



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS CUNHA DE FIGUEIREDO

A influência da Dermatite Atópica na qualidade de vida dos doentes

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

Prof^ª Doutora Margarida Gonçalo

2022

Índice:

Resumo:	2
Abstract:	3
Lista de abreviaturas:.....	4
Introdução:.....	5
Material e métodos:	12
Definição e avaliação da QdV	12
Características da DA que influenciam a QdV :	14
Aspectos da QdV afetados pela DA:	16
- Impacto na qualidade do sono.....	16
- Interferência na vida profissional/escolar	17
- Impacto económico individual	18
- Impacto na vida familiar	18
- Impacto nas relações/ vida em sociedade	19
- Depressão e ansiedade	20
- Impacto na vida sexual e libido	21
- Interferências na alimentação	22
- Implicação na seleção da roupa	22
- Impacto na atividade física/desporto.....	23
- Risco Cardiovascular	23
- Impacto económico na sociedade e serviços de saúde	24
Estudos sobre a QdV:	25
Discussão e conclusão:	26
Agradecimentos:.....	27
Referências:	28

Resumo:

A Dermatite Atópica é uma doença inflamatória crónica na qual existe um defeito da barreira da pele existindo uma passagem facilitada de alergénios, irritantes ambientais e agentes infecciosos. A sua incidência é maior em crianças até os cinco anos de idade e o seu diagnóstico prende-se com os critérios de Hanifin e Rajka.

As lesões típicas dividem-se em formas agudas com eritema, exsudação e crostas e em formas crónicas, que são lesões liquenificadas. A xerose e o prurido são manifestações importantes nas quais a terapêutica atua. O tratamento desta doença é sobretudo sintomático com emolientes, corticoides e eventualmente anticorpos monoclonais, cada vez mais utilizados na prática.

Existe uma panóplia de questionários para avaliação da qualidade de vida. O DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e o CDLQI (*Children Dermatology Life Quality Index*) são muito usados para esse fim. O QoLIAD (*Quality of Life Index for Atopic Dermatitis*) é específico desta patologia e é constituído por 25 questões. Os questionários mais usados para avaliação da severidade da Dermatite Atópica são o EASI (Índice de Severidade e Área de Eczema) e o SCORAD (SCORing de Dermatite Atópica). Assim, estas ferramentas permitem uniformizar a análise.

Neste trabalho, serão abordados os aspetos que têm maior impacto na qualidade de vida do doente, como o prurido, o impacto no sono, na vida social, na saúde física e mental, entre outros.

Sendo uma doença cada vez mais prevalente, achei pertinente abordar este tema, não só de modo a apelar ao cuidado especial com estes doentes, mas também dar a conhecer à comunidade médica o extenso prejuízo na qualidade de vida.

Palavras chave: Dermatite Atópica, Qualidade de vida, prurido, peso, sono

Abstract:

Atopic Dermatitis is a chronic inflammatory disease in which there is a defect in the skin barrier and there is a facilitated passage of allergens, environmental irritants and infectious agents. Its incidence is higher in children up to five years old and its diagnosis is based on the criteria of Hanifin and Rajka.

Typical lesions are divided into acute forms with erythema, oozing and crusting and chronic forms, which are lichenified lesions. Xerosis and pruritus are important manifestations in which the therapy works. The treatment of this disease is mainly symptomatic with emollients, corticoids, and eventually monoclonal antibodies, which are increasingly being used in practice.

There is a range of questionnaires to assess quality of life. The DLQI (Dermatology Life Quality Index) and the CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) are widely used for this purpose. The QoLIAD (Quality of Life Index for Atopic Dermatitis) is more specific to this pathology and consists of 25 questions. The most used questionnaires to assess the severity of Atopic Dermatitis are the EASI (Eczema Severity and Area Index) and the SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis). Thus, these tools enable to standardize the analysis.

This work will address the aspects that have the greatest impact on the patient's quality of life, such as pruritus, the impact on sleep, social life, physical and mental health, among others.

As an increasingly prevalent disease, I thought it would be pertinent to address this issue not only in order to call for special care with these patients but also to make the medical community aware of the extensive impairment in quality of life.

Keywords: Atopic Dermatitis, Quality of Life, itch, burden, sleep

Lista de abreviaturas:

DA – Dermatite Atópica

QdV- Qualidade de Vida

DLQI - Dermatology Life Quality Index

CDLQI - Children Dermatology Life Quality Index

DFI - Dermatitis Family Impact

QoLIAD - Quality of Life Index for Atopic Dermatitis

IDQoL - Infants' Dermatitis Quality of Life index

EASI - Índice de Severidade e Área de Eczema

SCORAD - SCORing de Dermatite Atópica

PGA - Avaliação Global Médica

POEM - Medição do Eczema Orientado ao Doente

DALYs – Disability-Adjusted Life-Years

PCR – Proteína C Reativa

Introdução:

A Dermatite Atópica (DA) é uma patologia inflamatória crónica que se caracteriza por uma disfunção da barreira cutânea que permite uma passagem facilitada de alérgenos ambientais e agentes infecciosos resultando numa inflamação persistente da pele. Essa disfunção pode ser avaliada pela perda de água transepidermica.(1)

A fragilidade da barreira cutânea está associada a mutações ou alterações da expressão do gene de uma proteína estrutural da barreira, a filagrina, e a distúrbios do metabolismo dos lípidos com diminuição das ceramidas, o que intensifica a perda de água na pele.

A sua etiologia é multifatorial (abrange a genética, sistema imune e fatores ambientais) e sabe-se que as exposições individuais (exposoma) influenciam o desenvolvimento e as agudizações desta patologia. Alguns fatores externos agravantes são: irritantes não específicos (fricção pela roupa, sabões e detergentes, medicamentos de aplicação local e determinados cosméticos), o microbioma e sobreinfecção (*Staphylococcus aureus*), alérgenos (metais, ácaros, pólenes, ovo), stress, suor e elementos climáticos (ar muito seco ou excessivamente húmido, calor, variações bruscas de temperatura).(2, 3)

É a interação entre fatores genéticos que predis põem à DA e fatores ambientais e/ou exacerbantes que tem demonstrado ser o potencial determinante no aumento da prevalência desta doença. Em relação a exposições durante a gravidez, sabe-se que existe uma relação direta entre o stress materno e/ou o consumo de tabaco e a possibilidade de desenvolvimento de DA na infância por interferência com o sistema imunológico do feto.(4)

A DA relaciona-se com outras doenças alérgicas (pessoais ou familiares), como a rinite alérgica, a asma e alergias alimentares, que têm em comum um desequilíbrio do sistema imunológico e a inflamação crónica.

A maioria dos casos tem início antes dos 5 anos (sobretudo entre os 3 e os 6 meses de vida) e a incidência da doença diminui com a idade, motivo pelo qual a maioria dos estudos sobre o impacto da DA ter sido realizada em crianças, refletindo a sua prevalência nesta faixa etária. Muitas crianças têm DA que entra em remissão na idade adulta (5). No entanto, atualmente, sabe-se que é também muito prevalente nos adultos.

