2. A disfunção da barreira cutânea facilita a entrada de antígenos, que são apresentados por células de Langerhans e células dendríticas, ativando células T específicas do alérgeno e resultando na liberação das citocinas IL-4 e IL-13. Estas citocinas desempenham um papel central na inflamação tipo 2, regulando negativamente proteínas estruturais da pele, como a filagrina, e promovendo alterações transcricionais em mastócitos que exacerbam a inflamação (BECK et al., 2022).

O processo inflamatório é intensificado pela liberação de quimiocinas e alarminas pelos queratinócitos, que atraem células pró-inflamatórias para a pele afetada. As alarminas, como a linfopoiatina estromal tímica (TSLP, do inglês Thymic Stromal Lymphopoietin), interleucina 18 (IL-18), interleucina 25 (IL-25) e interleucina 33 (IL-33), amplificam a resposta imunológica ao ativar ILC2s, células Th2 e basófilos (BECK et al., 2022).

Na DA ativa, a inflamação do tipo 2 recruta células imunológicas inatas, como eosinófilos e basófilos, exacerbando a inflamação e piorando a ruptura da barreira cutânea. Na DA crônica, a disfunção contínua da barreira cutânea é exacerbada pelas citocinas de tipo 2, que inibem a expressão de proteínas estruturais epidérmicas e promovem a colonização por *Staphylococcus aureus* (BECK et al., 2022).

A coceira persistente, intensificada por essas citocinas, leva à ruptura contínua da barreira e perpetua o ciclo inflamatório. Neurônios sensoriais na pele inflamada tornam-se mais sensíveis a pruritogênios devido à ação de IL-4 e IL-13, agravando a coceira. Além da inflamação e da disfunção da barreira, a DA crônica apresenta hiperplasia epidérmica, um aumento na espessura da pele devido à proliferação dos queratinócitos, impulsionada por citocinas como IL-4, IL-13 e IL-22. Essas alterações culminam na formação de cicatrizes e espessamento dérmico, características da DA crônica (BECK et al., 2022).

A DA é uma das doenças de pele mais prevalentes em todo o mundo, estando entre as principais causas de morbidade. Sua prevalência global é estimada em cerca de 230 milhões de indivíduos. A DA é particularmente comum em diversas regiões e grupos populacionais, afetando significativamente a qualidade de vida das pessoas. Além disso, a incidência da DA tem aumentado, sendo observada mesmo em áreas onde a condição era antes considerada rara (HAY et al., 2014).

O aumento nos casos de DA parece ser resultado da interação entre predisposição genética e fatores ambientais, uma vez que países desenvolvidos apresentam prevalência aumentada da doença, mostrando que o ambiente juntamente com o estilo de vida do paciente podem estar relacionados a maior risco para a doença (SCHMIDT; STRONG, 2021; FLOHR et al., 2019). Fatores climáticos como vivência em áreas urbanas, locais com clima seco, com baixa exposição à luz ultravioleta, podem estar relacionados à piora dos sintomas (WEIDINGER et al., 2018; FLOHR et al., 2019).

Fatores de herdabilidade estão mais relacionados ao lado materno, uma vez que exposições ambientais intra-utero podem predispor à DA, como, por exemplo: fumaça de tabaco, uso de álcool, dieta, suplementação com ômega-3 e diabetes gestacional. Estas exposições destacam a importância de considerar vários fatores durante a gravidez, pois acredita-se que exposições precoces possam estar ligadas ao desenvolvimento da DA, gerando um desequilíbrio do sistema imunológico da criança (FLOHR et al., 2019; NARLA; SILVERBERG, 2020).

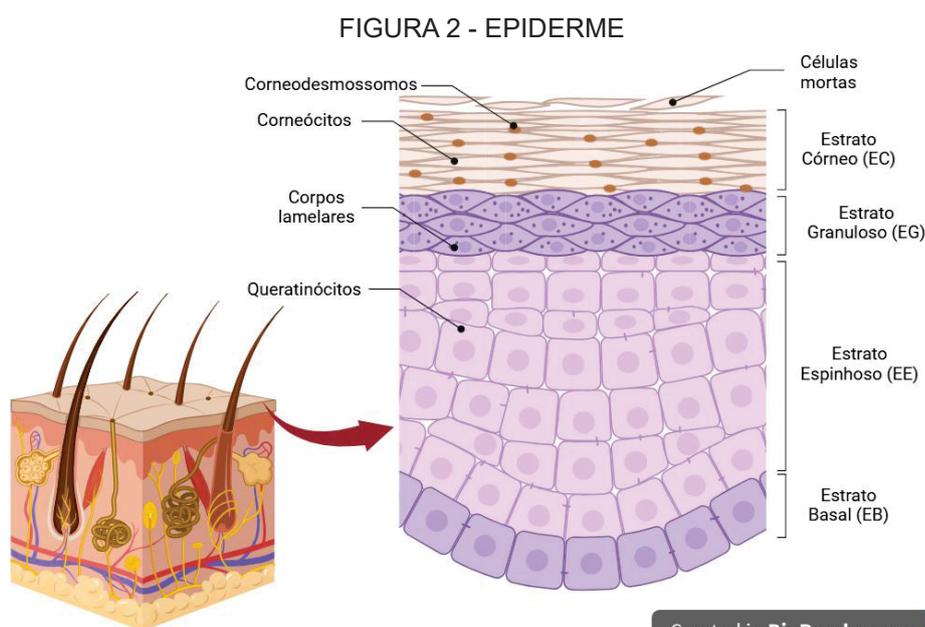
Além disso, a exposição a fatores irritantes, como produtos químicos, pode aumentar a dermatite atópica (DA) ao causar inflamação na pele. Produtos domésticos, sabonetes e poluentes têm sido associados à sensibilização em indivíduos, o que pode agravar os sintomas, especialmente em quem apresenta disfunções na barreira cutânea (FLOHR et al., 2019).

O microbioma da pele, que normalmente abriga diversas espécies bacterianas, incluindo *Propionibacterium*, *Staphylococcus* e *Corynebacterium spp.*, também desempenha um papel crucial na patogênese da DA. Em pacientes com DA, observa-se um crescimento excessivo de *Staphylococcus aureus*, que está ligado ao aumento da gravidade da condição e à disfunção da barreira cutânea. Mais de 90% dos indivíduos com DA são colonizados por *Staphylococcus aureus*, em contraste com apenas 5-30% da população geral. A presença dessa bactéria e de outras, como *Staphylococcus epidermidis*, está associada a crises de DA e à diminuição da

diversidade da microbiota cutânea. Além disso, a pele dos pacientes favorecem a colonização por vírus, como o herpes simplex, que podem intensificar a inflamação cutânea e incitar respostas alérgicas (FLOHR et al., 2019).

2.5 Disfunção de barreira cutânea

A pele é uma estrutura multicamadas que atua como uma barreira entre o ambiente interno e externo do nosso organismo. A barreira epidérmica desempenha papel de proteção e possui diversas funções, tais como prevenção de vazamentos de fluidos corporais, manutenção da retenção de água nas células, defesa contra agentes externos, como lesões mecânicas, químicas e microbianas. A epiderme é composta por várias camadas celulares (Figura 2): o estrato córneo (EC), basal (EB), granuloso (EG) e espinhoso (EE) (LUGER et al., 2021; NAKAHARA et al., 2020).



LEGENDA: Camadas da epiderme (Estrato Córneo, Granuloso, Espinhoso e Basal).
 FONTE: A autora (2024).

Os queratinócitos, células mais abundantes na epiderme, diferenciam-se e proliferam-se no EB, e se ligam à derme por meio de estruturas multiproteicas. À medida que essas células avançam em direção à superfície, no EE produzem corpos lamelares, que contêm lipídios. No EG (camada mais externa da epiderme), há células vivas, ricas em filagrina, células envolvidas no processo de cornificação. Entre o EG e o EC, os queratinócitos passam por processo de morte celular, formando

corneócitos, que são células achatadas e sem núcleo, unidas por corneodesmosomas (LUGER et al., 2021).

À medida que os queratinócitos avançam em seu processo de diferenciação, passam por um aumento de tamanho e um achatamento progressivo, que resulta na transformação das células da camada granular em corneócitos. Durante a diferenciação, diversos componentes celulares, incluindo núcleos, organelas intracelulares e membranas plasmáticas, passam por um processo de degradação formando corneócitos anucleados, processo conhecido como cornificação (KIM; LIM, 2021).

A camada mais externa da epiderme, é o EC, que é formada por corneócitos envoltos em lipídios intercelulares, funcionando como o modelo de "tijolo e argamassa", composto por três camadas com diferentes propriedades de barreira, influenciadas pela filagrina. As camadas inferior e intermediária atuam como barreiras de fora para dentro, enquanto a camada superior funciona como uma "esponja" permitindo a entrada de solutos, e retendo alguns deles (LUGER et al., 2021; NAKAHARA et al., 2020).

A filagrina é uma proteína que age atuando na homeostase do EC. É inicialmente armazenada como polímeros de profilagrina na camada granular da epiderme e posteriormente quebrada em monômeros de filagrina por proteases na interface entre a EG e o EC. Esses monômeros de filagrina fortalecem o estrato córneo, ligando-se aos filamentos intermediários de queratina. Além disso, no EC superior, a filagrina é degradada em aminoácidos, desempenhando um papel na hidratação do EC, produzindo a maioria dos fatores de hidratação naturais (NMFs, do inglês *Natural Moisturizing Factor*) (NAKAHARA et al., 2020).

Cada corneócito é envolvido por um involucro proteico chamado de envelope de corneócitos, composto por proteínas estruturais, como a involucrina, loricrina e trico-hialina, além de pequenas proteínas ricas em prolina e NMFs. O envelope cornificado é intercalado com lamelas lipídicas, ou lipídeos intercelulares, compostos de ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol, que desempenham um papel importante na formação de uma barreira de pele funcional. Em conjunto com os lipídios extracelulares, esses corneócitos formam uma barreira que evita a perda de água e a entrada de substâncias externas, formando tanto barreiras hidrofílicas quanto hidrofóbicas na pele. Além disso, algumas ceramidas e ácidos graxos livres do EC possuem propriedades antimicrobianas, sendo também uma barreira contra

patógenos externos. Em condições como a dermatite atópica, a composição e a arquitetura lipídica do EC são comprometidas (LUGER et al., 2021; NAKAHARA et al., 2020; KIM; LIM, 2021).

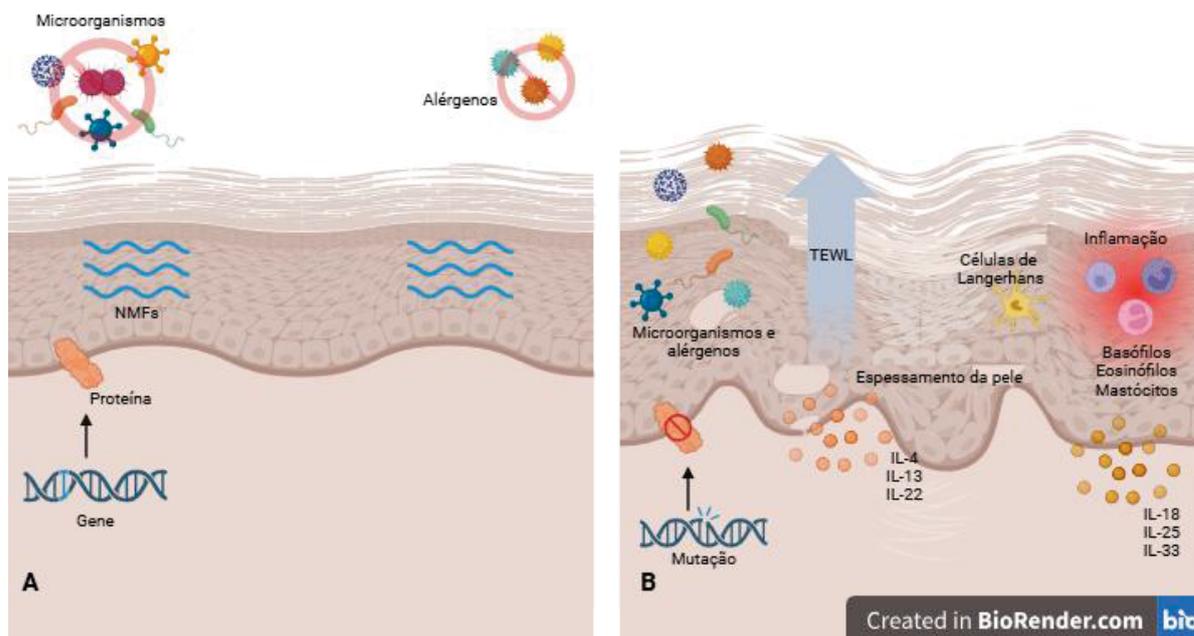
Na epiderme, no EG, são encontradas as junções estreitas (TJs, do inglês, *Tight Junctions*), estruturas de adesão intercelular, que desempenham um papel fundamental na regulação do transporte paracelular de água e solutos, formam uma barreira para água e solutos, contribuindo para a função de barreira epidérmica e o processo de cornificação. As TJs são formadas por filamentos que são compostos principalmente por claudinas e ocludinas em sua porção transmembrana (LUGER et al., 2021; NAKAHARA et al., 2020).

As TJs também permitem que as células de Langerhans estendam dendritos para capturar antígenos externos que penetram na barreira da camada córnea, sugerindo uma função de barreira líquido-líquido. Além disso, os queratinócitos, desempenham um papel essencial na imunidade inata e adaptativa, que, junto com os neutrófilos, atuam produzindo peptídeos antimicrobianos e citocinas pró-inflamatórias, interagindo com células T e colaborando com as células de Langerhans na defesa contra patógenos externos (LUGER et al., 2021).

A DA está associada a disfunções na barreira cutânea, onde são encontradas alterações como níveis reduzidos de ceramidas e alterações em sua composição, bem como diminuição na expressão de moléculas relacionadas à diferenciação epidérmica, como filagrina, loricrina e involucrina, em pacientes com DA. Conforme demonstrado na figura 3, essas alterações comprometem a função de barreira da pele, resultando em um aumento de perda de água transepitérmica (TEWL, do inglês *Transepidermal Water Loss*), diminuição na hidratação do estrato córneo, diminuições nas ceramidas e penetração de substâncias percutâneas, tanto em áreas lesionadas e não lesionadas (LUGER et al., 2021; NAKAHARA et al., 2020).

As áreas não lesionadas podem apresentar secura, descamação e inflamação subclínica, enquanto as áreas lesionadas exibem edema intercelular, hiper e paraqueratose e acantose pronunciadas. As alterações estruturais incluem grânulos de querato-hialina anormais, adelgaçamento do estrato granuloso, e por vezes até ausência do estrato granuloso, além de defeitos no envelope cornificado e anormalidades na secreção de corpos lamelares na epiderme de pacientes com DA (LUGER et al., 2021).

FIGURA 3 - BARREIRA CUTÂNEA



LEGENDA: (A) Barreira não lesionada: Integridade da barreira não permite a entrada de microorganismos, substâncias e alérgenos, os fatores de hidratação naturais permanecem na pele. (B) Barreira lesionada: A lesão da barreira, torna a barreira prejudicada, permitindo a entrada de substâncias e alérgenos, há perda de água transepidermica.

