



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA ISABEL LOPES DELGADO

***DERMATITE ATÓPICA NA CRIANÇA - IMPACTO NA QUALIDADE  
DE VIDA E COMPORTAMENTO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSORA DOUTORA ANA TODO-BOM  
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO/2017

# **DERMATITE ATÓPICA NA CRIANÇA – IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E COMPORTAMENTO**

**Artigo de Revisão**

**Área Científica de Fisiopatologia**

Ana Isabel Lopes Delgado

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Correio eletrónico: ana\_delgado\_\_@hotmail.com

## ÍNDICE

<b>2. RESUMO</b> .....	<b>5</b>
<b>3. ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>4. LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>11</b>
<b>5. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>6. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>15</b>
<b>7. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
<b>8. FISIOPATOLOGIA</b> .....	<b>18</b>
8.1. Disfunção da barreira epidérmica.....	18
8.2. “Hipótese Higiênica” .....	21
8.3. Microbioma Humano e Superinfecções .....	22
<b>9. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b> .....	<b>25</b>
<b>10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b> .....	<b>27</b>
10.1. Critérios de diagnóstico .....	28
10.2. Escalas de severidade da doença .....	30
<b>11. TRATAMENTO</b> .....	<b>32</b>
11.1. Intervenções não farmacológicas.....	32
11.2. Intervenções farmacológicas – agentes tópicos.....	34
11.3. Intervenções farmacológicas – agentes sistémicos.....	35
<b>12. ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA</b> .....	<b>39</b>
12.1. Definição de qualidade de vida .....	39
12.2. Alterações comportamentais, emocionais e impacto na QdV da criança.....	41
12.3. Papel dos distúrbios do sono na QdV .....	44
12.4. Impacto na QdV parental.....	46
12.5. Educação, autoeficácia parental e resiliência como agentes modificadores do impacto da DA .....	48
<b>13. INQUÉRITOS DE QUALIDADE DE VIDA</b> .....	<b>53</b>
13.1. Inquéritos genéricos - <i>36-item Short-Form Health Survey</i> .....	55
13.2. Inquéritos específicos da Dermatologia – CDLQI e DLQI.....	56
13.3. Inquéritos específicos da DA – DFI, IDQoL-AD, PIQoL-AD, CADIS.....	57
13.4. Relação entre questionários de QdV na DA e escalas de severidade da DA .....	60
13.5. Perspetivas futuras .....	62
<b>14. CONCLUSÃO</b> .....	<b>65</b>
<b>15. AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>71</b>
<b>16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>72</b>

## 2. RESUMO

A Dermatite Atópica (DA) é a doença crónica mais comum nas crianças, verificando-se uma tendência crescente na sua prevalência. Trata-se de uma doença de epidemiologia e fisiopatologia complexas, com origem provável na disfunção da barreira epidérmica, através da interação complexa entre fatores genéticos, como as mutações com perda de função do gene da pró-filagrina (FLG), o microbioma humano e fatores ambientais. Também o diagnóstico e tratamento são complexos, não existindo ainda cura para esta doença.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Qualidade de Vida (QdV) corresponde às perceções dos indivíduos em relação à sua posição na vida, tendo em conta o contexto cultural, o sistema de valores em que eles vivem e a relação com os seus objetivos, expectativas, padrões e interesses. A QdV Relacionada com a Saúde (QdVRS) é entendida como a capacidade de realizar as atividades diárias, de acordo com a idade e o papel social do doente. No fundo, foca-se apenas nos aspetos da vida que são da competência dos profissionais de saúde. A literatura acerca da QdV, particularmente QdVRS, tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, demonstrando uma maior consciencialização por parte dos investigadores e profissionais de saúde em relação à sua importância.

Com este artigo de revisão pretendeu-se compreender o impacto que a DA em idade pediátrica assume na QdV das crianças e dos seus pais, nomeadamente em termos emocionais e comportamentais.

Foi realizada pesquisa bibliográfica recorrendo às bases de dados *PubMed/Medline* e *Cochrane*, com filtros para artigos de língua inglesa, publicados a partir do ano de 2005, inclusive. Foram consultadas referências bibliográficas dos artigos resultantes da pesquisa, quando considerado relevante.