O seu diagnóstico é clínico e prende-se com uma história clínica detalhada (início dos sintomas, tipo e localização das lesões, severidade e recorrência de sintomas, tratamentos prévios, possíveis fatores desencadeantes, impacto na qualidade de vida do doente e dos seus familiares, antecedentes de atopia, entre outras questões que devem ser abordadas). Não existe nenhum teste ou biomarcador específico para esse efeito, no entanto, a presença de níveis séricos de IgE elevados reforçam a hipótese de se tratar de DA. Por outro lado, níveis normais de IgE não excluem esta patologia (cerca de 20% dos casos não revelam aumento de IgE no sangue). (2, 5)

Existem critérios major e minor para orientação e confirmação da Dermatite Atópica.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de Hanifin e Rajka para Dermatite Atópica (adaptado de “Correlation of nipple eczema in pregnancy with atopic dermatitis in Northern India: a study of 100 cases”)

Critérios major (3 ou mais necessários)	Critérios minor (3 ou mais necessários)
<ul style="list-style-type: none"> • Prurido • Morfologia e distribuição típicas (liquenificação flexural ou linearidade em adultos, envolvimento da face e dos extensores em crianças) • Dermatite crónica ou crónica recidivante • História pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica, dermatite atópica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Xerose cutânea • Ictiose, hiperlinearidade palmar ou queratose pilar • Reatividade imediata (tipo 1) nos testes cutâneos • Aumento da IgE sérica • Início precoce • Tendência a infeções cutâneas (especialmente S. Aureus e Herpex Simplex) ou imunidade mediada por células comprometida • Tendência a dermatite plantar ou palmar não específicas • Eczema do mamilo • Queilite • Conjuntivite recorrente • Prega infraorbitária de Dennie-Morgan • Queratocone • Catarata subcapsular anterior • Escurecimento orbitário • Palidez facial ou eritema facial • Pitiríase alba • Prega anterior do pescoço • Prurido com suor • Intolerância a lã e a solventes lipídicos • Acentuação perifolicular • Intolerâncias alimentares • Estado da doença influenciado por fatores ambientais ou emocionais • Dermografismo branco ou resposta vasoconstritora atípica (“Delayed blanch”)

A sua apresentação pode ser variável e heterogénea, existindo um largo espectro de severidade do eczema, que terá um impacto diferente na qualidade de vida (QdV), consoante o seu grau.

As lesões de eczema eritematosas, crostosas e com exsudação são típicas da fase aguda da doença. Já as formas liquenificadas fazem parte das apresentações crônicas. A xerose cutânea e o prurido, que pode ser incapacitante e prejudicar o sono, são manifestações características desta doença. O padrão de exacerbação/remissão dos sintomas, que se vai repetindo, constitui uma marca da DA.

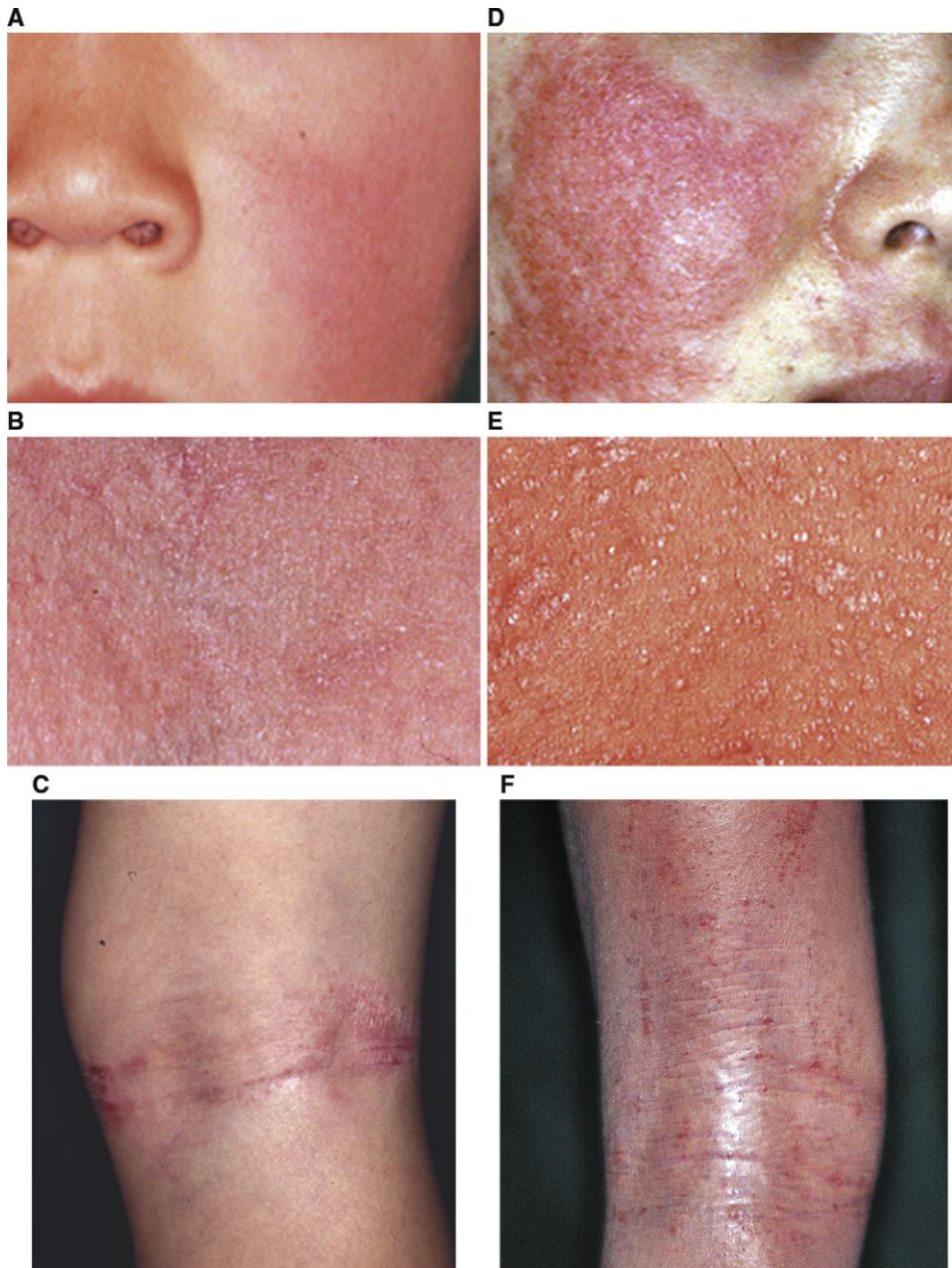


Figura 1. Exemplos de dermatite atópica ligeira (A,B,C) e severa (D, E,F). (A) Face com descamação ligeira e eritema (B) Tronco com descamação ligeira e xerose (C) Perna com descamação ligeira, eritema e liquenificação parcial (D) Face com eritema, descamação e infiltração evidente (E) Tronco com eritema evidente e liquenificação (F) Perna com eritema evidente, pápulas, marcas de escarificação e liquenificação. (Imagem reproduzida com autorização. Retirado de“(6)”)