FONTE: A autora (2024).

A composição lipídica é afetada, com redução de ceramidas de cadeia muito longa e mudanças nos ácidos graxos livres, o que impacta a função de barreira de água da pele. Além disso, células imunes, como células de Langerhans, mastócitos e células epidérmicas dendríticas inflamatórias, estão presentes na pele afetada, contribuindo para a fisiopatologia da DA (LUGER et al., 2021).

O pH da superfície da pele desempenha um papel importante na barreira cutânea, mas em peles com DA frequentemente apresenta níveis mais elevados de pH, tornando a pele menos ácida e, assim, mais suscetível ao desenvolvimento da DA. O aumento do pH e a atividade elevada da serina proteinase no estrato córneo contribuem para a inativação de enzimas envolvidas na síntese de ceramidas. Em lesões de pacientes com DA, ocorrem encurtamentos nas cadeias de ceramida, ácidos graxos livres e ácidos graxos esterificados, resultando em anormalidades na organização lipídica da epiderme, quebrando as estruturas lamelares e criando lacunas na barreira cutânea (LUGER et al., 2021; NAKAHARA et al., 2020).

O aumento do pH interfere na formação da barreira cutânea, reduzindo a capacidade antimicrobiana da pele, aumentando a suscetibilidade a infecções por bactérias patogênicas, facilitando a penetração de alérgenos e a perda de água pela barreira cutânea. Além disso, o pH neutro acelera o processo de descamação do

estrato córneo, prejudicando a integridade da barreira cutânea (LUGER et al., 2021; NAKAHARA et al., 2020).

2.6 Genética

Um dos maiores fatores de risco para a DA é o histórico familiar de doença atópica, particularmente a DA. O histórico de atopia em um dos pais aumenta em 1,5 vezes a chance de o filho desenvolver DA, e, caso ambos os pais possuam histórico de atopia, a chance pode chegar a até 5 vezes de o filho desenvolver DA. A concordância em gêmeos monozigóticos é de 75%, enquanto para gêmeos dizigóticos é de 30%, mostrando uma forte herdabilidade e confirmando que os fatores genéticos conferem um risco aumentado para a DA (MANDLIK; MANDLIK, 2021; WEIDINGER et al., 2018; LANGAN; IRVINE; WEIDINGER, 2020).

Estudos de associação genômica ampla (*GWAS - Genome-Wide Association Study*) contextualizam o papel dos genes na predisposição à DA. Já foram identificados mais de 30 loci associados a DA, envolvendo genes ligados à diferenciação epidérmica ou à imunidade. (WEIDINGER et al., 2018; LØSET et al., 2019)

Mutações de perda de função no gene *FLG* são os fatores mais conhecidos na suscetibilidade da DA. O gene *FLG* está localizado no cromossomo 1q21.3, numa região denominada de complexo de diferenciação epidérmica (EDC, do inglês, *Epidermal Differentiation Complex*), e codifica uma proteína presente na epiderme, chamada de filagrina, responsável pela manutenção da integridade da barreira cutânea. As mutações de perda de função na *FLG*, levam a um truncamento da profilagrina e, conseqüentemente, a uma perda de função da filagrina. Indivíduos com deficiência de filagrina na barreira cutânea têm a permeabilidade da pele aumentada, processo que facilita a entrada de alérgenos, irritantes e microorganismos na pele, ativando um processo inflamatório (WEIDINGER et al., 2018; LØSET et al., 2019).

Embora as mutações de perda de função no gene *FLG* representem o fator genético mais significativo de risco para a DA, essas mutações não explicam completamente as disfunções na barreira cutânea da DA. Isso se deve ao fato de que cerca de 40% dos portadores de mutação no gene *FLG* não desenvolverem a doença, e essas mutações estão presentes em até 50% dos pacientes com DA. Além disso, a expressão da filagrina parece ser influenciada pelo microbioma da pele e pela

inflamação do tipo 2, e geralmente está associada a início precoce da DA, maior suscetibilidade a alergias e propensão a infecções (NAKAHARA et al., 2020).

Cerca de 10% da população europeia e japonesa apresenta mutações com perda de função para o gene *FLG*, sendo a prevalência das mutações diferente entre as populações. As duas mutações mais comuns em ambas as populações, europeias e asiáticas, são a R501X e E2422X, no leste asiático a 3321delA e, nas populações chinesas e taiwanesas a Q2417X (WEIDINGER et al., 2018; KIM; LIM, 2021).

Mutações no gene *SPINK5* (Inibidor de Serina Protease Kazal tipo 5; do inglês *Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 5*) também foram descritas associadas à DA em algumas populações. Este gene está localizado no cromossomo 5q31, pertence a um grupo de inibidores de serina peptidase e codifica o LEKTI (Inibidor Linfoepitelial do Tipo Kazal; do inglês Lymphoepithelial Kazal-Type Inhibitor), que é expresso no epitélio e mucosas. O LEKTI atua em processos de diferenciação dos queratinócitos, inibindo a ação das calicreínas (KLKs - Kallikreins), gerando um epitélio normal. Quando ocorrem mutações no gene *SPINK5*, há um aumento na atividade das KLKs, resultando em defeitos na barreira cutânea (LIANG; CHANG; LU, 2015).

Estudos demonstram a correlação entre as mutações genéticas e o desenvolvimento da DA, principalmente quanto à barreira cutânea, com diversas mutações associadas a defeitos da barreira. Além das mutações nos genes *FLG* e *SPINK5*, há alterações em outros genes como *KLK7* (Calicreína 7), *CLDN1* (Claudina 1), *FLG2* (Filagrina-2), *CRNN* (Cornulina) e *HRNR* (Hornerina) (FLOHR et al., 2019; YANG et al., 2020; KAUFMAN; GUTTMAN-YASSKY; ALEXIS, 2018).

Diversos genes estão associados à DA, pois têm como função a codificação de proteínas estruturais da pele, envolvidos na diferenciação epidérmica, e mutações nesses genes levam a disfunções da barreira cutânea. Apesar dos genes terem grande influência na DA, nem todos os pacientes apresentam mutações ou alterações genéticas. Sendo assim, fatores genéticos e ambientais em conjunto explicariam o crescente aumento da DA nos últimos anos (MANDLIK; MANDLIK, 2021; LØSET et al., 2019).

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e Registro

Este estudo foi realizado por meio de revisão sistemática da literatura. Para isso pretendeu-se responder à pergunta: Quais variantes gênicas estão relacionadas a disfunções de barreira cutânea da Dermatite Atópica?

O trabalho foi escrito utilizando o *checklist* das diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020 (PAGE et al, 2021). Realizado registro de protocolo no PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) sob ID CRD42022322213.

3.2 Critérios de elegibilidade

Foi realizada uma revisão sistemática abrangendo artigos dos últimos 20 anos, a partir da data em que iniciamos o estudo, que foi 2002. A escolha do período se deu pelo significativo progresso científico e tecnológico ocorrido nesse intervalo, com o avanço na área da genômica e tecnologias de sequenciamento, além da relevância contínua do tema, e pela necessidade de evidências disponíveis sobre as variantes gênicas relacionadas às disfunções de barreira cutânea na DA.

A busca contemplou artigos publicados entre 2002 e 2022, sobre genes associados a disfunção de barreira cutânea na dermatite atópica. Foram estabelecidos previamente critérios de inclusão e exclusão conforme tabela 2, com base na pergunta estabelecida para a revisão.

Foram escolhidos estudos do tipo caso-controle devido à capacidade de avaliar associações entre mutações genéticas e as chances de desenvolvimento da doença de forma retrospectiva, sendo relevante para investigar se certas mutações são associadas a determinadas doenças. Uma população bem estruturada garante dados detalhados sobre histórico alérgico nos casos e controles, minimizando vieses e assegurando que não houvesse possibilidade de alergias nos controles. Controles saudáveis, definidos pela ausência de histórico alérgico, garantem comparabilidade na investigação das mutações genéticas como fatores associados à DA.

TABELA 2 – Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Ser estudo primário, original, e do tipo caso-controle	Estudos secundários (Ex: Revisões, carta ao editor, etc)
Estudos em seres humanos (em qualquer faixa etária ou etnia)	Estudos em não humanos (animais ou <i>in-vitro</i>)
Pacientes com dermatite atópica ou eczema atópico	Estudos que abordem outras doenças de pele (como psoríase, por exemplo)
População bem estruturada (informações sobre histórico pessoal e/ou familiar de alergias, atopias ou DA nos casos e controles)	Controle não saudável (com histórico alérgico)
Estudos abordando genes causadores de disfunções de barreira cutânea (genes com seus respectivos polimorfismos e/ou mutações).	Genes envolvendo algum outro aspecto (como sistema imunológico).
Estar escrito em português ou inglês	

FONTE: A autora (2024)

A estratégia foi baseada no acrônimo PECO (População, Exposição, Controle, Outcome/Desfecho). Onde “população” foram os pacientes com dermatite atópica, “exposição” os fatores genéticos (genes com suas respectivas variantes), “controle” foram indivíduos sem a doença, e “desfecho” foram disfunções na barreira cutânea.

3.3 Fontes de informação e estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas no dia 12 de setembro de 2022. Foram utilizadas as bases de dados da PUBMED, Embase, BVS, CINAHL, Web of Science e Scopus. Para cada base de dados específica foram utilizadas estratégias de busca diferentes, utilizando descritores de vocabulário controlado (Mesh, Emtree e Decs) quando necessários. As estratégias de busca estão listadas na tabela abaixo:

TABELA 3 – Estratégias de Busca

(Continua)

BASE	ESTRATÉGIA
BVS	((Dermatite Atópica) OR (Dermatitis, Atopic) OR (Dermatitis Atópica)) AND ((Barreira Cutânea) OR (Barreira epidérmica) OR (Barreira epitelial) OR (Skin barrier) OR (Epithelial barrier) OR (Epidermal barrier) OR (barrera de la piel) OR (barrera epitelial) OR (barrera epidérmica)) AND ((genética) OR (genetics) OR (genes) OR (técnicas genéticas) OR (genetic techniques) OR (fenômenos genéticos) OR (genetic phenomena) OR (fenómenos genéticos))
PubMed	((("Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR (atopic dermatitis[Title/Abstract])) AND (((skin barrier[Title/Abstract]) OR (epithelial barrier[Title/Abstract])) OR (epidermal barrier[Title/Abstract]))) AND (((("Genetics"[Mesh]) OR "Genes"[Mesh]) OR "Genetic Techniques"[Mesh]) OR "Genetic Phenomena"[Mesh]) OR (((genetics[Title/Abstract]) OR (genes[Title/Abstract])) OR (genetic techniques[Title/Abstract])) OR (genetic phenomena[Title/Abstract])))
Embase	'atopic dermatitis':ti,ab,kw AND ('skin barrier':ti,ab,kw OR 'epithelial barrier':ti,ab,kw OR 'epidermal barrier':ti,ab,kw) AND (genetics:ti,ab,kw OR gene:ti,ab,kw OR 'genetic procedures':ti,ab,kw OR heredity:ti,ab,kw)

FONTE: A autora (2024)

TABELA 3 – Estratégias de Busca

(Conclusão)

BASE	ESTRATÉGIA
CINAHL	TX atopic dermatitis AND TX (skin barrier OR epithelial barrier OR epidermal barrier) AND TX (genetics OR genes OR genetic procedures OR heredity)
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (atopic,dermatitis)) AND ((TITLE-ABS-KEY (skin,barrier) OR TITLE-ABS-KEY (epithelial,barrier) OR TITLE-ABS-KEY (epidermal,barrier))) AND ((TITLE-ABS-KEY (genetics) OR TITLE-ABS-KEY (gene) OR TITLE-ABS-KEY (genetic,techniques) OR TITLE-ABS-KEY (genetic,phenomena) OR TITLE-ABS-KEY (genetic,procedures) OR TITLE-ABS-KEY (heredity)))
Web of Science	(atopic dermatitis) (Tópico) and (((skin barrier)) OR (epithelial barrier)) OR (epidermal barrier) (Tópico) and ((((((genetics)) OR (genes)) OR (genetic techniques)) OR (genetic phenomena)) OR (genetic procedures)) OR (heredity) (Tópico)

FONTE: A autora (2024)

3.4 Processo de seleção e coleta de dados

O processo de triagem e seleção dos estudos foi realizado por dois revisores (PLC e CGM), de forma pareada e independente, com cegamento. Em caso de discordâncias, contou-se com um terceiro revisor (LPF). Em todas as etapas, os artigos considerados relevantes foram incluídos com base na aceitação de pelo menos dois dos três revisores.

Foi utilizada a plataforma Rayyan (disponível em: <https://www.rayyan.ai/>) para exclusão de duplicatas e etapa de triagem.

A etapa de triagem consistiu na leitura dos títulos e resumos dos artigos, identificando aqueles que cumpriam os critérios de elegibilidade e excluindo aqueles que não os cumpriam. Os artigos aceitos nesta etapa foram separados para a etapa de leitura na íntegra.

Os artigos pré-selecionados no processo de triagem foram lidos na íntegra. Os artigos aceitos nesta etapa foram separados e analisados segundo os critérios de elegibilidade.

Para tabulação dos dados extraídos, foi utilizado o Microsoft Office Excel® versão 18.2306.1061.0, onde foram tabuladas informações sobre: local, número de participantes na pesquisa, gênero, idade, classificação da gravidade, comorbidades associados a DA (asma, rinite e conjuntivite alérgica), genes identificados e suas respectivas alterações.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos é crucial para determinar a confiabilidade dos resultados e a validade das conclusões em uma revisão sistemática. Foi utilizada a Escala *Newcastle-Ottawa* (NOS, do inglês, *Newcastle-Ottawa Scale*), uma ferramenta validada e amplamente utilizada para avaliar o risco de viés em estudos observacionais.

A NOS foi desenvolvida para avaliar a qualidade metodológica de estudos observacionais, que incluem os estudos tipo caso-controle e estudos de coorte. A NOS para estudos caso-controle avalia o risco de viés em três itens principais:

1. Seleção:
 - a. A definição de casos é adequada?
 - b. Representatividade dos casos
 - c. Seleção dos controles
 - d. Definição dos controles
2. Comparabilidade:
 - a. Comparabilidade de casos e controles com base na concepção ou análise
3. Exposição:
 - a. Determinação da exposição
 - b. Mesmo método de apuração para casos e controles
 - c. Taxa de não-resposta

Cada item da NOS é avaliado por "estrelas", sendo atribuída uma estrela para cada item e até duas estrelas para o item "comparabilidade", conforme a seguir: seleção dos grupos (com pontuação de até 4 estrelas), comparabilidade dos grupos (com pontuação de até 2 estrelas) e exposição (com pontuação de até 3 estrelas), somando um total de até 9 estrelas. A pontuação total para cada estudo pode variar de 0 a 9 estrelas, com um maior número de estrelas indicando um menor risco de viés.

A avaliação foi realizada de forma pareada e independente por dois revisores, com desacordos sendo resolvidos por consenso. Os estudos foram pontuados de acordo com a escala, atribuindo pontos para cada critério atendido. Essa análise revelou informações sobre a confiabilidade dos resultados e nos permitiu considerar

o impacto da qualidade metodológica e o risco de viés na interpretação global da revisão.