Concluiu-se que o prejuízo que a DA pediátrica causa na QdV tem sido superior ou igual ao causado por doenças pediátricas comuns, como a Asma e a Diabetes *Mellitus*. Crianças com

DA, de idades inferiores, apresentam aumento do choro, irritabilidade, aumento da sensibilidade, dependência excessiva, hiperatividade, inquietação e têm grande necessidade de chamar a atenção. Em idades superiores, nomeadamente na adolescência, o impacto faz-se sentir mais nos domínios da vida social e escolar. Nestas idades, a aparência física assume um papel central na construção da autoidentidade, autoestima e personalidade e, em consequência das suas lesões cutâneas, podem sofrer de rejeição, gozo e *bullying*, por parte dos pares. Os distúrbios do sono estão presentes em 60% das crianças com DA, associam-se maioritariamente com o prurido e têm consequências deletérias no quotidiano das crianças. Problemas de saúde mental, como Défice de Atenção e Hiperatividade (DAH) e Doenças do Espetro do Autismo (DEA), demonstraram estar positivamente associados com a DA pediátrica.

O cuidado diário de crianças com DA é um desafio constante para os pais, consumindo muito do seu tempo e da sua energia. São várias as ansiedades em relação ao funcionamento emocional e comportamental dos filhos e à forma como estes gerem a doença. Assim, concluiu-se que uma correta educação das crianças e dos pais pode capacitá-los de estratégias que permitam lidar de uma melhor forma com a DA no quotidiano, através da abordagem do plano terapêutico implementado e da componente emocional.

Os inquéritos de QdV, foram também abordados neste artigo, bem como a sua relação com escalas de severidade da DA, como o *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD).

No futuro, há questões que têm de ser aperfeiçoadas, para uma percepção mais cuidada do impacto da DA pediátrica na QdV da criança e da família. Até ao momento, nenhum questionário mostrou ser o ideal para todas as situações clínicas, sendo necessário utilizar vários questionários em simultâneo. Apesar da urgência em desenvolver novos instrumentos, que respondam às necessidades reais da prática clínica, estes apenas devem ser utilizados quando forem comprovadas as suas validade e confiabilidade.

**Palavras-chave:** Dermatite Atópica; Criança; Qualidade de Vida; Comportamento.

### **3. ABSTRACT**

Atopic Dermatitis (AD) is the most common chronic disease amongst children, and a growing tendency in its prevalence has been verified. It is a disease with a complex epidemiology and pathophysiology, having, most probably, its origin in the epidermic barrier dysfunction, through the complex interaction between genetic factors, such as mutations which bare the loss of the profilaggrin gene (FLG), the human microbiome, and environmental factors. Both the diagnostic and treatment are also complex, and, to this day, there is no known cure for the disease.

According to the World Health Organization (WHO), Quality of Life (QoL) corresponds to how individuals perceive their position in life, bearing in mind their cultural context, the value system of where they live, and their relation with their objectives, expectations, standards, and interests. Health-Related Quality of Life (HRQoL) is understood as the ability to perform daily activities according to the patient's age and social role. At the end, the main focus is only on life aspects which concern and are of the responsibility of health professionals. The literature on QoL, more specifically on HRQoL, has increased substantially over the last decades, which demonstrates a greater awareness from the researchers and health professionals relatively to its importance.

In this review article, there is the intention to understand the impact that AD has in the QoL, during pediatric age, of children and their parents, namely regarding emotional and behavioral aspects.

A bibliographic research was conducted, resorting to the PubMed/Medline and Cochrane databases, having applied an English language filter and having filtered articles published since and including the year 2005.

The bibliographic references from the articles found through the research were consulted, whenever such was deemed relevant.

The conclusion reached was that pediatric AD's negative impact in the QoL has been equal or greater than the one caused by common pediatric diseases, such as Asthma and Diabetes Mellitus. Children who suffer from AD, at younger ages, cry more, show signs of irritability, increased sensibility, excessive dependency, hyperactivity, restlessness and have a great need to draw out attention. At older ages, namely during adolescence, the impact is greater on social life and academic life. At this age, physical appearance plays a great role in the construction of self-identity, of self-esteem and personality and, as a result of their skin lesions, children may be rejected, made fun of and bullied by their peers. Sleep disorder can be found in 60% of the children with AD, and is related mainly with pruritus and has detrimental consequences in the daily lives of the children.

Mental health issues such as Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autistic Spectrum Disorders (ASD) have shown to be associated with pediatric AD.