O processo patológico ainda não é totalmente conhecido e, conseqüentemente, não existe uma cura. A abordagem desta patologia divide-se em três pilares: investigação dos fatores precipitantes, correção de disfunções da barreira cutânea e farmacoterapia. A terapêutica visa o controlo dos sintomas e não a cura da doença. Algumas medidas diárias devem ser recomendadas a todos os pacientes, nomeadamente a utilização de emolientes e a evicção de sabonetes detergentes, bem como de outras substâncias irritantes para a pele ou possíveis “triggers” para o desenvolvimento de sintomatologia. Os emolientes devem ser ricos em lípidos e podem prevenir o surto inicial da doença, assumindo um papel preponderante na prevenção primária. Podem ser enriquecidos com substâncias anti-pruriginosas, de forma a controlar o prurido, umas das principais queixas.(7) Sabe-se que os emolientes têm um papel importante na prevenção primária da DA. No entanto, um estudo multicêntrico com crianças de alto risco (estudo BEEP) concluiu que não há evidência de que o uso regular de emolientes durante o primeiro ano de vida possa atrasar ou prevenir o eczema até aos 2 anos.(8)

Numa fase aguda, estão indicados os corticosteroides (tópico ou sistémico, dependendo da gravidade do quadro) e, eventualmente, imunossuppressores e anticorpos monoclonais.

Um novo agente terapêutico, o Dupilumab, é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia as interleucinas-4 e 13 e está a ter muito sucesso. Nos Estados Unidos da América já é considerado terapêutica de 1ª linha em adultos com DA moderada a severa, nos quais o tratamento tópico não foi eficaz e que não são elegíveis para terapêutica sistémica. (9) Foi comprovado que a sua toma tem segurança a longo prazo e é muito eficaz em adultos e em crianças com DA grave e não controlada, com idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos. (10)

Esta é uma doença sistémica pelo que não se cinge à afetação da pele, sabendo-se que, em muitos casos, coexistem comorbilidades, destacando-se as patologias respiratórias, como a asma, alergias alimentares, infeções cutâneas e patologias neuropsiquiátricas (ansiedade e a depressão). A relação entre estas comorbilidades e a DA não se conhece, mas sabe-se que é bidirecional e multifatorial, isto é, podem ser consequência da DA ou serem precedentes ao desenvolvimento da doença.(11)É importante de ter conhecimento da associação com outras patologias inflamatórias e/ou auto-imunes pelos mecanismos fisiopatológicos da doença e subseqüente orientação da terapêutica. (5)

Os doentes com DA têm risco aumentado de infeções bacterianas, usualmente causadas por *Staphylococcus aureus*, ou, mais raramente, por *Streptococcus Beta-hemolítico*. Os sinais clássicos de infeção são o eritema, o calor, as lesões exsudativas e crostosas “cor-de-mel”.



Figura 1. Paciente com dermatite atópica com exsudação e crostas melicéricas na face, característica de infeção secundária. (Imagem reproduzida com autorização. Retirada de (4))

As infeções cutâneas não tratadas na DA podem levar a complicações sistémicas com risco de vida, incluindo sépsis, endocardite e infeções ósseas e articulares. Um exemplo relevante é o Eczema Herpético, por sobreinfeção pelo Vírus Herpes Simplex, que é uma condição caracterizada por vesículas monomórficas disseminadas, adenopatias e febre.(12) A terapêutica com Aciclovir ou Valaciclovir deve ser imediatamente iniciada se existir a suspeita de Eczema Herpético, uma vez que é uma entidade com alta taxa de mortalidade, se não tratada.(12, 13) Existe evidência científica de que casos de DA moderados a graves têm predisposição ao desenvolvimento de Eczema Herpético.

A DA tem um impacto económico significativo e interfere com a qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares. Devem ser tidos em conta os sintomas reportados pelo doente, bem como avaliar o impacto na qualidade de vida. Aspetos

como o impacto no sono, na alimentação, na roupa, nas interações sociais e noutras vertentes são inegáveis e, cada vez mais, reportados por estes doentes.(14) A qualidade de vida é avaliada por questionários específicos, permitindo que a análise de todos os doentes seja uniforme, tendo em conta especificidades do doente que temos à frente.

Deve ser tida em conta a condição psicológica e social do doente e, muitas vezes, aconselhar a um acompanhamento psicológico personalizado, procurando ensinar estratégias de “coping” para lidar com a doença, que só com o tratamento médico não melhora.

Uma vez que esta patologia afeta uma grande parte da população, decidi elaborar um Artigo de Revisão Narrativa sobre os principais aspetos que afetam a qualidade de vida de doentes com Dermatite Atópica. A avaliação da QdV destes doentes merece destaque, já que constitui um marcador de seguimento da patologia. O objetivo é reunir os principais aspetos do quotidiano que são afetados em consequência direta ou indireta da doença e avaliar o impacto das medidas diárias e tratamento na melhoria global da QdV dos doentes que possuem doenças cutâneas crónicas. O que me motivou na escolha deste tema foi também o interesse e fascínio que tenho pela Dermatologia e pela área da Qualidade de Vida, que por vezes é deixada para segundo plano na Medicina.

Material e métodos:

Para este Artigo de Revisão Narrativa realizámos uma pesquisa alargada de artigos científicos e compilámos conceitos essenciais à compreensão deste tema. Recorremos à base de dados “PubMed” no intervalo de tempo entre março e novembro de 2021 e foram selecionados os trabalhos em inglês e português dos últimos cinco anos que mereceram destaque (entre 2016 e 2021). Foram analisados cerca de 100 artigos, dos quais 46 serviram de base para este trabalho. Os restantes não foram incluídos pelo facto de não se dedicarem especificamente ao objetivo do artigo.

As palavras usadas para a pesquisa dos artigos foram : “atopic dermatitis” and “quality of life”, “burden”, “sleep”, “itch”.

Resultados:

Definição e avaliação da QdV

Segundo a OMS, “a qualidade de vida define-se como a perceção individual da posição na vida, no contexto do sistema cultural e de valores em que as pessoas vivem e relacionada com os seus objetivos, expectativas, normas e preocupações.” (15) Este conceito, amplo e subjetivo, inclui, de forma complexa, a saúde física da pessoa, o seu estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais, as crenças e convicções pessoais e a sua relação com os aspetos importantes do meio ambiente.

Existem diversos questionários estandardizados utilizados para avaliar a qualidade de vida na DA, sendo que os mais utilizados para este fim são:

DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e **CDLQI** (*Children Dermatology Life Quality Index*), (5, 14) ambos constituídos por 10 perguntas que avaliam os seguintes aspetos (sintomas, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações pessoais e tratamento), sendo que o DLQI deve ser aplicado em adultos e o CDLQI em crianças dos 5 aos 16 anos (podendo ser preenchido pela criança ou pelos pais). Estes avaliam a doença dermatológica de um modo geral e quanto mais baixo o resultado final, maior o efeito da DA na qualidade de vida do doente.