Para análise do viés de publicação, foi feito um *funnel plot*, ou gráfico de funil, que é uma ferramenta visual utilizada em metanálises para avaliar a assimetria na distribuição dos estudos incluídos. Ele representa graficamente a precisão dos estudos em relação ao seu tamanho, mostrando a medida de efeito (*odds ratio*) no eixo horizontal e a precisão do estudo (erro padrão) no eixo vertical. A simetria do gráfico indica ausência de viés, enquanto a assimetria pode sugerir a presença de vieses. Portanto, o *funnel plot* é uma ferramenta valiosa na análise crítica e interpretação de dados em uma revisão sistemática e metanálise.

3.6 Medidas de efeito e método de síntese

De cada trabalho, foram extraídas informações como idade, gravidade e comorbidades associadas. Essas variáveis foram transformadas em uma unidade comum caso necessário. Para as variáveis quantitativas (idade), os resultados foram reportados utilizando a média (\pm desvio padrão). Já para as variáveis qualitativas (gravidade dos sintomas e comorbidades), os valores de cada grupo foram expressos pelo número absoluto (% porcentagem do total).

Para execução da metanálise, primeiramente foram extraídas dos trabalhos as informações de número de eventos no grupo de doentes, número de eventos no grupo controle, total de pacientes no grupo de doentes e total de indivíduos no grupo controle.

Com auxílio do pacote “meta” para o *software* R, foram extraídas as informações de tamanho de efeito através da métrica de *odds ratio* (OR), assim como o intervalo de confiança e cálculo da heterogeneidade entre estudos (BALDUZZI, RÜCKER, SCHWARZER, 2019).

Como antecipamos uma considerável heterogeneidade entre os estudos, um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para agrupar os tamanhos de efeito. O estimador de *Sidik-Jonkman* foi empregado para calcular a variância da heterogeneidade (τ^2).

Foi realizada análise de subgrupos para melhor compreensão das variações nos resultados. Especificamente, os estudos foram agrupados por continente, separando-os em subgrupos de Europa e Ásia. Esta abordagem permitiu avaliar se

as diferenças geográficas influenciavam os tamanhos de efeito observados, oferecendo uma visão mais detalhada e contextualizada dos dados.

Como não empregamos nenhum método de correção de continuidade para valores iguais a zero, os trabalhos sem casos controles ou experimentais foram excluídos. Foi conduzida também análises de influência e detecção de “*outliers*”.

Um gráfico de diagnóstico de *Baujat* foi construído para validar a relação entre heterogeneidade e influência nos resultados. Por fim, gráficos de *forest plot* foram construídos para visualizar o tamanho de efeito comum para o resultado da metanálise.

Todas as análises estatísticas, construção de gráficos e tabelas foram realizadas no *software* estatístico na linguagem R (R Core Draw Team, 2020).

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

Foi confeccionado um fluxograma de acordo com as diretrizes PRISMA (Figura 4). A busca nas seis bases resultou em 5022 artigos no total, dos quais 605 na base de dados da Pubmed, 767 na base de dados da Embase, 1327 na base de dados da Scopus, 894 na base de dados da BVS, 316 na base de dados da CINAHL e 1113 na base de dados da Web of Science.

Após a exclusão das duplicatas, restaram 2337 artigos para a etapa de triagem (leitura dos artigos por título e resumo). Destes, 139 foram selecionados para a etapa de leitura dos artigos na íntegra, restando 60 artigos. Foram aplicados os critérios de elegibilidade, resultando em um total de 16 artigos.

Dos artigos selecionados, foi feita busca adicional e manual na bibliografia, visto que uma busca complementar pelas referências incluídas em uma revisão sistemática pode ser uma estratégia valiosa para identificar evidências adicionais (HORSLEY; DINGWALL; SAMPSON, 2011). Nessa busca foram adicionados mais 4 artigos, resultando em 20 artigos para as etapas subsequentes.

4.2 Características dos estudos

Todos os 20 artigos selecionados são estudos observacionais, analíticos, do tipo caso-controle. As características individuais dos estudos estão descritas na Tabela 6. Alguns estudos não tinham informações como idade, gênero e comorbidades associadas, os autores foram contatados via e-mail, porém, não obtivemos nenhum retorno.

Os estudos analisados contaram com a participação de indivíduos de todas as faixas etárias, abrangendo tanto crianças quanto adultos, de ambos os sexos e de diversas etnias. Ao somar todos os artigos, houve um total de 11178 indivíduos participantes, sendo 5571 pacientes com DA e 5607 controles saudáveis.

Todos os artigos incluídos na pesquisa envolveram populações europeias e asiáticas. Onde 60% dos estudos faziam parte do continente europeu (Polônia, Alemanha, região Mediterrânea, Croácia, Rússia, Espanha e Eslovênia), e 40% dos

estudos faziam parte do continente asiático (Caxemira, China, Japão, Coréia do Sul e Turquia), conforme detalhado na Tabela 4.

TABELA 4 – Localização Geográfica

Região	Número de artigos (%)
Polônia	6 (30)
Caxemira	1 (5)
China	2 (10)
Japão	2 (10)
Alemanha	1 (5)
Mediterrâneo (Itália, Grécia e Egito)	1 (5)
Croácia	1 (5)
Coréia do Sul	2 (10)
Rússia	1 (5)
Turquia	1 (5)
Espanha	1 (5)
Eslovênia	1 (5)

FONTE: A autora (2024)

Os estudos também incluíram outras informações, como a gravidade da doença e as comorbidades associada. Treze artigos (59%) relatam a gravidade dos sintomas e idade, enquanto doze (55%), relatam comorbidades alérgicas associadas à DA.

Nos 20 artigos foram avaliados 16 genes suas respectivas variantes, sendo o gene *FLG* o mais estudado (50% dos artigos) e com o maior número de variantes analisadas, conforme descrito na Tabela 5.

TABELA 5 – Genes e variantes dos estudos

(Continua)

Gene	Variantes estudadas
<i>COL10A1</i>	rs3812111
<i>COL6A5</i>	rs12488457
<i>COL8A1</i>	rs13081855
<i>CRNN</i>	rs941934
<i>FLG</i>	R501X, 2282del4, 3321delA, E2422X, K4671X, pK4022X, R2447X, rs10888499, rs12130219, rs12144049, rs12730241, rs2065958, rs3126085, rs3814299, rs4363385, rs471144, rs558269137, rs61816761, rs6661961, rs77199844, S2554X
<i>FLG2</i>	rs12568784
<i>HRNR</i>	rs877776
<i>KLK7</i>	3'UTR AACC ins 5874
<i>LAMA3</i>	rs12960692, rs8083184, rs1711450, rs1711451, rs4387667, rs1316950, rs4044148, rs1262340, rs734731, rs1541836, rs1786310, rs1154232, rs2288592, rs2337187
<i>LAMA3 5'UTR</i>	rs7238623, rs8096061, rs1613739

FONTE: A autora (2024)

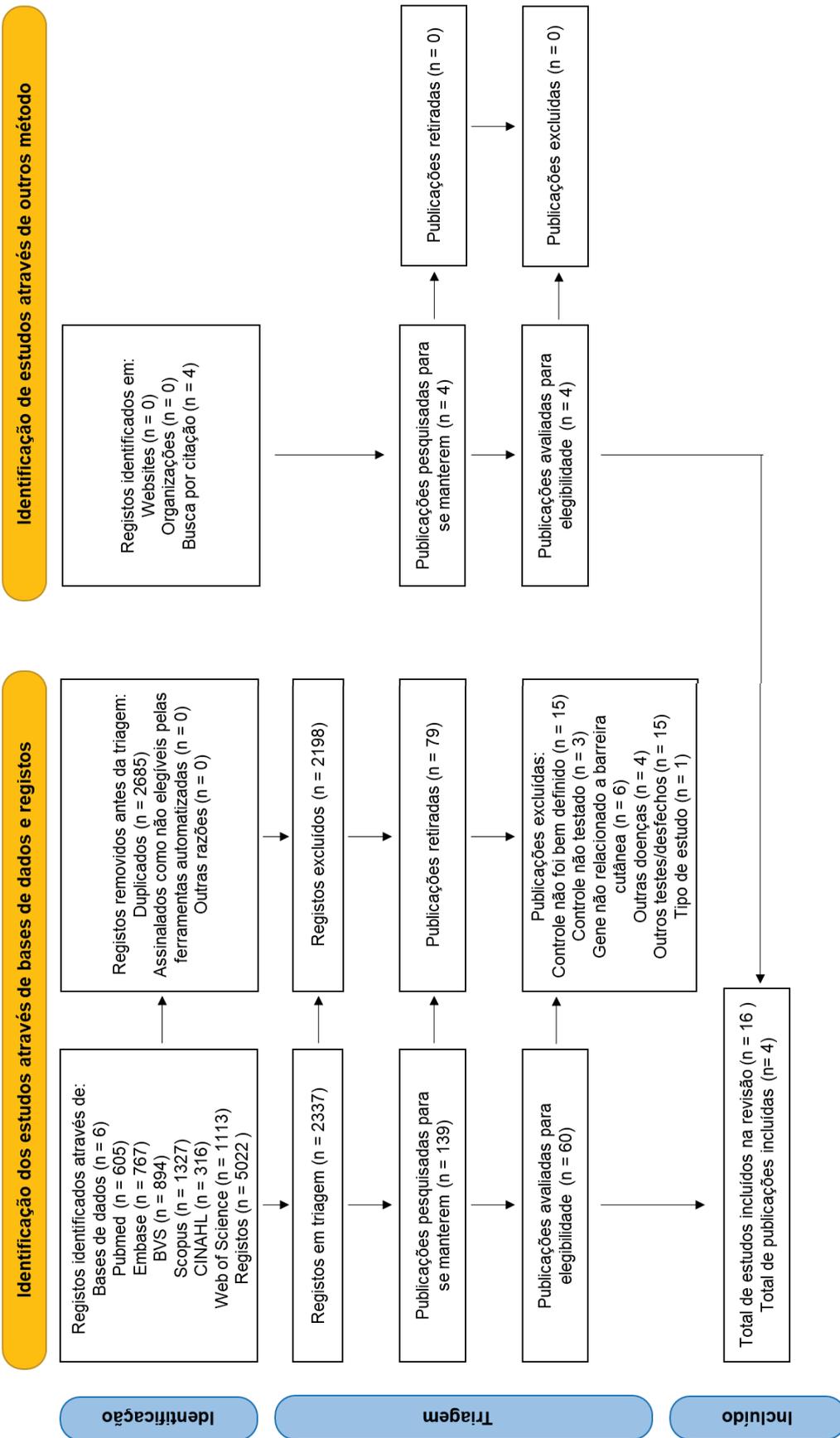
TABELA 5 – Genes e variantes dos estudos

(Conclusão)

Gene	Variantes estudadas
<i>LAMB3</i>	rs2566, rs2009292, rs3179860, rs12748250, rs2072938, rs4844863, rs2236891, rs2236892
<i>LAMC2</i>	rs483783, rs601508, rs2274980, rs11586699
<i>LELP-1</i>	rs7534334
<i>RPTN</i>	rs28441202, rs3001978, rs12117644
<i>SPINK5</i>	1188T>C, 2475G>T, A1103G, G1156A, G1258A, G2475T, IVS12–10A>G, IVS12–26C>T, rs2303067
<i>TSLP</i>	rs1898671

FONTE: A autora (2024)

FIGURA 4 - FLUXOGRAMA SEGUNDO AS DIRETRIZES DO PRISMA



FONTE: A autora (2024)

TABELA 6 - Características dos Estudos

(Continua)

Autor, ano	Local	N	População		Idade* (Anos)		Gênero		Gene	Variante		
			Pacientes	Controles	Pacientes	Controles	Masculino	Feminino				
Trzeciak et al., 2017	Polónia	267	159	108	24,8 ± 12,3	27,1 ± 10,2	Pacientes: 68	Pacientes: 91	CRNN	rs941934		
							Controles: Pareado	Controles: Pareado	RPTN	rs28441202		
												rs3001978
												rs12117644
Rasool et al., 2022	Caxemira	206	100	106	33,3 ± 12,76	35,3 ± 12,11	Pacientes: 35	Pacientes: 65	FLG	R501X		
							Controles: 30	Controles: 76	LELP-1	2282del4		
Zhao et al., 2011	China	341	91	250	-	27 ± 8	Pacientes: 46	Pacientes: 45		A1103G		
							Controles: 140	Controles: 110	SPINK5	G1156A		
												G1258A
												G2475T
Kato et al., 2003	Japão	234	124	110	-	-				IVS12-26C>T		
												IVS12-10A>G
												1188T>C
												1103A>G
									1156G>A	1258G>A		

FONTE: A autora (2024)

LEGENDA: *Idade avaliada em Média ± Desvio Padrão

TABELA 6 - Características dos Estudos

Referência	Local	n	População		Idade* (Anos)		Gênero		Gene	Variante
			Pacientes	Controles	Pacientes	Controles	Masculino	Feminino		
Stemmler et al., 2014	Alemanha	790	470	320	19 ± 15	62 ± 11	-		LAMA3 5'UTR (ANKRD29)	rs7238623
										rs8096061
										rs1613739
										rs12960692
										rs8083184
										rs1711450
										rs1711451
										rs4387667
										rs1316950
										rs4044148
										rs1262340
										rs734731
										rs1541836
										rs1786310
										rs1154232
										rs2288592
										rs2337187
rs2566										
rs2009292										
rs3179860										
rs12748250										
rs2072938										
rs4844863										
rs2236891										
rs2236892										
rs483783										
rs601508										
rs2274980										
rs11586699										
									LAMA3	
									LAMB3	
									LAMC2	

FONTE: A autora (2024) LEGENDA: *Idade avaliada em Média ± Desvio Padrão

TABELA 6 - Características dos Estudos (Continuação)

Autor, ano	Local	N	População		Idade* (Anos)		Gênero		Gene	Variante
			Pacientes	Controles	Pacientes	Controles	Masculino	Feminino		
Strafella et al., 2019	Mediterrâneo (Itália, Egito e Grécia)	1470	428	1042	-	-	-	-	COL6A5	rs12488457
									COL8A1	rs13081855
									COL10A1	rs3812111
Klonowska et al., 2022	Polônia	409	239	170	-	-	Pacientes: 99 Controles: 87	TSLP	rs1898671	
								FLG	2282del4 R501X	
Lesiak et al., 2011	Polônia	367	163	204	-	-	Pacientes: 66 Controles: 92	FLG	R501X 2282del4	
								FLG	R501X	
Toncic et al., 2020	Croácia	150	100	50	-	-	Pacientes: 31 Controles: 23	FLG	2282del4 R2447X	
								FLG	R501X	
Debinska et al., 2017	Polônia	158	87	71	1,10 ± 0,56	1,27 ± 0,46	Pacientes: 56 Controles: 38	FLG	2282del4 R2447X S3247X	
								FLG	3321delA	
Enomoto et al., 2008	Japão	1299	376	923	-	-	-	FLG	S2554X rs2065958 rs3814299 rs12730241	
								FLG	3321delA	