The daily care of children who suffer from AD is a constant challenge for their parents, consuming much of their time and energy. Many are the concerns relatively to the emotional and behavioral performance of their children and the way they cope with the disease; therefore, one concludes that the correct education of the children and parents may enable them with strategies which can allow them to deal, day after day, with AD in a better way, through the approach of the implemented therapeutic plan and through an emotional approach.

The QoL surveys were also covered in this article, as well as their relation with the degrees of severity of DA, such as SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD).

In the future, there are questions that need to be perfected for a better understanding of the impact of pediatric AD in the QoL of the child and family. To this date, none of the surveys has proven to be entirely adequate for all clinical situations, making it necessary to use several surveys simultaneously. Despite the urgency in developing new tools which can provide a



good enough answer to the true needs of clinical practice, said tools should only be used once their validity and their reliability have been proved.

**Keywords:** Atopic Dermatitis; Child; Quality of Life; Behaviour.

#### 4. LISTA DE ABREVIATURAS

AMPs - Peptídeos antimicrobianos  
CADIS - *Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale*  
CDLQI - *Children's Dermatology Life Quality Index*  
DA - Dermatite Atópica  
DAH - Déficit de Atenção e Hiperatividade  
DEA - Doenças do Espectro do Autismo  
DFI - *Dermatitis Family Impact*  
DLQI - *Dermatology Life Quality Index*  
DS - Dermatite Seborreica  
DCs - Células dendríticas  
EASI - *Eczema Area and Severity Index*  
FLG - Gene da pró-filagrina  
GADIS - *German Atopic Dermatitis Intervention Study*  
IDECs - Células epidérmicas dendríticas inflamatórias  
IDQoL - *Infant's Dermatitis Life Quality Index*  
IFN- $\alpha$  - Interferão- $\alpha$   
IgE - Imunoglobulina E  
ISAAC - *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*  
LCs - Células de Langerhans  
NMF - Fator emoliente natural  
NSCH - *National Survey of Children's Health*  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
*P. acnes* - *Propionibacterium acnes*  
PAMPS - Padrões moleculares associados a patógenos  
PIQoL-AD - *Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis*  
PO-SCORAD - *Patient-Oriented SCORAD*  
PPRs - Recetores de reconhecimento de padrões  
QdV - Qualidade de Vida  
QdVRS - QdV Relacionada com a Saúde  
SAS - Escalas de autoavaliação  
*S. aureus* - *Staphylococcus aureus*  
*S. epidermidis* - *Staphylococcus epidermidis*

SF-36 - *36-item Short-Form Health Survey*

SCORAD - *SCORing Atopic Dermatitis*

TIS - *Three-Item Severity*

TPMT - *Tiopurina metiltransferase*

WAPs - *Written action plans*

WBEPs - *Web-based education programs*

## 5. INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica (DA) é a doença crónica mais comum nas crianças. Nas últimas décadas tem-se observado uma tendência de aumento na sua prevalência, afetando 10-20% das crianças.<sup>1-4</sup> A DA resulta da disfunção da barreira epidérmica, através da interação complexa entre fatores genéticos, microbioma humano e fatores ambientais. As mutações com perda de função do gene da pró-filagrina (FLG), precursor da filagrina, proteína epidérmica, têm-se mostrado cada vez mais relevantes neste processo.<sup>1,2,5</sup>

A DA é uma dermatite crónica, recidivante e prurítica, cujo diagnóstico é clínico e facilitado por critérios formais, como os de *Hanifin e Rajka* e *The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis*.<sup>2-4</sup> Existem *scores* que permitem a classificação da severidade da doença, contribuindo para a elaboração de um plano terapêutico adequado, como é o caso do *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD).<sup>3</sup>

A Medicina atual não permite a cura da DA. A terapêutica pretende diminuir a severidade da doença e a frequência das exacerbações.<sup>6</sup> Os hidratantes tópicos são a base do cuidado diário da pele destas crianças<sup>4,7</sup>, podendo ser necessários corticosteróides, inibidores da calcineurina tópicos<sup>5</sup> ou imunossuppressores sistémicos<sup>8</sup>, em casos mais severos. A educação assume também um papel essencial, tornando a criança e a família conhecedores da história natural da DA e capazes de prevenir e controlar exacerbações.<sup>9</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Qualidade de Vida (QdV) corresponde às perceções dos indivíduos em relação à sua posição na vida, tendo em conta o contexto cultural, o sistema de valores em que eles vivem e a relação com os seus objetivos, expetativas, padrões e interesses.<sup>10</sup>