Outro questionário usado frequentemente é o **DFI** (*Dermatitis Family Impact*), desenhado para ser preenchido por adultos que têm filhos até aos 15 anos de idade

com DA. É constituído por 10 questões que avaliam sentimentos, o sono da família, tempo de lazer, entre outros.

O **QoLIAD** (*Quality of Life Index for Atopic Dermatitis*) é um instrumento mais específico composto por 25 questões que devem ser respondidas por adultos. Quanto mais alta a pontuação, mais prejudicada é a qualidade de vida do doente.

O **IDQoL** (*Infants' Dermatitis Quality of Life index*) é outro questionário específico para ser respondido pelo progenitor ou cuidador para medição da qualidade de vida de crianças menores de 4 anos. É constituído por 10 itens que avaliam o impacto do prurido, sono, humor, atividades como nadar ou brincar, atividades em família, refeições, tratamento e banho.(5)

A severidade da doença, isto é, o grau no qual o doente se estabelece, é muito importante ser avaliada já que influenciará não só o impacto na qualidade de vida como a abordagem terapêutica. As ferramentas mais usadas para avaliação da severidade da DA são: Índice de severidade e área de Eczema (**EASI**), o SCORing de Dermatite Atópica (**SCORAD**) e a Avaliação Global Médica (**PGA**).

O **EASI** baseia-se apenas no que é visível (lesões), sendo que a intensidade e a dimensão das mesmas têm o mesmo peso no resultado. Já o **SCORAD** faz uma avaliação mais completa (atribui 60% do peso à intensidade das lesões, 20% à extensão da DA e 20% a sinais subjetivos) e permite orientar a terapêutica consoante a pontuação do score.(5, 16) Também existe a Medição do Eczema Orientado ao Doente (**POEM**), questionário preenchido pelo paciente e que avalia os sintomas e as suas alterações semanalmente, o qual deve fazer parte do estudo destes doentes.

Avaliar a intensidade do prurido através de uma escala numérica (NRS-11 até 24 horas depois do início dos sintomas) pode também fazer parte da avaliação do doente, acordado no consenso HOME VII. (17)

Da pesquisa realizada, verificamos que o eczema atópico provoca múltiplas interferências na qualidade de vida dependendo da gravidade da doença, mas modelada por aspetos individuais. A severidade do prurido, a secura da pele e a frequência de distúrbios do sono têm um grande peso na equação de avaliação da qualidade de vida. (18) Nem sempre há uma correlação direta entre a gravidade da doença e a localização das lesões, pelo que é importante avaliar os dois parâmetros separadamente.

Características da DA que influenciam a QdV :

1. Prurido

O prurido é definido como uma sensação desagradável que leva à necessidade de coçar, resultando em escoriações e liquenificação, que são mensuráveis pelo SCORAD, EASI e outras escalas. O ciclo prurido/escoriação acaba por se perpetuar sendo muito debilitante para o doente já que promove a inflamação e ativa neurónios inibitórios que prolongam o prurido, de forma transitória.(19)

O prurido pode advir da ativação de fibras nervosas epidérmicas que pertencem a uma classe de neurónios (“recetores de prurido”) ou que são caracterizados por um padrão de ativação focal espacial. Os mediadores desta resposta têm origem em interações entre queratinócitos, células inflamatórias e terminações nervosas e estimulam cascatas inflamatórias e a entrada de alergénios na pele.

Determinados fatores podem piorar o prurido, nomeadamente a sudação, irritação mecânica através de unhas compridas, roupa, detergentes ou sabonetes e fatores climáticos (extremos de temperatura são mal tolerados porque conduzem a sudação e xerose cutâneas). Complicações possíveis são a hemorragia ou a infeção local pela fragilização da derme. (3)

A abordagem do prurido prende-se, principalmente, com tratamentos tópicos. Os emolientes previnem o aparecimento de lesões e hidratam a pele, sendo a primeira linha. Em doentes com quadros mais severos devem ser propostos corticosteroides tópicos, quando os emolientes só por si não são suficientes. Os inibidores da calcineurina são bem tolerados e podem ser uma alternativa aos corticosteroides. Sabe-se que estes são bons agentes no controlo do prurido porque atuam diretamente em neurónios.

Em alguns pacientes, este sintoma é constante e incontrolável, sendo um dos principais fatores responsáveis pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

2. Disfunção da barreira e alergias/doenças atópicas concomitantes

A disfunção da barreira cutânea permite a penetração de alergénios e agentes infecciosos na pele. O gene da Filagrina sofre mutações com perda de função ou diminuição da sua expressão, tornando esta camada da pele mais vulnerável. Alguns genes também são afetados, nomeadamente alguns que codificam proteínas importantes para o Sistema imunitário. Esses genes codificam citocinas reguladoras da síntese de IgE (imunoglobulina E), como a interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-12 (IL-12), interleucina-13 (IL-13), e o fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF). As citocinas são produzidas principalmente por células T helper tipo 1 e tipo 2 (TH1 e TH2), sendo que os pacientes com DA têm dominância de células TH2. Estes linfócitos podem diminuir a expressão de filagrina e outras moléculas encontradas na barreira da pele.(5)

A disrupção da barreira cutânea resulta na perda de água transepidérmica, afetando a plasticidade do estrato córneo e os processos metabólicos da epiderme. Há ativação das proteases que promovem o turnover e descamação da pele, bem como a perpetuam o ciclo “xerose-prurido”. A xerose é o termo para descrever uma pele seca, sabendo-se que quanto maior o prurido e a escoriação, mais xerótica ficará a pele, pela abrasão.(20)

A “marcha alérgica” ou “marcha atópica” descreve a tendência para a evolução de outras doenças atópicas (alergia alimentar, asma e rinite alérgica) em continuidade com uma doença atópica pré-existente (neste caso, a DA). Esta correlação é explicada pela partilha de aspetos genéticos e fisiopatológicos (sensibilização a alergénios e o predomínio de linfócitos TH2). Não se sabe com certeza a proporção da associação Dermatite Atópica e alergias alimentares, mas sabe-se que ambos coexistem em muitos casos, sobretudo em crianças. (2)

3. Localização das lesões

A localização das lesões eczematosas é um aspeto relevante de abordar. Sabe-se que aqueles que têm lesões na cabeça/face, pescoço, mãos e dedos têm níveis estatisticamente inferiores na avaliação da qualidade de vida pelo acometimento nas atividades diárias (em relação a mãos e dedos, o prurido e a dor podem dificultar a execução de tarefas do dia-a-dia). Lesões localizadas nos genitais/zonas erógenas são também incómodas no sentido em que podem perturbar uma relação e diminuir a auto-estima do doente.

Aspetos da QdV afetados pela DA:

- Impacto na qualidade do sono

As doenças que cursam com prurido têm um grande impacto na higiene do sono pela inflamação e desconforto que causam ao doente, resultando em escoriações responsáveis pela interrupção do sono. Está comprovada esta relação entre a DA e o dano na qualidade do sono tendo sido realizados inúmeros estudos com a função de corroborar esta premissa.