FONTE: A autora (2024)

LEGENDA: *Idade avaliada em Média ± Desvio Padrão

TABELA 6 - Características dos Estudos (Continuação)

Autor, ano	Local	N	População		Idade* (Anos)		Gênero		Gene	Variante
			Pacientes	Controles	Pacientes	Controles	Masculino	Feminino		
Dębińska, Danielewicz e Sozańska, 2022	Polônia	188	103	85	1,10 ± 0,56	1,27 ± 0,46	-	HRNR	rs877776	
								FLG2	rs12568784	
									R501X	
									2282del4	
									R2447X	
								S3247X		
Yu et al., 2013	Coréia do Sul	2292	1430	862	5,17 ± 3,82	9,47 ± 3,37	Pacientes: 819 Controles: 428	FLG	3321delA E2422X R501X	
Zhang et al., 2010	China	353	261	92	7,11 ± 8,39	16,49 ± 1,75	Pacientes: 147 Controles: -	FLG	K4671X 3321delA	
Churnosov et al., 2022	Rússia	1312	700	612	42,73 ± 17,53	42,56 ± 15,42	Pacientes: 226 Controles: 180	FLG	rs12130219 rs558269137 rs61816761 rs77199844 rs4363385 rs6661961 rs471144 rs10888499 rs3126085 rs12144049	

FONTE: A autora (2024)

LEGENDA: *Idade avaliada em Média ± Desvio Padrão

TABELA 6 - Características dos Estudos (Conclusão)

Autor, ano	Local	N	População		Idade* (Anos)		Gênero		Gene	Variante
			Pacientes	Controles	Pacientes	Controles	Masculino	Feminino		
Ercan et al., 2013	Turquia	99	49	50	4,85±3,64	3,77±2,79	Pacientes: 26	Pacientes: 23	FLG	R501X
							Controles: 30	Controles: 20		
González-Tatancón et al., 2019	Espanha	214	111	103	5,51±3,93	9,72±6,22	Pacientes: 56	Pacientes: 55	FLG	R501X 2282del4 R2447X
							Controles: 57	Controles: 46		
Yoon et al., 2018	Coréia do Sul	503	279	224	13,7±10,7	24,6±22,5	Pacientes: 163	Pacientes: 116	FLG	3321delA pK4022X 1156G>A 2475G>T 1188T>C
							Controles: 112	Controles: 112		
Dežman et al., 2017	Eslovênia	405	241	164	23,5±12,2	41,7±20,2	Pacientes: 75	Pacientes: 166	SPINK5	rs2303067
							Controles: 103	Controles: 61		
Wozniak et al., 2016	Polônia	121	60	61	-	-	-	-	FLG	R501X 2282del4

FONTE: A autora (2024)

LEGENDA: *Idade avaliada em Média ± Desvio Padrão

4.3 Risco de viés e avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos de caso-controle incluídos nesta revisão foi cuidadosamente avaliada utilizando escala NOS (tabela 7). A pontuação total variou de 3 a 8 estrelas, com uma média de 5 estrelas para a maioria dos artigos. A pontuação seguiu os seguintes critérios:

- De 0 a 3 estrelas: apresentam alto risco de viés e baixa qualidade metodológica. Os resultados devem ser interpretados com cautela.
- De 4 a 6 estrelas: apresentam risco moderado de viés e moderada qualidade metodológica. Os resultados podem ser considerados.
- De 7 a 9 estrelas apresentam baixo risco de viés e alta qualidade metodológica. Os resultados são considerados confiáveis.

TABELA 7 – Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica pela escala NOS

Autor, ano	Seleção				Comparabilidade	Exposição			Pontuação
	1	2	3	4		1	2	3	
Baixo risco de viés, Alta qualidade metodológica									
Trzeciak et al., 2017	*	*	*	*	**	*	*		8/9
Rasool et al., 2022	*	*	*	*	**	*	*		8/9
Zhao et al., 2011	*	*	*	*	**	*	*		8/9
Dębińska, Danielewicz e Sozańska, 2022	*	*	*	*	**	*	*		8/9
Moderado risco de viés, Moderada qualidade metodológica									
Strafella et al., 2019	*	*	*	*		*	*		6/9
Klonowska et al., 2022	*	*	*	*		*	*		6/9
Lesiak et al., 2011	*	*		*	*	*	*		6/9
Debinska et al., 2017	*	*	*	*		*	*		6/9
Zhang et al., 2010	*	*	*	*		*	*		6/9
Churnosov et al., 2022	*	*	*	*		*	*		6/9
Ercan et al., 2013	*	*	*	*		*	*		6/9
Dežman et al., 2017	*	*	*	*		*	*		6/9
Stemmler et al., 2014	*	*		*		*	*		5/9
Toncic et al., 2020	*	*		*		*	*		5/9
Yu et al., 2013	*	*		*		*	*		5/9
Enomoto et al., 2008		*		*		*	*		4/9
González-Tarancón et al., 2019		*		*		*	*		4/9
Yoon et al., 2018		*		*		*	*		4/9
Alto risco de viés, Baixa qualidade metodológica									
Kato et al., 2003				*		*	*		3/9
Woźniak et al., 2016				*		*	*		3/9

FONTE: A autora (2024)

4.4 Síntese dos resultados

Foi realizada uma análise descritiva dos dados referentes à idade, gravidade dos sintomas e comorbidades associadas à DA. Também foram conduzidas duas metanálises para avaliar a influência das variantes gênicas como fatores associados ao desenvolvimento da DA. Para este estudo, foi adotado o modelo de dominância, considerando que indivíduos heterozigotos podem apresentar alterações e fenótipos relacionados ao gene.

Na primeira metanálise, analisamos todas as variantes identificadas nos estudos, avaliando seu impacto na fisiopatologia da DA. Essas variantes foram examinadas como possíveis contribuintes para a patogênese da DA.

A segunda metanálise foi realizada em nível de estudos individuais. Nessa análise, examinamos as alterações genéticas dentro de cada estudo, determinando se a presença ou ausência de mutações específicas em uma população específica é um fator significativo para o desenvolvimento da DA.

4.4.1 Análise descritiva

Foram coletadas informações como idade, gravidade dos sintomas, além de comorbidades associadas à DA.

Dos estudos que forneceram informações sobre a idade na forma de média (\pm desvio padrão), tanto para pacientes como para controles, a média de idade dos pacientes foi de 15 anos e dos controles de 23 anos.

Dos estudos que forneceram informações sobre comorbidades associadas a DA, foram investigados a presença de asma, rinite e conjuntivite, correlacionadas à DA. A tabela 8 mostra as comorbidades de forma individual em cada artigo. Em um contexto geral, 445 (59,4%) dos pacientes apresentaram asma, 261 (34,9%) apresentavam rinite e 43 (5,7%) apresentavam conjuntivite associadas à DA.

TABELA 8 – Comorbidades associadas à DA

Autor, ano	n (pacientes)	Fenótipos	Quantidade (%)
Trzeciak et al., 2017	159	Asma	44 (27,7)
Rasool et al., 2022	100	Asma	27 (27)
Zhao et al., 2012	91	Asma	19 (20,9)
Lesiak et al., 2011	163	Asma	44 (27)
		Conjuntivite	32 (19,6)
		Rinite	79 (48,5)
Jurakic et al., 2020	100	Asma	36 (36)
		Rinite	51 (51)
		Conjuntivite	11 (11)
Dębińska et al., 2017	87	Asma	36 (41,4)
Dębińska, et al, 2022	103	Asma	28 (27,2)
Zhang et al., 2011	261	Asma	121 (46,4)
		Rinite	112 (42,9)
González-Tarancón et al., 2020	111	Asma	33 (29,7)
		Rinite	19 (17,1)
Dežman et al., 2017	57	Asma	57 (23,7)

FONTE: A autora (2024)

Dos estudos que forneceram informações sobre a gravidade dos sintomas, foram coletados dados classificando a gravidade em leve, moderada e grave, conforme descrito nos estudos e demonstrado na tabela 9. No geral, dos pacientes que foram avaliados quanto à gravidade, 1562 (44,6%) apresentavam forma leve, 1273 (36,4%) apresentavam forma moderada, enquanto 535 (15,3%) apresentavam forma grave da doença.

Numa análise mais estratificada da gravidade, avaliando por região geográfica, observou-se o seguinte: nos países da Europa (Polônia, Croácia, Rússia e Espanha), 686 (41,3%) apresentavam forma leve, 642 (38,6%) apresentavam forma moderada, enquanto 230 (13,8%) apresentavam forma grave da doença. Nos países da Ásia (Coreia do Sul, Caxemira, Turquia e China), 876 (47,6%) apresentavam forma leve, 631 (34,3%) apresentavam forma moderada, enquanto 305 (16,6%) apresentavam forma grave da doença.

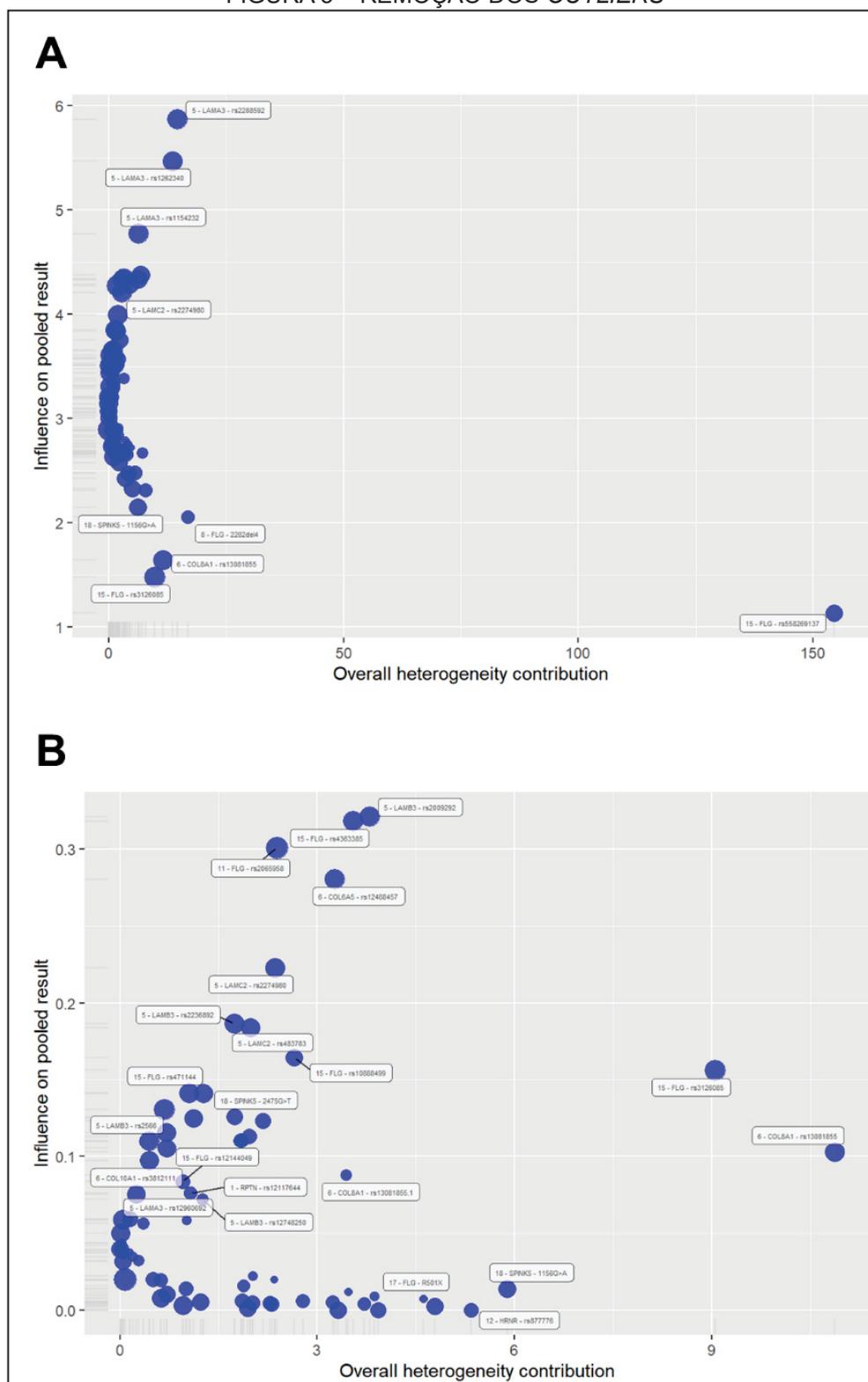
TABELA 9 – Gravidade dos sintomas

Autor, ano	Local	n (pacientes)	Gravidade	Quantidade (%)
Trzeciak et al., 2017	Polónia	159	Leve	27 (17,0)
			Moderado	72 (45,3)
			Grave	60 (37,7)
Klonowska et al., 2022	Polónia	239	Leve	21 (8,8)
			Moderado	50 (20,9)
			Grave	66 (27,6)
Lesiak et al., 2011	Polónia	163	Leve	78 (47,9)
			Moderado	66 (40,5)
			Grave	17 (10,4)
Jurakic et al., 2020	Croácia	100	Leve	10 (10,0)
			Moderado	56 (56,0)
			Grave	34 (34,0)
Dębińska et al., 2017	Polónia	87	Leve	54 (62,1)
			Moderado	33 (37,9)
			Grave	0 (0)
Dębińska, et al, 2022	Polónia	103	Leve	79 (76,7)
			Moderado	24 (23,3)
			Grave	0 (0)
Churnosov et al., 2022	Rússia	700	Leve	397 (56,7)
			Moderado	271 (38,7)
			Grave	32 (4,6)
González-Tarancón et al., 2020	Espanha	111	Leve	20 (18,0)
			Moderado	70 (63,1)
			Grave	21 (18,9)

Fonte: A autora (2024)

4.4.3 Metanálise por variantes

Nesta metanálise foram avaliadas cada variante descrita nos artigos. Não foi utilizado nenhum método de correção de continuidade para valores iguais a zero, e os trabalhos sem casos controlos ou doentes foram excluídos. Realizou-se a remoção dos *outliers* (Figura 5), garantindo que a análise fosse baseada em informações mais confiáveis (Tabela 10), totalizando 70 variantes para a metanálise final.

FIGURA 5 – REMOÇÃO DOS *OUTLIERS*

LEGENDA: A figura A mostra os dados antes da remoção dos *Outliers*.

A figura B mostra os dados após a remoção dos *Outliers*.