Devido à importância da pele no desenvolvimento da imagem corporal e na constituição do ego, anormalidades cutâneas podem originar graves repercussões na QdV dos doentes. Assim, o interesse científico nas questões relacionadas com o impacto das doenças dermatológicas

nos aspetos psicológicos, sociais e económicos da vida dos indivíduos tem vindo a aumentar.<sup>11</sup>

Sendo a DA a doença crónica mais comum na idade pediátrica, o conhecimento mais aprofundado do seu impacto na QdV das crianças doentes e das famílias/cuidadores e dos instrumentos disponíveis para avaliar esse impacto assumem grande relevância clínica. Assim, o objetivo deste artigo de revisão é realizar uma abordagem sistematizada e atualizada da DA em idade pediátrica, enfatizando o impacto da DA na QdV das crianças e das suas famílias, nomeadamente em aspetos emocionais, comportamentais e de sono. Os pais sentem os filhos mais medrosos, piegas, frustrados e com maior necessidade de colo. Apresentam ainda uma dependência excessiva, hiperatividade, inquietação e coçam-se mais frequentemente para chamarem a atenção.<sup>12,13</sup> Os distúrbios de sono afetam cerca de 60% de crianças com DA e relacionam-se essencialmente com o prurido.<sup>14,15</sup> Dificuldade em adormecer e manter o sono, com vários despertares noturnos e diminuição da eficiência do sono são comuns nestas crianças e têm repercussões no seu quotidiano.<sup>6,12-15</sup>

O impacto da DA também se faz sentir nos pais. O cuidado diário das crianças consome muito tempo e energia, sendo considerada uma das áreas mais problemáticas.<sup>6,14</sup>

Para a avaliação da QdV nas crianças com DA pediátrica têm sido desenvolvidos vários inquéritos, nomeadamente o *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), instrumento mais usado na DA pediátrica. A associação entre inquéritos de avaliação do impacto na QdV e *scores* de severidade da DA, como o SCORAD, também é alvo de análise neste artigo. Os resultados são contraditórios, havendo estudos<sup>16</sup> que concluem haver correlações positivas, e outros<sup>17</sup> que assumem que QdV e severidade são dois domínios distintos da avaliação da doença, devendo ser analisados individualmente.

## **6. MATERIAIS E MÉTODOS**

A pesquisa bibliográfica foi realizada usando as bases de dados *PubMed/Medline* e *Cochrane*, com filtros para artigos de língua inglesa, publicados a partir do ano de 2005, inclusive. Os termos meSH utilizados na pesquisa foram “*child*”, “*dermatitis, atopic*”, “*quality of life*”, “*behaviour*”. Foram consultadas referências bibliográficas dos artigos resultantes da pesquisa, quando considerado relevante.

## 7. EPIDEMIOLOGIA

Ao longo das últimas décadas tem-se observado uma tendência de aumento na prevalência da DA, afetando 10-20% das crianças.<sup>1,2,18</sup> Habitualmente, a DA tem início na infância: 45% dos casos iniciam-se nos primeiros 6 meses de vida. 70% das crianças são afetadas antes dos 5 anos de idade.<sup>18,19</sup>

A desigualdade de distribuição da doença ao longo do globo é comprovada por vários estudos.<sup>1</sup> O grupo internacional de colaboração ao nível da pesquisa epidemiológica, *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, realizou um mapa global da DA, permitindo a comparação de estimativas de prevalência entre os vários países. O estudo ISAAC fase 3, em conjunto com outros de menor dimensão, sugere que existe uma maior prevalência da DA em países mais desenvolvidos e com maior poder económico.<sup>20</sup>

Ao longo das últimas décadas têm sido estudados vários fatores determinantes da DA na infância. Em 2010, o *National Survey of Children's Health (NSCH)*, revelou disparidades na expressão da DA em termos raciais. A raça negra foi significativamente associada a uma maior prevalência de DA.<sup>21</sup> As razões para esta disparidade não estão estabelecidas, no entanto, há autores que consideram existir uma maior perda hídrica transepidermica, níveis de imunoglobulina no soro mais elevados e grânulos maiores nos mastócitos de indivíduos Afro-Americanos.<sup>21,22</sup> Outros estudos apontam como possível causa a diferença de susceptibilidades genéticas entre as diversas raças, nomeadamente ao nível da filagrina.<sup>23,24</sup>