Uma investigação com uma amostra de 400 participantes a viverem na Arabia Saudita com idade igual ou superior a 18 anos concluiu que havia uma relação entre a severidade dos sintomas e o impacto no sono. Este estudo baseou-se em 2 questionários: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e Dermatology Life Quality Index (DLQI). Foram destacados os seguintes fatores para justificar a má qualidade do sono: “não conseguir adormecer em meia hora” (p-valor = 0,002), “acordar durante a noite” (p-valor = 0,005) e o “não conseguir dormir bem por sentir frio” (p-valor = 0,037). (21)

Tendo em vista esta questão, outro estudo composto por 13 988 crianças, que foram avaliadas num período médio de 11 anos, concluiu que a qualidade do sono durante a infância de crianças com DA era pior do que nas crianças sem doença, apesar de a diminuição da duração do sono, em horas, dos doentes com DA não ter sido estatisticamente relevante. A presença de cofatores como a asma ou a rinite alérgica pareceram estar associadas a resultados de pior qualidade do sono.(22)

As principais queixas relatadas neste âmbito foram a dificuldade em adormecer, despertares noturnos e sonolência diurna excessiva, corroboradas por investigação com polissonografia.(22) Durante as crises, os distúrbios do sono aumentaram de 60 para 83%.

A perturbação do sono influencia o equilíbrio hormonal, o stress/humor e o desenvolvimento de infeções pelo enfraquecimento do sistema imunitário destes doentes. Outros efeitos negativos são as alterações comportamentais e a nível da função neurocognitiva (sobretudo em crianças), que derivam de um sono não reparador. Também a libertação de citocinas pró-inflamatórias é responsável pela desregulação do ciclo circadiano.

A primeira linha no tratamento da insónia relacionada com a DA é a terapia cognitivo-comportamental. Medidas como a aplicação de emolientes, o controlo da inflamação e o tratamento de infeções são necessárias, mas por vezes não suficientes

para melhorar a qualidade do sono na DA. Anti-histamínicos de 1ª geração, suplementos com melatonina, antidepressivos, alfa-agonistas e benzodiazepinas podem cooperar para este objetivo.(23) Uma investigação sobre a influência do tratamento no controlo do sono permitiu estabelecer uma correlação com a melhoria da qualidade do sono dos doentes. Quando sob tratamento, a pontuação do SCORAD das crianças estudadas melhorou e o tempo de sono (1 mês pós-alta) aumentou. Desta forma, comprovou-se que existe uma melhoria subjetiva e objetiva do sono com o alívio dos sintomas. Nas crianças mais pequenas houve também uma melhoria significativa nos despertares noturnos, na qualidade do sono e no humor ao acordar. (24)

Sabe-se que os pais/cuidadores de crianças com DA também têm diminuição da qualidade do sono, conduzindo a irritabilidade e a desequilíbrios emocionais. (14)

- Interferência na vida profissional/escolar

A nível profissional e académico estes doentes são também prejudicados. Aquando das crises, são documentados níveis de produtividade inferiores (presenteeísmo) e maior absentismo laboral. Sabe-se que doentes com DA de intensidade moderada a elevada são geralmente descartados, quando desempregados, (25) pelo encargo e custos associados às baixas médicas, contribuindo para a discriminação profissional. (26) Assim, igualmente a progressão na carreira é igualmente comprometida por esta doença.

Resultados em relação ao absentismo laboral foram apresentados, estimando-se que mais de metade dos doentes com DA falte, pelo menos, um dia por ano em consequência da doença e que cerca de 26% faltou, pelo menos, 6 dias no último ano pela mesma razão. (27)

Dados recentes fundamentam que nas crianças também há diminuição do rendimento escolar, bem como ausências rotineiras. Contudo, em adolescentes a influência no rendimento académico não foi significativa. Neste estudo, este grupo etário tinha uma alta taxa de adesão à terapêutica tópica o que poderá ter enviesado os valores. (14)

Esta doença crónica pode também alterar a vida profissional e as escolhas que daí advêm, nomeadamente o emprego futuro.(14)

- Impacto económico individual

O impacto económico da DA é difícil de estimar uma vez que existe uma panóplia de apresentações, sendo muito específico de cada pessoa e de cada grau de severidade. Dividem-se em custos diretos e indiretos. Os custos diretos são aqueles relacionados com os gastos em consultas, medicamentos prescritos, idas ao serviço de urgência, procedimentos médicos e hospitalizações causadas pela DA. Os custos indiretos, por outro lado, abordam o absentismo laboral (tempo retirado do trabalho secundariamente à patologia) e a sua afetação no rendimento económico, bem como a limitação de atividades profissionais (por exemplo, a evicção de empregos que envolvam preparação de alimentos, limpeza, cabeleireiros ou reparação automóvel). (28, 29)

Dois estudos americanos reportaram um custo médio de 2900 euros por doente e por ano, incluindo custos diretos e indiretos. (30) Por outro lado, um estudo coreano demonstrou que os gastos seriam de 3200 euros por doente e por ano.

Os custos adicionais (relacionados com gastos indiretos e com as limitações do doente, por exemplo em relação à seleção da roupa) rondavam os 927 euros por ano e por paciente, segundo um estudo alemão. (27)

Sabe-se ainda que existe uma relação direta entre estatutos socioeconómicos superiores e a prevalência da DA, por motivos ambientais e outros. No entanto, em relação à severidade conclui-se o oposto (estatutos socioeconómicos inferiores estão associados a formas de DA mais severas). Uma das razões é o custo dos tratamentos (muitas vezes ao encargo do próprio) e os cuidados especiais que estes deveriam ter e que muitas vezes não têm. (31)

- Impacto na vida familiar

Várias pesquisas apontam para um largo compromisso da dinâmica familiar. O comportamento da criança compromete as tarefas diárias dos progenitores, já que estes têm que estar atentos e arranjar mecanismos de distração do prurido para a criança, tendo uma responsabilidade acrescida relativamente aos pais que não têm filhos com DA. A intimidade e laços que são criados durante a infância são prejudicados devido à irritação cutânea e evicção do toque de pele com pele. (14) Também está comprovado

que estas crianças têm maiores taxas de problemas de disciplina, irritabilidade e sonolência diurna, criando interações negativas entre a família. O impacto na família e companheiros pode ser analisada através de questionários, nomeadamente o *FROM-16 (Family Reported Outcome Measure)*.