FONTE: A autora (2024)

A exclusão de outliers na análise foi fundamental para garantir a confiabilidade dos resultados. Nesta metanálise, a presença de outliers poderia aumentar a força da

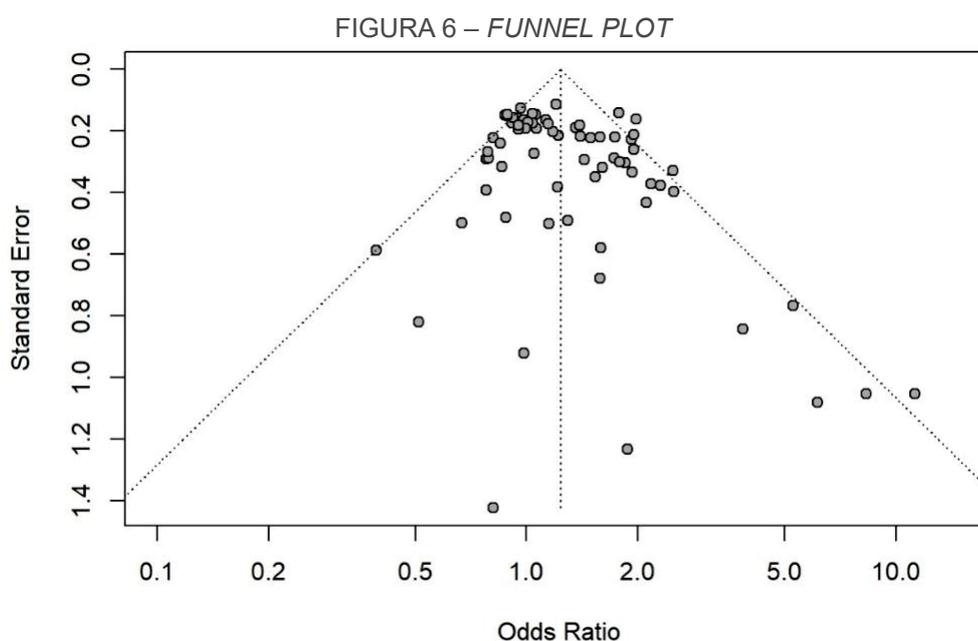
associação, afetando a interpretação dos resultados e a identificação de verdadeiras variantes associadas ao aumento das chances de desenvolvimento da DA. Portanto, a remoção desses dados foi essencial para garantir a robustez e a interpretabilidade dos resultados, permitindo uma análise mais precisa e confiável das relações entre as variáveis investigadas e a DA.

TABELA 10 – Variantes removidas da metanálise

JUSTIFICATIVA	ESTUDO	GENE (VARIANTE)
Valores com zero	Jurakic et al., 2020	<i>FLG</i> (2282del4); <i>FLG</i> (R501X); <i>FLG</i> (R2447X)
	Dębińska et al., 2017	<i>FLG</i> (R2447X); <i>FLG</i> (S3247X)
	Yu et al., 2013	<i>FLG</i> (3321delA); <i>FLG</i> (E2422X); <i>FLG</i> (R501X)
	Zhang et al., 2011	<i>FLG</i> (3321delA); <i>FLG</i> (K4671X)
	Ercan et al., 2013	<i>FLG</i> (R501X)
	González-Tarancón et al., 2020	<i>FLG</i> (R2447X)
	Woźniak et al., 2016	<i>FLG</i> (R501X); <i>FLG</i> (2282del4)
Outliers	Zhao et al., 2012	<i>SPINK5</i> (G2475T)
	Stemmler et al., 2014	<i>LAMA3</i> (rs1262340); <i>LAMA3</i> (rs734731); <i>LAMA3</i> (rs1786310); <i>LAMA3</i> (rs1154232); <i>LAMA3</i> (rs2288592); <i>LAMC2</i> (rs601508)
	Lesiak et al., 2011	<i>FLG</i> (2282del4)
	Enomoto et al., 2008	<i>FLG</i> (S2554X)
	Churnosov et al., 2022	<i>FLG</i> (rs558269137)

Fonte: A autora (2024)

Os resultados foram distribuídos em gráfico de funil (figura 6). A simetria, sugere uma distribuição equilibrada de estudos, refletindo a ausência de viés de publicação.



FONTE: A autora (2024)

As variantes mencionadas na revisão foram relatadas no *forest plot* com a nomenclatura utilizada nos respectivos trabalhos.

Variantes dos genes *FLG* e *SPINK5* foram avaliadas em diversos estudos. A variante R501X do gene *FLG* foi analisada nos estudos de Lesiak et al., 2011, Dębińska et al., 2017 e González-Tarancón et al., 2020; a variante 2282del4 nos estudos de Dębińska et al., 2017 e González-Tarancón et al., 2020; e a variante 3321delA nos estudos de Enomoto et al., 2008 e Yoon et al., 2018. No gene *SPINK5*, a variante A1103G (ou 1103A>G) foi analisada nos estudos de Zhao et al., 2012 e Kato et al., 2003; a variante G1156A (ou 1156G>A) nos estudos de Zhao et al., 2012, Kato et al., 2003 e Yoon et al., 2018; a variante G1258A (ou 1258G>A) nos estudos de Zhao et al., 2012 e Kato et al., 2003; e a variante T1188C (ou 1188T>C) nos estudos de Kato et al., 2003 e Yoon et al., 2018.

No gene *FLG*, a variante 3321delA apresentou um OR de 2,1114 no estudo de Enomoto et al., 2008 (Japão) e de 8,2900 no estudo de Yoon et al., 2018 (Coreia do Sul). A variante R501X teve um OR de 1,5823 no estudo de Lesiak et al., 2011 (Polônia), 0,8140 no estudo de Dębińska et al., 2017 (Polônia) e 11,2200 no estudo de González-Tarancón et al., 2020 (Espanha).

No gene *SPINK5*, a variante A1103G apresentou um OR de 2,3000 no estudo de Kato et al., 2003 (Japão) e 1,7879 no de Zhao et al., 2011 (China). Já a variante G1156A teve um OR de 1,5334 no estudo de Zhao et al., 2012 (China), 1,6040 no estudo de Kato et al., 2003 (Japão) e 1,9481 no estudo de Yoon et al., 2018 (Coreia do Sul). Quanto à variante G1258A, ela apresentou um OR de 1,9314 no estudo de Zhao et al., 2012 (China) e 2,5000 no estudo de Kato et al., 2003 (Japão).

Com base nos dados do *forest plot*, podemos analisar a significância estatística de cada resultado individualmente, considerando significativos variantes com OR maior que 1 e que o intervalo de confiança não inclua 1, ou seja, não houve sobreposição da linha de nulidade. Entre as variantes com resultados estatisticamente significativos, podemos destacar as variantes conforme tabela 11.

TABELA 11: Variantes Significativas

Autor, ano	Local	Gene	Variante	OR
Kato et al., 2003	Japão	<i>SPINK5</i>	A1103G	2,300
			G1258A	2,500
Stemmler et al., 2014	Alemanha	<i>LAMA3</i>	rs1711450	1,7358
			rs8083184	1,9196
			rs2337187	1,9489
Strafella et al., 2019	Mediterrâneo	<i>COL8A1</i>	rs13081855	1,9822
Dębińska, et al, 2022	Polônia	<i>HRNR</i>	rs877776	2,4895
Churnosov et al., 2022	Rússia	<i>FLG</i>	rs3126085	1,7806
			rs61816761	5,2610
González-Tarancón et al., 2020	Espanha	<i>FLG</i>	R501X	11,2200
Yoon et al., 2018	Coréia do Sul	<i>FLG</i>	3321delA	8,2900
		<i>SPINK5</i>	G1156A	1,9481

FONTE: A autora (2024)

Utilizando o modelo de efeitos aleatórios, o OR foi estimado em 1,23, com IC 95%, variando de 1,10 a 1,39 ($z = 3,58$, $p = 0,0003$). Estes resultados sugerem uma associação estatisticamente significativa entre variantes gênicas e o desenvolvimento da DA, cujos resultados podem ser avaliados no *forest plot* (Figura 7).

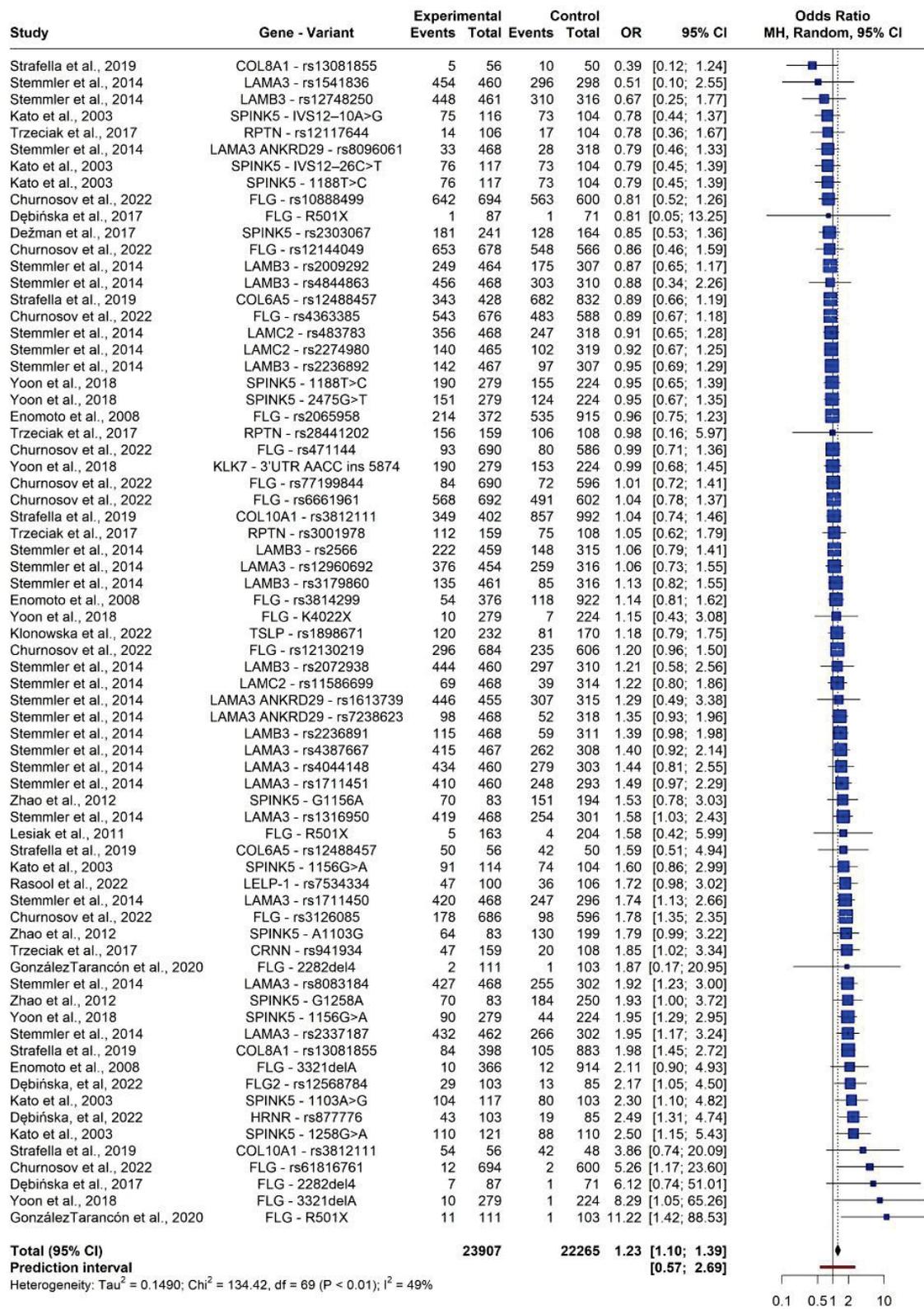
A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada com τ^2 de 0,15 (IC 95% entre 0,02 e 1,14), τ de 0,39 (IC 95% entre 0,16 e 0,38), e I^2 de 48,7% (IC 95% entre 32,2% e 61,1%), indicando uma moderada heterogeneidade. O teste de heterogeneidade foi significativo ($Q = 134,42$, d.f. = 69, $p < 0,0001$), confirmando a variação entre os estudos incluídos na metanálise.

O teste para diferenças entre os subgrupos de Europa e Ásia não foi significativo ($Q = 0,36$, d.f. = 1, $p = 0,5503$), sugerindo que não há diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos em relação ao efeito observado.

Na análise do subgrupo de estudos realizados na Europa, o OR foi 1,21 (IC 95% entre 1,06 e 1,38), com τ^2 de 0,15 e τ de 0,38. O I^2 para este subgrupo foi de 48,6%, com um valor de Q de 97,26, indicando uma moderada heterogeneidade.

Para os estudos realizados na Ásia, o OR foi 1,31 (IC 95% entre 1,05 e 1,64), com τ^2 de 0,16 e τ de 0,39. O I^2 foi de 51,5%, com um valor de Q de 37,14, indicando também uma moderada heterogeneidade.

FIGURA 7 – FOREST PLOT (METANÁLISE POR VARIANTE)



FONTE: A autora (2024)

Os resultados da metanálise sugerem que as variantes gênicas analisadas podem estar associadas à maior chance de desenvolver disfunções de barreira cutânea na DA. A presença de heterogeneidade deve ser considerada, pois fatores ambientais e multifatoriais podem influenciar os resultados. A heterogeneidade pode ser explicada por fatores como clima, dieta, estilo de vida e interação gene-ambiente e epigenética.

4.4.2 Metanálise por Estudo

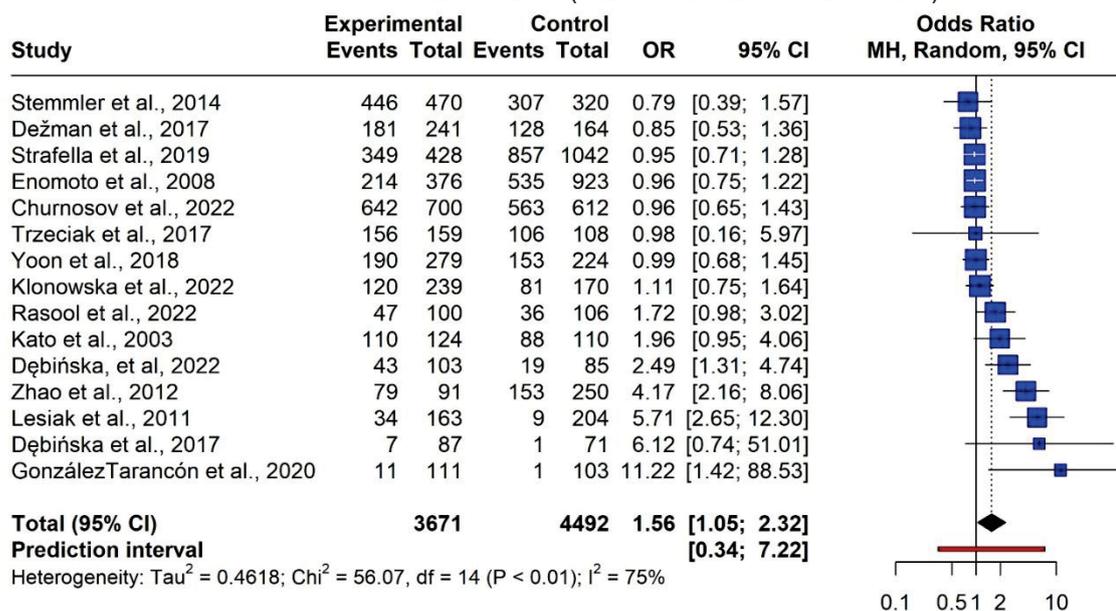
Nesta metanálise analisou-se as variantes em conjunto dentro de cada artigo, observando se a presença de variantes são fatores predisponentes para a DA.

A metanálise incluiu um total de 15 estudos. Os estudos de Jurakic et al., 2020, Yu et al., 2013, Zhang et al., 2011 e Ercan et al., 2013 foram excluídos por apresentarem OR com valores iguais a 0 (zero). A remoção de *outliers* (estudo de Woźniak et al., 2016) foi realizada, garantindo que a análise fosse baseada em informações mais confiáveis, resultando em um total de 15 estudos para essa metanálise. Analisando individualmente os dados no *forest plot*, os estudos com resultados estatisticamente significativos foram os de Zhao et al., 2012, Lesiak et al., 2011, Dębińska, et al, 2022 e González-Tarancón et al., 2020.

Utilizando o modelo de efeitos aleatórios, o OR foi estimado em 1,56, com IC 95%, variando de 1,05 a 2,32 ($z = 2,20$, $p = 0,0277$). Estes resultados sugerem uma associação estatisticamente significativa entre variantes gênicas e o desenvolvimento da DA, cujos resultados podem ser avaliados no *forest plot* (Figura 8).

A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada com τ^2 de 0,46 (IC 95% entre 0,13 e 1,37), τ de 0,68 (IC 95% entre 0,35 e 1,17), e I^2 de 75,0% (IC 95% entre 58,7% e 84,9%), indicando uma alta heterogeneidade. O teste de heterogeneidade foi significativo ($Q = 56,07$, d.f. = 14, $p < 0,0001$), confirmando a variação entre os estudos incluídos na metanálise.

FIGURA 8 – FOREST PLOT (METANÁLISE POR ESTUDO)



FONTE: A autora (2024)

A análise de subgrupos entre Europa e Ásia não revelou diferenças estatisticamente significativas ($Q = 0,00$, $d.f. = 1$, $p = 0,9758$), indicando que a variação entre os subgrupos não contribuiu significativamente para a heterogeneidade observada na metanálise global.

A análise de subgrupos para os estudos conduzidos na Europa ($k = 10$) revelou um OR de 1,57 (IC 95% entre 0,89 e 2,77), com τ^2 de 0,62 e tau de 0,79. A heterogeneidade para este subgrupo foi alta, com I^2 de 73,9% e um Q de 34,51.

Para os estudos realizados na Ásia ($k = 5$), o OR foi de 1,59 (IC 95% entre 0,94 e 2,69), com τ^2 de 0,29 e tau de 0,54. A heterogeneidade foi ainda maior neste subgrupo, com I^2 de 81,3% e um Q de 21,44.

Esses resultados indicam que existe uma considerável heterogeneidade entre os estudos analisados. A heterogeneidade observada entre os estudos pode ser explicada, pelas diferenças nas características das populações. Cada estudo avaliou uma população geograficamente e etnicamente distinta, o que pode ter impactado os resultados.

Fatores como prevalência de variantes gênicas, estilo de vida, fatores ambientais e acesso a cuidados de saúde podem variar significativamente entre diferentes regiões e grupos étnicos. Essas diferenças podem ter influenciado a prevalência da DA e a associação entre as variantes gênicas e a doença, levando à heterogeneidade observada.

5 DISCUSSÃO

A DA é uma doença de etiologia multifatorial que apresenta heterogeneidade fenotípica e genotípica, o que dificulta a reprodutibilidade de pesquisas pelas variâncias encontradas, como subtipos, idade e gravidade. A compreensão dos aspectos genéticos e moleculares na investigação da DA, especialmente devido aos aspectos heterogêneos e à variabilidade quanto à prevalência nos diversos grupos étnicos são razões para as diferenças observadas na DA (WEIDINGER et al., 2006; SUAINI et al., 2020).

Neste estudo, a média de idade dos pacientes com DA foi de aproximadamente 15 anos, enquanto a média dos controles foi de cerca de 23 anos. A escolha dos artigos de incluir controles mais velhos, se justifica pelo fato de que a DA se manifesta principalmente na infância. Indivíduos mais velhos, apresentam menor risco de desenvolver a doença, o que contribui para a relevância e confiabilidade das comparações entre os grupos.

A diferença de idade entre casos e controles pode ser explicada pela alta taxa de prevalência da DA em crianças, corroborando a literatura. A DA afeta tanto adultos quanto crianças, acometendo mais de 20% das crianças e até 3% dos adultos (SCHMIDT; STRONG, 2021).

Nesta revisão sistemática, 59,4% dos pacientes apresentaram asma, 34,9% rinite e 5,7% conjuntivite associadas à DA, comorbidades que podem ser explicadas pelo conceito da marcha atópica. A marcha atópica descreve a progressão das doenças alérgicas ao longo da vida, geralmente começando na infância com a DA, seguida por alergias alimentares mediadas por IgE, asma e RA. Este processo é influenciado por fatores genéticos, imunológicos, ambientais, epigenéticos, disfunções da barreira cutânea e alteração do microbioma (YANG; FU; ZHOU, 2020; KOBAL et al., 2023; TSUGE et al., 2021).

O histórico familiar também influencia no aparecimento de outras atopias. Crianças que possuem pais que têm alguma atopia têm mais chances de desenvolver DA precocemente. Um grupo de pesquisadores demonstrou que a presença de histórico familiar aumenta o risco de crianças desenvolverem DA asma de início precoce, sugerindo uma predisposição genética (AW et al., 2019).

A alta prevalência de casos de asma associada à presença de DA, encontrada nesta revisão (59,4% dos casos), seguida por RA (34,9% dos casos) é corroborada

pela literatura. Há forte associação da DA e asma. Crianças com DA têm duas vezes mais chances de desenvolver asma quando comparadas a crianças sem DA. Entre crianças com DA grave, 70% desenvolvem asma. Crianças com DA de início tardio (após os 2 anos de idade) têm maior risco de desenvolver rinite alérgica, enquanto crianças com DA de início precoce (antes dos 2 anos de idade) têm maior risco de desenvolver asma e sensibilização a alérgenos (RODUIT et al., 2017; PYUN, 2015).

A DA é heterogênea, de difícil diagnóstico e varia em apresentação clínica e gravidade. É uma doença crônica que pode causar sintomas intensos e incapacitantes, e seu diagnóstico pode ser dificultado de acordo com a idade do paciente ou a gravidade dos sintomas. A gravidade dos sintomas é avaliada por instrumentos como o SCORAD e o EASI, que auxiliam o clínico no tratamento e monitoramento da resposta (FISHBEIN et al., 2020).

A distribuição da gravidade em pacientes com DA foi avaliada por poucos estudos, varia conforme a região geográfica, com predominância da forma leve da doença, variando de 67 a 84% dos casos, forma moderada de 14 a 26% dos casos, e forma grave com apenas 2% a 7% dos casos (FLOHR et al., 2019). Os dados da literatura corroboram com os encontrados no presente estudo, que identificou uma baixa frequência de formas graves da doença, sendo que 44,6% apresentavam forma leve, 36,4 a forma moderada e 15,3% apresentavam forma grave da doença.

Os estudos incluídos nesta revisão variaram em termos de tamanho da amostra, métodos de coleta de dados e critérios de inclusão e exclusão, impactando a comparabilidade dos resultados.

Para as metanálises foi feita uma limpeza de dados removendo os outliers. Outliers são dados destoantes do grupo de dados, que podem distorcer estatísticas, comprometendo os resultados. Identificá-los é crucial, especialmente em dados métricos, onde a média e o desvio-padrão são afetados. Tratar outliers envolve corrigir dados incorretos, quando possível, ou removê-los para garantir a integridade da análise estatística (VIRGILLITO, 2017; BECKER, 2015). A metanálise estima um efeito global com base nos tamanhos de efeito obtidos do conjunto de estudos. Nas metanálises, a presença de outliers pode distorcer a conclusão do estudo, removê-los pode ser necessário para obter resultados mais precisos (VIECHTBAUER; CHEUNG, 2010; HUNTER; SCHMIDT, 2004).

Na metanálise por variantes, observou-se uma associação significativa entre as variantes gênicas e a DA, com um OR de 1,23 (IC 95% entre 1,10 e 1,38), e p-

value de 0,0003, indicando que indivíduos portadores das variantes gênicas avaliadas têm uma maior chance de desenvolver DA. As variantes 2282del4, 3321delA e R501X do gene *FLG*, bem como as A1103G, G1156A, T1188C e G1258A do gene *SPINK5*, mostraram-se significativas em algumas populações, sugerindo que essas variantes têm maior prevalência em determinadas regiões, influenciando a susceptibilidade à doença.

A metanálise por estudos mostrou que as variantes estão significativamente associadas a um aumento nas chances de desenvolver DA, com um OR de 1,56 (IC 95% entre 1,05 e 2,32), e p-value de 0,02. Isso destaca a importância genética na susceptibilidade a essa condição, indicando que as variantes aumentam a chance de desenvolver DA.

Em resposta à pergunta inicial que gerou este trabalho: Quais variantes gênicas estão relacionadas a disfunções de barreira cutânea na Dermatite Atópica? Ambas as metanálises indicam que variantes gênicas são associadas a uma maior chance de disfunções de barreira cutânea na DA. Esta revisão focou em genes e variantes associadas a defeitos de barreira cutânea, encontrando resultados significativos em variantes dos genes *FLG*, *SPINK5*, *LAMA3*, *COL8A1* e *HRNR*. Destacando o papel dos genes *FLG* e *SPINK5*, bem como suas variantes mais frequentes, por terem sido avaliados em mais de um estudo desta metanálise.

Ambas as metanálises mostraram heterogeneidade entre os estudos. Na metanálise por variantes a heterogeneidade foi moderada (I^2 de 48,7), e na metanálise por estudos alta (I^2 de 75%). Esse resultado significa que existe variabilidade nos efeitos das variantes gênicas entre os diferentes estudos que pode ser explicada por diferentes fatores, como características dos participantes (diversidade geográfica e étnica), metodologias de estudo e fatores genéticos e ambientais.

As análises por subgrupos em ambas as metanálises, indicaram que não há diferença significativa entre os subgrupos de Europa e Ásia. No entanto, as análises destacam diferentes níveis de heterogeneidade. Esses achados sugerem que, embora os efeitos gerais observados sejam consistentes entre as regiões, as variações dentro de cada grupo regional podem ser diferentes.

Cada estudo incluiu indivíduos de diferentes regiões do mundo, com variações genéticas específicas e exposições ambientais distintas. Essas diferenças podem contribuir para a heterogeneidade nos resultados, uma vez que fatores genéticos e

ambientais interagem de maneira complexa na DA. Portanto, é crucial considerar essas variações populacionais e étnicas ao interpretar os resultados da metanálise.

A variação genética contribui para a compreensão das diferenças físicas entre os indivíduos, e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são um dos componentes mais significativos dessa variação. Cerca de 85 a 90% da variação genética está presente em qualquer população, e apenas de 10 a 15% das variações são encontradas em toda a população. Existem diferenças regionais na prevalência de variantes genéticas, podendo um SNP pode ser frequente em uma determinada população e ausente em outra. A prevalência de SNPs e variantes é distinta entre populações (ROTIMI; JORDE, 2010).

As doenças complexas resultam da interação de múltiplos genes e fatores ambientais. No entanto, nem todos os indivíduos expostos a um fator ambiental específico desenvolvem a doença, assim como nem todos os indivíduos que herdam certas variantes genéticas desenvolvem doenças. Mutações causais podem determinar sintomas em portadores de uma doença, e estar presentes em indivíduos que não expressam a doença. Isso sugere que a interação gene-ambiente é crucial para o risco de doença e ressalta que, em doenças de características complexas, as alterações gênicas não são causais, mas sim predisponentes a sinais observados nos indivíduos (VIROLAINEN et al., 2022).

A interação gene-ambiente desempenha um papel importante na patogênese da DA. A etiologia das doenças multifatoriais envolve mecanismos complexos, e a interação desses múltiplos fatores pode influenciar diretamente a patogênese da doença ou aumentar o risco da doença. Aspectos multifatoriais são essenciais para o avanço na pesquisa e no tratamento da DA (VIROLAINEN et al., 2022; HIRSCHHORN; DALY, 2005).

Entre milhões de variações genéticas em um indivíduo, algumas são comuns em muitas populações, enquanto outras são raras e específicas de certos grupos étnicos. Descobertas em uma população não se aplicam a outras devido a variações genéticas, ambientais e de interações gene-ambiente a que cada população está exposta. A frequência dos alelos associados à doença pode variar significativamente entre diferentes grupos étnicos (BUSTAMANTE; LA VEGA; BURCHARD, 2011).

Doenças genéticas podem ser causadas por mutação em um único gene, ou complexas, resultantes de efeito cumulativo de múltiplos eventos genéticos e/ou ambientais. Além disso, as interações gene-ambiente podem variar entre populações,

alterando a risco de desenvolver uma doença. A inclusão de diversas populações em estudos genéticos é essencial para compreensão precisa das bases genéticas das doenças e das respostas aos tratamentos (VIROLAINEN et al., 2022; BUSTAMANTE; LA VEGA; BURCHARD, 2011).

Em comparações da prevalência de uma variante entre populações, geralmente se observa forte relação entre localização geográfica e similaridade genética. Isso é esperado, pois populações geograficamente próximas provavelmente compartilham ancestralidade comum. Estudos em populações mais isoladas são mais homogêneas e, portanto, poderão ter a vantagem de um ambiente mais consistente (ROTIMI; JORDE, 2010; HIRSCHHORN; DALY, 2005).

Fatores como prevalência e gravidade de uma doença variam entre os grupos étnicos devido a fatores hereditários e não hereditários (ROTIMI; JORDE, 2010). Dados desta revisão corroboram a literatura, onde variantes foram analisadas em mais de um estudo, e suas frequências foram distintas entre os estudos e populações. Por exemplo, as variantes 3321delA (estudos de Enomoto et al., 2008 e Yoon et al., 2018) e R501X (estudos de Lesiak et al., 2011, Debinska et al., 2017 e González-Tarancón et al., 2019) do gene *FLG*, e as variantes A1103G (estudos de Zhao et al., 2011 e Kato et al., 2003), G1156A (estudos de Zhao et al., 2011, Kato et al., 2003 e Yoon et al., 2018), e G1258A (estudos de Zhao et al., 2011 e Kato et al., 2003) do gene *SPINK5*.

Fatores ambientais, aos quais os indivíduos estão expostos, têm sido correlacionados com o risco de doenças. Entre esses fatores que comprometem a saúde humana, destaca-se o uso de substâncias como tabaco e álcool, exposição à luz ultravioleta, poluição, mudanças climáticas, microbiota entre outros, aumentando o risco de algumas doenças, que vão desde alergias até câncer (VIROLAINEN et al., 2022).

Os fatores que influenciam o desenvolvimento da DA ainda permanecem desconhecidos. Diante do crescente aumento da prevalência em todo o mundo, mais fatores ambientais têm sido associados ao desenvolvimento e à gravidade da DA. Fatores genéticos, em conjunto com fatores ambientais, podem predispor à DA. Ou seja, apesar da complexa fisiopatologia, a DA tem predisposição na interação gene-ambiente (KANTOR; SILVERBERG, 2016; BONAMONTE et al., 2019).