Foi estudada, na Polónia, a influência da Dermatite Atópica na qualidade de vida dos seus pais tendo por base o Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI) em pais de 50 crianças com Dermatite Atópica. A conclusão foi que a qualidade de vida das mães teve um maior impacto da DA do que a dos pais (FDLQI: 17.1 ± 5.3 vs. 14.7 ± 5.8 pontos). Devido à doença, as mães passaram mais tempo em casa a cuidar das crianças e a fazer tarefas domésticas. (32)

Outro estudo relatou que as famílias gastam, em média, 63 minutos por dia a cuidar de uma criança com DA severa, que inclui o tempo de aplicação de terapêutica tópica, limpeza da pele e visitas aos médicos. Sendo tanto tempo dedicado a cuidar da criança devido à DA, é de concluir que é um grande incómodo para os pais e cuidadores da criança, influenciando a qualidade de vida dos mesmos. (29)

Os cuidadores também têm preocupações relacionadas com a doença da criança, como a dificuldade em fazer amigos devido ao auto-isolamento e ao sentimento de diferença em relação aos outros. (14)

Um estudo analisou estas variantes e foi possível concluir que pais que tinham tido DA na infância/adolescência eram mais benevolentes, compreensivos e que dispensavam mais tempo em prole de cuidar do filho em idas ao hospital e tratamentos. A correlação com maior evidência científica foi a severidade da DA com o impacto na QoL dos pais e cuidadores. (33)

A influência da DA nos familiares do doente é significativa e deve ser tida em conta na terapêutica

- Impacto nas relações/ vida em sociedade

A estigmatização da DA é o principal fator que prejudica a auto-estima dos doentes e que dificulta a criação de laços com terceiros. O isolamento social é uma consequência direta e indireta. Por um lado, os sentimentos de tristeza e vergonha retraem o doente a estar com outras pessoas, por outro, o efeito é direto, já que a vida social é restrita a ambientes e atividades nos quais o doente saiba que a sintomatologia não irá piorar. Em adolescentes entre os 14 e os 17 anos, 83% referiu evitar atividades do dia-a-dia motivado pela DA. (34)

Foram relatados casos de bullying ou “receio de contagiosidade” por parte de outras crianças e adultos perante estes doentes. (29) Os episódios de bullying foram mais predominantes quanto maior a severidade da doença e principalmente em adolescentes. (26) Um estudo verificou que de uma amostra de adolescentes com DA, 39.3% afirmava ter sido vítima de, pelo menos, 1 episódio de bullying na escola no último ano e que 65.6% referia comportamentos de auto-isolamento e/ou evicção de festas e visitas de estudo.(26)

A nível amoroso, alguns estudos comprovaram que pacientes com DA têm suscetibilidade a serem solteiros, incluindo divorciados e viúvos. Alguns possíveis motivos realçados foram o impacto psicológico da doença, o cansaço e os distúrbios do sono, que poderão afetar uma relação estável.(25)

- Depressão e ansiedade

As doenças de pele constituem por si só fatores de risco para patologias psiquiátricas como a depressão e ansiedade. O prurido, a má higiene do sono, o estigma que existe em relação a doenças cutâneas e o isolamento social (11) são problemas que afetam a saúde mental do doente e a auto-perceção de si mesmo, estando todos estes aspetos interligados entre si.

Uma revisão sistemática sobre este tema confirmou que os doentes com DA tinham predisposição para vir a sofrer de ansiedade, depressão e ideação suicida. A explicação foi meramente especulativa, sendo considerado um conjunto de fatores que levam a que os doentes sejam psicologicamente afetados como as perturbações do sono, o prurido, a estigmatização social e isolamento, bem como a limitação de atividades diárias, em consequência da DA. Quando a doença está controlada, os níveis de ansiedade e depressão diminuem, reforçando o princípio de que existe uma relação entre a severidade da doença e o risco de ansiedade e depressão. (35, 36).

Uma forma de avaliar os níveis de ansiedade e depressão dos doentes com patologia física e em tratamento ambulatorio é a Anxiety Depression Scale (HADS) , que é uma escala constituída por 14 itens (7 itens para avaliar a ansiedade e 7 itens para avaliar a depressão). Quanto maior a severidade da doença, maior a pontuação da HADS, justificando uma associação entre ambos os parâmetros (severidade da doença e probabilidade de desenvolver ansiedade e depressão). (37)

Outro aspeto a destacar é a diminuição da auto-estima que deriva das lesões cutâneas típicas da DA, que são esteticamente desagradáveis. Foram relatados casos de constrangimento em relação ao próprio físico, alteração da auto-consciência e evicção de locais populosos, em consequência da doença e do modo como tal esta afeta. Uma das principais preocupações reportada por estes doentes estudados foi o “ser visto em público durante uma crise”.(34)

Também foi analisada a relação da DA com a ideação suicida, comprovando, através de um estudo Coreano, que o risco de suicídio/ideação suicida era bastante superior nos adolescentes com DA, em comparação com adolescentes sem DA. (38)

Uma revisão sistemática de 2021 veio reforçar esta premissa, confirmando a associação direta entre a dermatite atópica e o aumento do risco de suicídio. (39)

- Impacto na vida sexual e libido

A Organização Mundial de Saúde define a saúde sexual como “o bem-estar físico, emocional, social e mental em relação com a sexualidade” e que inclui uma “abordagem positiva e respeitosa na sexualidade e nas relações sexuais”. (5)

Existem muitos fatores que influenciam o bem-estar sexual do doente. A aparência física e a baixa auto-estima destacam-se, afetando o desejo sexual e a satisfação do mesmo. Sentimentos de culpa e vergonha são reportados pelos doentes.

Salientam-se também as sensações negativas nas áreas erógenas, devido ao prurido e à dor que a DA provoca. Durante atos de intimidade, como estes doentes têm uma resposta exacerbada da pele ao suor e outros fluidos, sofrem com o desconforto e irritação cutânea.

Dados mais recentes (2019) comprovam que quanto maior a severidade da DA, maior o envolvimento dos genitais pelo prurido e dor e menor o desejo sexual/libido dos doentes. Desta forma, comprova-se que a DA afeta negativamente a qualidade de vida dos doentes também no campo da sexualidade.

A abordagem deste tema com os doentes deve ser feita, nomeadamente informar os doentes de que a DA não é transmissível via contacto físico e encorajar as relações físicas e a comunicação com os parceiros. Alguns conselhos podem ser dados nesse sentido, tais como lavar o suor da pele, assim que possível, com água tépida e preferir lubrificantes sem fragância e álcool.(40)

- Interferências na alimentação

A nutrição e o cuidado com a seleção dos alimentos são dos fatores com maior peso na melhoria da qualidade de vida. Os doentes atópicos têm maior risco de desenvolver alergias alimentares (aproximadamente 37% nos doentes com graus de severidade mais elevados). Os produtos mais comumente excluídos, por serem alergénicos, são o ovo, leite, amendoim, soja, marisco, peixe e o trigo.(2) Sabe-se que o consumo de bebidas energéticas, alimentos processados e a exposição perinatal a metais pesados pode determinar o desenvolvimento da DA.(41)

A alimentação influencia o estado inflamatório do organismo e pode ser relevante na exacerbação da DA. Desta forma, foram analisados alguns compostos e a sua relação com a doença. Pre e probióticos e alguns extratos de plantas (como o Ginseng Koreano Vermelho e semente de morango) demonstraram a sua eficácia na melhoria dos sintomas da DA (prurido, edema, eritema), devido à propriedade de ativação de moduladores inflamatórios (interleucinas e linfócitos). (41)

Estas restrições alimentares requerem, muitas vezes, alterações nas receitas e nos locais onde podem comer, sendo também fonte de gastos económicos e constrangimentos para os pacientes.

- Implicação na seleção da roupa

A seleção do tipo de tecidos, nestes doentes, faz sentido uma vez que estes têm uma disfunção da barreira epidérmica com entrada facilitada de alergénios, disbiose cutânea com possível colonização por *Staphylococcus aureus* e inflamação crónica.(42) O tecido ideal para os doentes com DA deve melhorar a função da barreira cutânea, diminuindo a perda de água transepidérmica e a inflamação, ao mesmo tempo que aumenta a hidratação da pele, para que haja uma melhor penetração dos emolientes e dos fármacos tópicos.

Um estudo fez a análise de qual seria o melhor tecido para esta condição cutânea, chegando-se à conclusão de que o algodão e a seda mostravam melhorar os sintomas e a gravidade da doença. As técnicas mais recentes permitiram evoluir na forma de fabrico e processamento dos tecidos com fibras de diâmetro inferior, maior suavidade e

com propriedades antimicrobianas, destacando-se a lã merino ultrafina. Por outro lado, lãs com fibras de grande diâmetro demonstraram exacerbar a sintomatologia e a gravidade da doença. Dadas as evidências existentes de um relacionamento íntimo entre o tipo de tecido e o microambiente cutâneo, recomendações em relação ao uso de tecidos na roupa devem ser incorporadas no plano terapêutico da DA.

De forma a diminuir a exposição a possíveis alérgenos, a troca de detergentes para lavar a roupa, a maior frequência com que se lava a roupa e os lençóis e a escolha do tipo de tecido são atitudes que podem diminuir as agudizações e que afetam o modo como a pessoa e a família vivem.

Outro aspeto a salientar é o cuidado com os produtos de banho (gel de banho, cremes corporais, perfumes...) que devem ser ajustados à doença e serem o menos irritantes possível para a pele.

- Impacto na atividade física/desporto

Foi demonstrada a associação entre a Dermatite Atópica e a diminuição da atividade física dos doentes, sobretudo de moderada a vigorosa. Dos principais fatores causadores destacaram-se o facto da sudorese durante a atividade física despertar o prurido e o facto de a afetação das mãos e pés pelas lesões eczematosas condicionar a prática desportiva. Indirectamente, o sono não reparador e o cansaço, que pode advir desta doença, promovem o sedentarismo.(43)

As crianças com DA têm limitações nas atividades (ao ar livre, natação), pela exposição aos alérgenos ambientais ou irritantes tópicos que exacerbam o prurido.

Sabendo que a diminuição da atividade física regular aumenta o risco de eventos cardiovasculares, é importante apelar aos doentes que tentem realizar exercício, dentro do que lhes for possível. (43)

- Risco Cardiovascular

Os doentes com DA têm múltiplos fatores de risco cardiovascular, nomeadamente as perturbações do sono, níveis elevados de sedentarismo, elevadas taxas de hábitos tabágicos e alcoolismo e efeitos adversos da terapêutica com corticoides. (11) A

evidência científica confirma que esta patologia tem um componente sistémico além das comorbilidades atópicas. Também outro aspeto a salientar é o sedentarismo/falta de prática desportiva que contribuem igualmente para aumentar o risco cardiovascular. (43)

Um estudo realizado demonstrou que existe uma correlação entre a severidade da doença e os níveis séricos de Proteína C Reativa (PCR), um marcador inflamatório, em doentes com DA de moderada a severa, com décadas de evolução da doença, independentemente da existência de asma. (44)

O estado inflamatório (níveis elevados de PCR) está diretamente relacionado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. Por outro lado, níveis baixos de PCR correspondem a um risco cardiovascular relativo inferior. Estabelece-se, assim, uma relação entre estados inflamatórios e o risco cardiovascular. (45)

- Impacto económico na sociedade e serviços de saúde

Um estudo realizado concluiu que a DA seria a 4ª doença dermatológica com maior impacto económico nos doentes e que 75% dos doentes visita o médico pelo menos uma vez por ano pela DA. O custo anual total para o Estado foi de \$4.2 biliões (nos Estados Unidos da América), sendo que neste estudo nem foram considerados os custos em medicamentos sem prescrição médica e o impacto na produtividade. (29) Um estudo mais recente apontou valores ainda maiores, a rondar os \$5.3 biliões em 2015. (31)

Os custos diretos afetam não só os pacientes com DA como o resto da sociedade, pelo facto de os serviços de saúde participarem determinados procedimentos e tratamentos aos doentes. Assim, é importante sublinhar o impacto em toda a população devido a esta patologia.

Estes valores variam de estudo para estudo e de país para país. Apenas de ressaltar que os gastos são, de facto, consideráveis. Existem países (a Índia é um deles) nos quais o Estado não reembolsa custos relacionados com tratamentos para a DA, sendo um grande encargo para o doente, medida que influencia a adesão ao tratamento.

Estudos sobre a QdV:

Em 2018 foi realizado um estudo português do tipo transversal, QUADEP (“*Quality of Life in Atopic Dermatitis and Eczema in Portugal*”), com vista a estudar a influência desta doença na qualidade de vida dos doentes. Foram selecionados 162 candidatos de nacionalidade portuguesa, de várias idades, e que residiam, à data, em Portugal. A severidade da doença foi estudada com o PO-SCORAD e questionários como o SF-12 foram utilizados. Os resultados do *Skindex score* foi de 39.68 (numa escala de 0 a 100), representando um impacto moderado na qualidade de vida dos doentes.

Várias conclusões foram retiradas deste estudo, tais como diagnósticos com maior tempo de evolução estarem associados a índices mais baixos de qualidade de vida (*Skindex superior*), a idade ser inversamente proporcional à qualidade de vida (isto é, quanto maior a idade do paciente, maior o *Skindex*) e o facto de, durante a noite, e em ambientes com poeiras/partículas em circulação no ar, haver mais facilmente exacerbação da doença.

Outras constatações foram feitas, uma delas foi que aproximadamente entre 46 e 58% dos doentes com DA e eczema se queixava de que a sua doença era desvalorizada pela sociedade e que as crianças e adolescentes portadores sofriam bullying na escola por esse motivo.

Tendo sido o primeiro estudo português a ter em conta em primeiro lugar a opinião dos doentes, muito ficou por investigar e comparar. (46)

O impacto de uma doença pode ser também medido pelos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs – “*Disability-Adjusted Life-Years*”). Esta medida junta os anos vividos com incapacidade e os anos perdidos (morte mais cedo em relação a pessoas sem doença). Num estudo global, a DA ficou em décimo quinto lugar na avaliação de DALYs de todas as doenças não mortais, padronizadas por idade, e incorporou o primeiro lugar no “ranking” das doenças dermatológicas, sendo um aspeto bastante relevante de mencionar. Neste estudo foram analisados 195 países e os 5 com resultados superiores de DALYs foram, por ordem, a Suécia, a Inglaterra, a Islândia, a Finlândia e a Dinamarca. (30)

Discussão e conclusão:

A DA é muito prevalente nos dias de hoje e acarreta um grande prejuízo para o quotidiano dos doentes. O estudo da qualidade de vida permite melhorar a compreensão das doenças e do seu impacto nos portadores, permitindo moldar a sua abordagem consoante o indivíduo e as suas preferências, e deve ter impacto na seleção da terapêutica de forma a otimizar os seus resultados.