Fatores ambientais podem agravar ou desencadear sintomas na DA, uma vez que a exposição afeta a barreira cutânea, apresentando ações pruritogênica e

irritantes, desencadeando processo inflamatório na pele. Fatores como clima, poluentes, dieta, exposição ao fumo e microbioma podem estar relacionados à DA, e a identificação desses fatores podem contribuir para maior compreensão da doença (KANTOR; SILVERBERG, 2016; BONAMONTE et al., 2019).

Estudos futuros com melhor controle por fatores multifatoriais são necessários para confirmar a associação entre as variantes gênicas e a DA, identificando quais os fatores que contribuem para a heterogeneidade entre as populações. Estudos com amostras maiores e mais homogêneas, interação entre variantes gênicas e fatores ambientais, além de estudos que confirmem e validem os resultados encontrados em determinada população, são necessários.

A DA é uma doença com alta prevalência global, mas a distribuição das variantes genéticas pode variar significativamente entre diferentes populações. Essa diversidade genética pode ser explicada pela ancestralidade e a miscigenação entre populações.

A pesquisa em genética humana tem se concentrado em populações de ascendência europeia. Essa discrepância pode perpetuar disparidades nos cuidados de saúde, excluindo grupos populacionais de descobertas clinicamente relevantes (ROTIMI; JORDE, 2010; NEED; GOLDSTEIN, 2009). A prevalência de estudos em população europeia pode ser observada nesta revisão também, pois 60% estudos são provenientes da Europa.

Um exemplo de viés nos estudos genéticos, foi mostrado em 2009, em análise que revelou que 96% dos participantes em estudos de associação genômica eram descendentes de europeus. A proporção de indivíduos não descendentes de europeus aumentou para 20% nos últimos anos, devido ao crescente estudo em populações asiáticas. Porém, a representatividade de pessoas de ascendência africana, latino-americana, hispânica e indígena em estudos ainda é pouco expressiva, com menos de 4% de todas as amostras (POPEJOY; FULLERTON, 2016).

Mesmo com o aumento de estudos realizados na Ásia, essas populações continuam sub-representadas, mesmo com a grande população de países como China e Índia. A estratificação populacional, que ocorre quando a distribuição da característica em estudo e as frequências alélicas diferem entre os subgrupos de pessoas incluídas no estudo, pode ocasionar equívocos, fazendo com que as variantes com diferentes frequências alélicas pareçam estar associadas àquela

característica. Portanto, é essencial que nenhum grupo populacional seja excluído (NEED; GOLDSTEIN, 2009).

A falta de estudos em todas as principais populações ancestrais ao redor do mundo limita o conhecimento sobre a biologia da doença. Associações entre variantes e doenças, ou entre variantes e respostas a medicamentos, observadas em europeus podem não se replicar em outros grupos. Além disso, oportunidades de descobrir novas associações em outras populações são perdidas, especialmente para variantes genéticas raras (POPEJOY; FULLERTON, 2016).

O crescente uso de tecnologias avançadas de sequenciamento de DNA tem possibilitado o sequenciamento de genomas completos ou exomas (regiões codificadoras de proteínas). Esses dados oferecem oportunidade para desvendar padrões globais da variação genética humana. A genética da DA é uma área promissora, com potencial para contribuir no desenvolvimento de melhores tratamentos (LEK et al., 2016; VIROLAINEN et al., 2022).

A pesquisa sobre os mecanismos genéticos da DA está em constante evolução. Embora ainda haja muito a ser explorado, os achados desta revisão abrem caminho para o desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas para a DA. O estudo de genes e SNPs pode ajudar a identificar indivíduos com maior predisposição para desenvolver a doença, além de permitir a criação de tratamentos personalizados para cada paciente.

Nos últimos anos, a pesquisa sobre DA tem se concentrado nos mecanismos da barreira cutânea, uma vez que o comprometimento da barreira tem sido associado como fator importante para o curso e gravidade da doença. Fatores relacionados a deficiências da barreira cutânea têm sido associados a mutações de perda de função (LoF, do inglês, Loss-of-Function) no gene *FLG* (WEIDINGER et al., 2006; EGAWA; KABASHIMA, 2018). Defeitos na barreira cutânea levam à sensibilização alérgica e ao desenvolvimento da DA na infância, com progressão tardia para asma e doenças alérgicas (VIROLAINEN et al., 2022).

As variantes que causam mutação LoF têm despertado um interesse considerável no meio científico e clínico. Historicamente, consideradas raras e associadas a sinais prejudiciais à saúde, indivíduos saudáveis podem carregar até 800 LoF em seus genomas. Esta descoberta indica a robustez inesperada do genoma humano a mutações disruptivas de genes e traz implicações importantes para a

interpretação clínica dos dados de sequenciamento do genoma humano (MACARTHUR et al., 2012).

A interpretação clínica das mutações LoF exige cautela e a consideração de diversos fatores. A detecção de mutações LoF em indivíduos saudáveis levanta o questionamento sobre o papel das variantes, e o estudo de mutações LoF em indivíduos saudáveis pode contribuir para a compreensão de doenças complexas e para o desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico e tratamento.

Alterações genéticas foram identificadas como fator predisponente para o surgimento da doença, sendo o gene *FLG* o mais pesquisado. Mutações LoF do gene *FLG* estão presentes em cerca de 10% dos pacientes, sendo fatores significativos para a patogênese da DA (VIROLAINEN et al., 2022; SUAINI et al., 2020).

O gene *FLG* (OMIM 135940), localizado no cromossomo 1q21, no complexo de diferenciação epidérmica, é um gene grande que possui 3 exons e 2 introns, sendo que somente o exon 3 tem mais de 14 mil pares de base (pb). Das mais de mil variantes registradas no gene, 60 são mutações que resultam em LoF (SZECSI; MELDGAARD, 2014; BROWN; MCLEAN, 2012).

Mutações no gene *FLG* têm sido associadas como fator predisponente à DA. Na Europa e na Ásia, a prevalência de mutações na *FLG* varia entre 25 e 50%. Embora a alta prevalência nessas regiões, há uma discrepância nas regiões da Europa, sendo que o norte europeu apresenta alta prevalência das mutações no gene *FLG*, e o sul da Europa uma prevalência menor (EGAWA; KABASHIMA, 2018).

A frequência das mutações no gene *FLG* varia em diferentes populações. Entre as variantes mais comuns, temos a R501X em países europeus, e a 3321delA em países asiáticos (SUAINI et al., 2020). Corroborando com estes dados, nesta revisão foram encontradas associações significativas, com a presença da variante R501X em um artigo de população espanhola (estudo de González-Tarancón et al., 2019) e a variante 3321delA em um estudo da Coreia do Sul (estudo de Yoon et al., 2018).

A relação DA e a filagrina não é direta, pois são encontrados níveis reduzidos da proteína filagrina na pele, independente das mutações no gene da *FLG* (MOOSBRUGGER-MARTINZ et al., 2022). Isso indica que outros fatores, além das mutações genéticas, desempenham um papel importante na modulação do fenótipo da doença. Assim, a interação entre fatores genéticos e ambientais é crucial para o desenvolvimento da DA, o que pode explicar a ausência de associações entre a doença e as mutações no gene *FLG* em outros estudos analisados nesta revisão.

O gene *SPINK5* (OMIM 605010), conhecido como inibidor de serina protease Kazal tipo 5, localizado no cromossomo 5q32, codifica um inibidor de serina protease chamado LEKTI (Inibidor Linfoepitelial do tipo Kazal, do inglês Lympho-epithelial Kazal-type Inhibitor) (LIANG; CHANG; LU, 2015). O LEKTI é expresso no epitélio e nas membranas mucosas e inibe outras serina proteases relacionadas às calicreínas (KLKs), por meio de quelação que é dependente do pH (PONTONE et al., 2022; LIANG; CHANG; LU, 2015).

A diminuição do pH no estrato córneo provoca a dissociação da LEKTI, resultando na atividade exacerbada das KLKs, o que aumenta a descamação da pele e causa disfunção da barreira cutânea (HERZ-RUELAS et al., 2021; PONTONE et al., 2022). Mutações LoF no gene *SPINK5* também estão associadas à DA em algumas populações, pois essas mutações intensificam a atividade das KLKs, levando à degradação de enzimas e proteínas essenciais e, conseqüentemente, comprometendo a integridade da barreira cutânea (LIANG; CHANG; LU, 2015).

Associações de variantes do gene *SPINK5* são relatadas em pacientes com Síndrome de Netherton. Contudo, já foram associadas ao desenvolvimento de doenças atópicas como asma e DA, revelando a importância do seu papel no diagnóstico de atopias. Apesar desta associação não ser confirmada em todas as populações, a exemplo da população japonesa, onde as variantes estudadas foram associadas à DA, mas não houve associação com a asma (NISHIO et al., 2003).

No presente estudo, variantes do *SPINK5* com resultados estatisticamente significativos foram observadas em 2 estudos, um na população japonesa (estudo de Kato et al., 2003) e outro população sul-coreana (estudo de Yoon et al., 2018). Tendo em vista que a composição genética varia entre diferentes grupos étnicos, sugere-se que variantes do *SPINK5* têm maior prevalência em populações asiáticas, mas destaca-se a necessidade de mais estudos para confirmar essa associação.

Diversos outros loci de suscetibilidade têm sido identificados, bem como genes e seus respectivos SNPs vêm sendo associados à DA, em especial, genes localizados no cromossomo 1q21, associados ao complexo de diferenciação epidérmica (KAWASAKI et al., 2011). A DA é influenciada por diversos fatores genéticos, que desempenham papéis cruciais na função da barreira cutânea, a identificação dessas associações genéticas em diferentes grupos étnicos é essencial para entender a patogênese da DA.

6 CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, as alterações em genes que codificam proteínas associadas à regulação da barreira cutânea e sua relação com a fisiopatologia da dermatite atópica (DA). Os objetivos específicos incluíam identificar variantes gênicas relacionadas à barreira cutânea e investigar suas associações com a DA.

A DA é uma condição complexa e multifatorial, caracterizada por variabilidade fenotípica e genotípica, o que dificulta a reprodutibilidade das pesquisas. Nossas metanálises revelaram uma associação significativa entre variantes nos genes *FLG* e *SPINK5* e a DA, especialmente em populações europeias e asiáticas. A identificação dessas variantes, como 2282del4 e R501X, aponta para a importância das mutações de perda de função na disfunção da barreira cutânea e no aumento do risco da doença.

No entanto, a revisão destacou a necessidade de melhorar a qualidade dos dados disponíveis, já que a falta de informações demográficas e clínicas limita a interpretação dos resultados. Além disso, a inclusão de populações sub-representadas é crucial para garantir a aplicabilidade das descobertas em diversas etnias.

A pesquisa contribuiu para o entendimento da relação entre genes e DA, enfatizando a necessidade de abordagens que considerem a interação entre fatores genéticos e ambientais. Os resultados sugerem que futuras investigações devem focar em populações mais diversificadas e em controles rigorosos de fatores ambientais para validar as associações encontradas. A continuidade dessas pesquisas é fundamental para o desenvolvimento de intervenções diagnósticas e terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

6.1 Considerações finais

Este estudo de revisão sistemática e metanálise investigou a associação entre variantes gênicas e a DA, enfatizando a importância dos genes *FLG* e *SPINK5*. Os resultados destacam que variantes como 2282del4, 3321delA e R501X do gene *FLG*, bem como A1103G, G1156A, T1188C e G1258A do gene *SPINK5*, estão significativamente associadas a um aumento nas chances de desenvolvimento da DA.

A análise evidenciou a relevância das mutações de perda de função (LoF) nesses genes na predisposição à DA, reforçando a ideia de que a interação gene-ambiente é crucial na patogênese da doença.

A presença de alta prevalência de comorbidades, como asma e rinite alérgica, corrobora a literatura existente sobre a marcha atópica. Este estudo também evidenciou a heterogeneidade fenotípica e genotípica da DA, o que reflete a complexidade da doença e a dificuldade de replicar estudos devido às variâncias encontradas entre diferentes populações.

Os achados desta revisão reforçam a importância de considerar variações genéticas e ambientais ao investigar a DA. As variantes gênicas não apenas aumentam as chances de desenvolvimento da DA, mas também podem influenciar a gravidade e a apresentação clínica da doença. Portanto, a identificação e o estudo dessas variantes são essenciais para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados.

6.2 Limitações do estudo

A metanálise apresentou heterogeneidade moderada a alta (I^2 variando de 48,7% a 75%), indicando variações significativas entre os estudos analisados. Essas diferenças podem ser atribuídas a fatores como diversidade geográfica, étnica e metodológica. A maioria dos estudos incluídos foi realizada em populações europeias e asiáticas, resultando na sub-representação de grupos africanos e latino-americanos, o que pode restringir a generalização dos resultados.

Apesar da relevância da interação gene-ambiente na patogênese da DA, muitos estudos não controlaram adequadamente os fatores ambientais, o que pode influenciar as associações observadas. Além disso, a interpretação dos resultados pode ser suscetível a generalizações, uma vez que a análise se baseou em dados agregados de diferentes estudos, sem o controle rigoroso de fatores multifatoriais.

A variabilidade nos tamanhos das amostras e nos critérios de inclusão e exclusão entre os estudos também pode impactar a comparabilidade dos resultados.

6.3 Recomendações para estudos futuros

Futuros estudos devem incluir amostras maiores e mais homogêneas para aumentar a confiabilidade dos resultados e reduzir a heterogeneidade observada. É fundamental a inclusão de populações sub-representadas para obter uma compreensão mais abrangente da genética da DA e garantir que os achados sejam aplicáveis a uma população diversificada.

Os estudos futuros devem contar com um controle mais rigoroso dos fatores ambientais e investigar de forma mais detalhada a interação gene-ambiente na patogênese da DA. Além disso, é importante validar e confirmar os resultados encontrados em diferentes populações para assegurar a generalização e aplicação clínica dos achados.

A utilização crescente de tecnologias avançadas de sequenciamento de DNA pode proporcionar insights mais profundos sobre as variantes gênicas e suas associações com a DA, contribuindo para o desenvolvimento de tratamentos personalizados.

7 REFERÊNCIAS

AW, M. et al. Atopic March: collegium internationale allergologicum update 2020. **International Archives Of Allergy And Immunology**, v. 181, n. 1, p. 1-10, 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000502958>.

BALDUZZI, S.; RÜCKER, G.; SCHWARZER, G.. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. **Evidence Based Mental Health**, v. 22, n. 4, p. 153-160, 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117>.

BECK, L.A. et al. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. **Jid Innovations**, v. 2, n. 5, p. 100131, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100131>.

BECKER, J.L. Estatística básica: Transformando dados em informações. Porto Alegre: Bookman, 2015. E-book. ISBN 9788582603130. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582603130/>.

BONAMONTE, D. *et al.* The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. **Biomed Research International**, v. 2019, p. 1-11, 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/2450605>.

BROWN, S.J.; MCLEAN, W.H.I.. One Remarkable Molecule: filaggrin. **Journal Of Investigative Dermatology**, v. 132, n. 3, p. 751-762, 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.393>.

BUSTAMANTE, C.D.; LAVEGA, F.M.; BURCHARD, E.G.. Genomics for the world. **Nature**, v. 475, n. 7355, p. 163-165, 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/475163a>.

BYLUND, S et al. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: a systematic review. **Acta Dermato Venereologica**, v. 100, n. 12, p. 320-329, 2020. Medical Journals Sweden AB. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3510>.

ČEPELAK, I.; DODIG, S.; PAVIĆ, I.. Filaggrin and atopic march. **Biochemia Medica**, v. 29, n. 2, p. 214-227, 2019. Croatian Society for Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. <http://dx.doi.org/10.11613/bm.2019.020501>.

CHAN, C.X.; ZUG, K.A.. Diagnosis and Management of Dermatitis, Including Atopic, Contact, and Hand Eczemas. **Medical Clinics Of North America**, v. 105, n. 4, p. 611-626, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.003>.

CHURNOSOV, M. et al. Polymorphisms of the filaggrin gene are associated with atopic dermatitis in the Caucasian population of Central Russia. **Gene**, v. 818, p. 146219, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2022.146219>.

DEBINSKA, A. et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. **Advances In Clinical And Experimental Medicine**, v. 26, n. 6, p. 991-998, 2017. Wroclaw Medical University. <http://dx.doi.org/10.17219/acem/61430>.

DęBIŃSKA, A.; DANIELEWICZ, H.; SOZAŃSKA, B. Genetic Variants in Epidermal Differentiation Complex Genes as Predictive Biomarkers for Atopic Eczema, Allergic Sensitization, and Eczema-Associated Asthma in a 6-Year Follow-Up Case–Control Study in Children. **Journal Of Clinical Medicine**, v. 11, n. 16, p. 4865, 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11164865>.

DEŽMAN, K. et al. SPINK5 is associated with early-onset and CHI3L1 with late-onset atopic dermatitis. **International Journal Of Immunogenetics**, v. 44, n. 5, p. 212-218, 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/iji.12327>.

EGAWA, G.; KABASHIMA, K.. Barrier dysfunction in the skin allergy. **Allergology International**, v. 67, n. 1, p. 3-11, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.10.002>.

EICHENFIELD, L.F. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 70, n. 2, p. 338-351, 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>.

EICHENFIELD, L.F. et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. **Pediatric Drugs**, v. 24, n. 4, p. 293-305, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>.

ENOMOTO, H. et al. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. **Journal Of Human Genetics**, v. 53, n. 7, p. 615-621, 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10038-008-0293-z>.

ERCAN, H. et al. Predictors of atopic dermatitis phenotypes and severity: roles of serum immunoglobulins and filaggrin gene mutation R501X. **Allergologia Et Immunopathologia**, v. 41, n. 2, p. 86-93, 2013. Codon Publications. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.004>.

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**, 1993; v. 186, n. 1, p. 23-31. <https://doi.org/10.1159/000247298>

FISHBEIN, A. B. *et al.* Update on Atopic Dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection. **The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 1, p. 91-101, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.044>.

FLOHR, C. et al. Epidemiology of Atopic Dermatitis. **Harper'S Textbook Of Pediatric Dermatology**, p. 167-183, 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/9781119142812.ch13>.

GONZÁLEZ-TARANCÓN, R. et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. **Pediatric Dermatology**, v. 37, n. 1, p. 98-102, 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pde.14025>.

GROBE, W.; BIEBER, T.; NOVAK, N. Pathophysiology of atopic dermatitis. **Jddg: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 17, n. 4, p. 433-440, 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13819>.

HANIFIN, J. M. et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. **Experimental Dermatology**, v. 10, n. 1, p. 11-18, 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x>.

HANIFIN, J.M.; RAJKA, G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 60, p. 44-47, 1980. Medical Journals Sweden AB. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555924447>.

HAY, R.J. et al. The Global Burden of Skin Disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. **Journal Of Investigative Dermatology**, v. 134, n. 6, p. 1527-1534, 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.446>.

HERZ-RUELAS, M.E. et al. Netherton Syndrome: case report and review of the literature. **Skin Appendage Disorders**, v. 7, n. 5, p. 346-350, 2021. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000514699>.

HILL, D.A.; SPERGEL, J.M.. The atopic march. **Annals Of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 120, n. 2, p. 131-137, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>.

HIRSCHHORN, J.N.; DALY, M.J.. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 2, p. 95-108, 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1521>.

HORSLEY, T.; DINGWALL, O.; SAMPSON, M.. Checking reference lists to find additional studies for systematic reviews. **Cochrane Database Of Systematic**

Reviews, v. 2011, n. 8, 2011. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.mr000026.pub2>.

HUNTER, J.E.; SCHMIDT, F.L.. Methods of meta-analysis: correcting error and bias in research findings. 2. ed. California: Sage Publications, 2004. 582 p.

KANTOR, R.; SILVERBERG, J. I.. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. **Expert Review Of Clinical Immunology**, v. 13, n. 1, p. 15-26, 2016. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/1744666x.2016.1212660>.

KATO, A. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. **British Journal Of Dermatology**, v. 148, n. 4, p. 665-669, 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x>.

KAUFMAN, B.P.; GUTTMAN-YASSKY, E.; ALEXIS, A.F.. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups - Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. **Experimental Dermatology**, v. 27, n. 4, p. 340-357, 2018. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/exd.13514>.

KAWASAKI, H. et al. Loss-of-Function Mutations within the Filaggrin Gene and Atopic Dermatitis. **Pathogenesis And Management Of Atopic Dermatitis**, p. 35-46, 2011. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000323291>.

KIM, J.; KIM, B.E.; LEUNG, D.Y.M.. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. **Allergy And Asthma Proceedings**, v. 40, n. 2, p. 84-92, 2019. Oceanside Publications Inc.. <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>.

KIM, Y.; LIM, KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. **Archives Of Pharmacal Research**, v. 44, n. 1, p. 36-48, 2021. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12272-021-01305-x>.

KLONOWSKA, J. et al. Combination of FLG mutations and SNP of TSLP (rs1898671) influence on atopic dermatitis occurrence. **Advances In Dermatology And Allergology**, v. 39, n. 1, p. 152-158, 2022. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2021.102820>.

KOBAL, I.M. et al. Atopic March or Atopic Multimorbidity - Overview of Current Research. **Medicina**, v. 60, n. 1, p. 21, 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina60010021>.

KÖSE, S.Ş.; AKELMA, Z.; ÖZMEN, S.. Severity of disease and the quality of life indexes in infants with atopic dermatitis. **Allergologia Et Immunopathologia**, v. 50, n. 3, p. 55-61, 2022. Codon Publications. <http://dx.doi.org/10.15586/aei.v50i3.556>.

KUNZ, B. et al. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: consensus report of the european task force on atopic dermatitis. **Dermatology**, v. 195, n. 1, p. 10-19, 1997. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000245677>.

LANGAN, S.M; IRVINE, A.D; WEIDINGER, S. Atopic dermatitis. **The Lancet**, v. 396, n. 10247, p. 345-360, 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31286-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31286-1).

LANGAN, S.M.; WILLIAMS, H.C.. Clinical Features and Diagnostic Criteria of Atopic Dermatitis. **Harper'S Textbook Of Pediatric Dermatology**, p. 193-211, 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/9781119142812.ch15>.

LASSERSON TJ, THOMAS J, HIGGINS JPT. Chapter 1: Starting a review. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em 04/09/2023

LEK, M. et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. **Nature**, v. 536, n. 7616, p. 285-291, 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature19057>.

LESHEM, Y.A. et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. **British Journal Of Dermatology**, v. 172, n. 5, p. 1353-1357, 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13662>.

LESIAK, A. et al. Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis. **Experimental Dermatology**, v. 20, n. 6, p. 491-495, 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01243.x>.

LIANG, Y.; CHANG, C.; LU, Q.. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis - Filaggrin and Other Polymorphisms. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, v. 51, n. 3, p. 315-328, 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-015-8508-5>.

LØSET, Mari et al. Genetics of Atopic Dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance. **Dermatology**, v. 235, n. 5, p. 355-364, 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000500402>.

LUGER, T. et al. Atopic dermatitis: role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. **Journal Of Dermatological Science**, v. 102, n. 3, p. 142-157, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007>.

MACARTHUR, D.G. et al. A Systematic Survey of Loss-of-Function Variants in Human Protein-Coding Genes. **Science**, v. 335, n. 6070, p. 823-828, 2012. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1215040>.

MANDLIK, D.S.; MANDLIK, S.K.. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. **Immunopharmacology And Immunotoxicology**, v. 43, n. 2, p. 105-125, 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08923973.2021.1889583>.

MICKENAUTSCH, S. Systematic reviews, systematic error and the acquisition of clinical knowledge. **Bmc Medical Research Methodology**, v. 10, n. 1, 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-10-53>.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.

MOOSBRUGGER-MARTINZ, V. et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5318, 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23105318>.

NAKAHARA, T. et al. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. **The Journal Of Dermatology**, v. 48, n. 2, p. 130-139, 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15664>.

NARLA, S.; SILVERBERG, J.I. The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis. **Current Allergy And Asthma Reports**, v. 20, n. 12, 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-020-00971-z>.

NEED, A.C.; GOLDSTEIN, D.B.. Next generation disparities in human genomics: concerns and remedies. **Trends In Genetics**, v. 25, n. 11, p. 489-494, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2009.09.012>.

NISHIO, Y. et al. Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese. **Genes & Immunity**, v. 4, n. 7, p. 515-517, 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6363889>.

PAGE, M.J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. 71, 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PEREIRA, M.G.. Artigos Científicos: Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2011. ISBN 978-85-277-2121-9.

PONTONE, M. et al. Biological treatments for pediatric Netherton syndrome. **Frontiers In Pediatrics**, v. 10, n. 1074243, p. 1-10, 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.1074243>.

POPEJOY, A.B.; FULLERTON, S.M.. Genomics is failing on diversity. **Nature**, v. 538, n. 7624, p. 161-164, 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/538161a>.

PYUN, B. Y. Natural History and Risk Factors of Atopic Dermatitis in Children. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 7, n. 2, p. 101, 2015. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology and The Korean Academy of Pediatric Al. <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2015.7.2.101>.

R Core Team (2020). *R: A Language and environment for statistical computing*. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2020-08-24).

RASOOL, R. et al. Association of epidermal differentiation complex (EDC) genetic variants with House Dust Mite sensitization in Atopic Dermatitis Patients. **Immunobiology**, v. 227, n. 3, p. 152214, 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152214>.

REYNOLDS, M.; GORELICK, J.; BRUNO, M. Atopic Dermatitis: a review of current diagnostic criteria and a proposed update to management. **Journal Of Drugs In Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 244-248, 2020. SanovaWorks. <http://dx.doi.org/10.36849/jdd.2020.4737>.

RODUI, C. et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. **Jama Pediatrics**, v. 171, n. 7, p. 655, 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0556>.

ROTIMI, C.N.; JORDE, L.B.. Ancestry and Disease in the Age of Genomic Medicine. **New England Journal Of Medicine**, v. 363, n. 16, p. 1551-1558, 2010. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra0911564>.

SCHMIDT, A.D.; STRONG, C.G. Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis. **Experimental Dermatology**, v. 30, n. 8, p. 1150-1155, 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14392>

SCHRAM, M. E. et al. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. **The Journal Of Dermatology**, p. 850-858, 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01202.x>.

SROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 4130-4146, 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22084130>.

STEMMLER, S. et al. Association of variation in the LAMA3 gene, encoding the alpha-chain of laminin 5, with atopic dermatitis in a German case-control cohort. **Bmc Dermatology**, v. 14, n. 1, p. 1-6, 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-5945-14-17>.

STRAFELLA, C. et al. Atopic Eczema: genetic analysis of COL6A5, COL8A1, AND COL10A1 in mediterranean populations. **Biomed Research International**, v. 2019, p. 1-7, 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/3457898>.

SUAINI, N.H.A. et al. Global differences in atopic dermatitis. **Pediatric Allergy And Immunology**, v. 32, n. 1, p. 23-33, 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13335>.

SZECSI, P.B.; MELDGAARD, M.. Filaggrin Genotyping. **Filaggrin**, p. 103-116, 2014. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-54379-1_11.

THAM, E.H.; LEUNG, D.Y.M.. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 11, n. 1, p. 4, 2019. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology and The Korean Academy of Pediatric Allergy. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2019.11.1.4>.

TONCIC, R.J. et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, v. 34, n. 8, p. 1789-1794, 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16232>.

TRZECIAK, M. et al. Altered Expression of Genes Encoding Cornulin and Repetin in Atopic Dermatitis. **International Archives Of Allergy And Immunology**, v. 172, n. 1, p. 11-19, 2017. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000453452>.

TSUGE, M. et al. Current Insights into Atopic March. **Children**, v. 8, n. 11, p. 1067, 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/children8111067>.

VERSCHOOR, D.; VON GUNTEN, S.. Allergy and Atopic Diseases: an update on experimental evidence. **International Archives Of Allergy And Immunology**, v. 180, n. 4, p. 235-243, 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000504439>.

VESTERINEN, H.M. et al. Meta-analysis of data from animal studies: a practical guide. **Journal Of Neuroscience Methods**, v. 221, p. 92-102, 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.09.010>.

VIECHTBAUER, W.; CHEUNG, M.W.-L.. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 1, n. 2, p. 112-125, 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.11>.

VIRGILLITO, S.B. Estatística Aplicada. São Paulo: Editora Saraiva, 2017. E-book. ISBN 9788547214753. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788547214753/>.

VIROLAINEN, S.J. et al. Gene–environment interactions and their impact on human health. **Genes & Immunity**, v. 24, n. 1, p. 1-11, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41435-022-00192-6>.

WEIDINGER, S. et al. Atopic dermatitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>.

WEIDINGER, S. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, v. 118, n. 1, p. 214-219, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004>.

WILLIAMS, H.C. et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. **British Journal Of Dermatology**, v. 131, n. 3, p. 406-416, 1994. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x>.

WILLIAMSON, S.; MERRITT, J.; BENEDETTO, A. de. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. **British Journal Of Dermatology**, p. 47-54, 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17896>.

WOZNIAK, M. et al. The prevalence of mutations in the gene encoding filaggrin in the population of Polish patients with atopic dermatitis. **Advances In Dermatology And Allergology**, v. 2, p. 128-133, 2016. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2016.59156>.

YANG, G. et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2867, 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21082867>.

YANG, L.; FU, J.; ZHOU, Y.. Research Progress in Atopic March. **Frontiers In Immunology**, v. 11, 2020. **Frontiers Media SA**. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.

YOON, N.Y. et al. Simultaneous detection of barrier- and immune-related gene variations in patients with atopic dermatitis by reverse blot hybridization assay. **Clinical**

And Experimental Dermatology, v. 43, n. 4, p. 430-436, 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/ced.13367>.

YU, HS. et al. Mutations in the Filaggrin are Predisposing Factor in Korean Children With Atopic Dermatitis. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 5, n. 4, p. 211, 2013. XMLink. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2013.5.4.211>.

ZHANG, H. et al. Mutations in the filaggrin gene in Han Chinese patients with atopic dermatitis. **Allergy**, v. 66, n. 3, p. 420-427, 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02493.x>.

ZHAO, L.P. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, v. 26, n. 5, p. 572-577, 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x>.