Com este estudo, abordei os aspetos mais implicados na qualidade de vida dos doentes, tais como a higiene do sono, as relações interpessoais e o bem-estar psicológico, e demonstrei existirem vários domínios a trabalhar nestes doentes para que os mesmos tenham uma vida melhor. As consequências desta doença são inúmeras e afetam áreas tais como a vida em sociedade, o percurso académico, o sono e os custos económicos. A severidade da doença, medida através de scores, é um dos principais fatores que condiciona o doente, existindo uma relação direta entre severidade e pior qualidade de vida.

Em determinadas situações é lícito usar uma terapêutica mais agressiva num doente que não aparente lesões muito graves, uma vez que a tradução clínica nem sempre corresponde ao impacto sobre o doente. Sendo a nossa preocupação o bem-estar do doente, nestes casos, é justificável esta abordagem.

Uma constatação importante é que a DA ocupa o primeiro lugar das doenças dermatológicas de maior DALYs, refletindo o enorme impacto nos doentes que a possuem.

Existem incongruências entre estudos, valores estatísticos e conclusões diferentes. A razão é o facto de serem estudadas diferentes populações, de diferentes meios e culturas, com hábitos diferentes, que vai alterar toda a uniformidade das investigações, podendo conduzir a diferentes resultados. No entanto, é uniforme que a qualidade de vida dos doentes com DA é muito afetada em diversos campos, podendo haver pequenas variações no que é estatisticamente relevante ou não.

A abordagem destes doentes deve ser multidisciplinar envolvendo profissionais de saúde de diversas áreas (dermatologistas, psiquiatras, psicólogos, nutricionistas) e grupos de apoio. Além da terapêutica médica, é importante ensinar os doentes a lidar com a DA e ensinar a família em como devem ajudar e apoiar, de modo a minimizar todos os problemas supramencionados.

Agradecimentos:

À minha orientadora, Professora Doutora Margarida Gonçalo, agradeço pela ajuda e disponibilidade na orientação da minha tese e por todas as sugestões pertinentes para que fosse possível enriquecer este trabalho. Ao serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra agradeço pelo papel motivador no desenvolvimento do trabalho nesta área.

Um agradecimento especial aos meus pais, pelo apoio e carinho ao longo do meu percurso académico. A toda a minha família e amigos agradeço pelo incentivo e motivação.

Referências:

1. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37.
2. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115-s23.
3. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):63-74.
4. Antunes A, Solé D, Carvalho V, Kiszewski Bau A, Kuschnir F, Mallozi M, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017:131-56.
5. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-13.
6. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):230-47.
7. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, Van Bever H, Tiongco-Recto M, Kim KH, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy.* 2016;6(2):120-8.
8. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10228):962-72.
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850-78.
10. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):857-70.
11. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144-51.
12. Seegräber M, Worm M, Werfel T, Svensson A, Novak N, Simon D, et al. Recurrent eczema herpeticum - a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1074-9.
13. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1331-42.
14. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00161.
15. Health OW. WHOQOL: Measuring Quality of Life: WHO; 1994 [Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol>].
16. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-82.
17. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):139-46.

18. Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):163-9.
19. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(13):1201-9.
20. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):113-22.
21. Alomayri W, Alanazi N, Faraj F. Correlation Between Atopic Dermatitis and Sleep Quality Among Adults in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12(12):e12051.
22. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):e190025.
23. Patel D, Levoska M, Shwayder T. Managing sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(4):428-33.
24. Meltzer LJ, Flewelling KD, Jump S, Gyorkos E, White M, Hauk PJ. Impact of atopic dermatitis treatment on child and parent sleep, daytime functioning, and quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):385-92.
25. Yew YW, Kuan AHY, Ge L, Yap CW, Heng BH. Psychosocial impact of skin diseases: A population-based study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244765.
26. Stingeni L, Belloni Fortina A, Baiardini I, Hansel K, Moretti D, Cipriani F. Atopic Dermatitis and Patient Perspectives: Insights of Bullying at School and Career Discrimination at Work. *J Asthma Allergy*. 2021;14:919-28.
27. Zink AGS, Arents B, Fink-Wagner A, Seitz IA, Mensing U, Wettemann N, et al. Out-of-pocket Costs for Individuals with Atopic Eczema: A Cross-sectional Study in Nine European Countries. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(3):263-7.
28. Launois R, Ezzedine K, Cabout E, Reguai Z, Merrhand S, Heas S, et al. Importance of out-of-pocket costs for adult patients with atopic dermatitis in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1921-7.
29. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26-30.
30. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):304-9.
31. Chung J, Simpson EL. The socioeconomics of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):360-6.
32. Marciniak J, Reich A, Szepietowski JC. Quality of Life of Parents of Children with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):711-4.
33. Ezzedine K, Shourick J, Merhand S, Sampogna F, Taïeb C. Impact of Atopic Dermatitis in Adolescents and their Parents: A French Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(17):adv00294.
34. Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(6):406-10.
35. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):448-56.e30.
36. Tsai TF, Rajagopalan M, Chu CY, Encarnacion L, Gerber RA, Santos-Estrella P, et al. Burden of atopic dermatitis in Asia. *J Dermatol*. 2019;46(10):825-34.
37. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):554-65.
38. Na CH, Chung J, Simpson EL. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families. *Children (Basel)*. 2019;6(12).

39. Maurizio Pompili LB, Flavia Gualtieri , Giada Trovini , Severino Persechino. Suicidal risks with psoriasis and atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis. Suicidal risks with psoriasis and atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis. 2021 February.
40. Ludwig CM, Fernandez JM, Hsiao JL, Shi VY. The Interplay of Atopic Dermatitis and Sexual Health. *Dermatitis*. 2020;31(5):303-8.
41. Rotaru M, Iancu GM, Matran IM. Importance of food in the control of inflammation in atopic dermatitis. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):206.
42. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, Sivamani RK, Shi VY. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):570-81.
43. Silverberg JI, Song J, Pinto D, Yu SH, Gilbert AL, Dunlop DD, et al. Atopic Dermatitis Is Associated with Less Physical Activity in US Adults. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1714-6.
44. Silverberg JI. Associations between atopic dermatitis and other disorders. *F1000Res*. 2018;7:303.
45. Vekaria AS, Brunner PM, Aleisa AI, Bonomo L, Lebwohl MG, Israel A, et al. Moderate-to-severe atopic dermatitis patients show increases in serum C-reactive protein levels, correlating with skin disease activity. *F1000Res*. 2017;6:1712.
46. Carvalho D, Aguiar P, Mendes-Bastos P, Palma-Carlos A, Freitas J, Ferrinho P. Quality of Life and Characterization of Patients With Atopic Dermatitis in Portugal: The QUADep Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(6):430-8.