Em relação às diferenças de género, o estudo ISAAC fase 3 demonstrou haver maior prevalência da doença nas raparigas do que nos rapazes, no entanto, são muitos os estudos que não encontraram qualquer associação entre DA e género.<sup>20,21</sup>

Um dos determinantes com maior impacto na prevalência da DA é o status económico, não só do próprio país, como da família a que a criança pertence. O estudo supra-mencionado, do

NSCH, encontrou uma maior prevalência em famílias com mais rendimentos, maior nível educacional e com menor número de elementos.<sup>21,25</sup>

O conhecimento mais aprofundado da epidemiologia da DA permite a identificação de fatores de risco modificáveis e, conseqüentemente, a prevenção da doença no futuro, com melhoria na saúde dos indivíduos.<sup>1</sup>



## **8. FISIOPATOLOGIA**

Atualmente permanece sob investigação a causa exata da DA, sendo muitos os esforços no sentido da sua descoberta. A DA surge, assim, da interação complexa entre fatores genéticos, com influência na função barreira da pele, microbioma humano, capaz de alterar a imunidade da pele, e fatores ambientais. A filagrina é aparentemente modulada pelo ambiente, amplificando possivelmente o risco de DA. Estudos futuros tornam-se imperativos para um melhor entendimento destas interações e qual o seu efeito nas variações da prevalência de DA ao longo do globo.<sup>1,2</sup>

### **8.1. Disfunção da barreira epidérmica**

A teoria explicativa da fisiopatologia da DA mais aceite nos tempos atuais assenta na disfunção da barreira epidérmica. Uma pele saudável funciona como uma barreira protetora, tanto em relação a influências externas como à perda hídrica transepidérmica.<sup>1,2</sup> Uma percentagem significativa de doentes com DA tem defeitos intrínsecos na barreira epidérmica, associados a uma ampla variedade de mutações genéticas.<sup>5</sup> Uma revisão de 2010<sup>26</sup> demonstrou a associação de 46 genes com a DA, no entanto, é o FLG que manifesta uma associação mais forte com a doença. Os genes que se encontram no locus do complexo de diferenciação epidérmica no cromossoma 1q21, são o alvo principal das investigações e estão, de facto, associados a risco acrescido de DA.<sup>26</sup>

A comunidade científica tem-se focado cada vez mais na disfunção da barreira na DA, através da identificação de mutações com perda de função do FLG em doentes com DA, presentes em aproximadamente 10% dos indivíduos com ascendência Europeia.<sup>1,2,5</sup> As duas mutações mais prevalentes são R501X e 2282del4 e causam ausência completa de filagrina processada na epiderme.<sup>1,27</sup>

O FLG codifica uma importante proteína, a filagrina, expressa abundantemente nas camadas mais externas da epiderme, assumindo um papel preponderante na manutenção de uma

barreira eficaz, devido à agregação dos filamentos de queratina em feixes compactados e à produção de outras proteínas e lípidos insolúveis, como as ceramidas.<sup>5,9,27</sup> Doentes com mutações com perda de função do FLG apresentam uma pele mais seca, devido à diminuição dos níveis do fator emoliente natural (NMF), resultante da degradação dos peptídeos de filagrina, e ao aumento da permeabilidade epidérmica.<sup>3,5,27</sup> A função do NMF prende-se com a retenção hídrica e hidratação da pele. A haploinsuficiência de FLG promove a expressão de citocinas pró-inflamatórias e inibe o crescimento de *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*).<sup>4</sup>

Estas mutações estão associadas positivamente à DA de início precoce (antes dos 2 anos de idade), mais severa e persistente na idade adulta, contribuindo para um pior prognóstico da doença.<sup>2,4,27</sup> Foi também demonstrado um risco aumentado de Eczema *Herpeticum* em indivíduos com estas mutações.<sup>1,28</sup>

Os defeitos no FLG estão associados não só a um risco três vezes superior de DA, como também de Rinite Alérgica, Asma em doentes com DA e, essencialmente, sensibilização alimentar e desenvolvimento e persistência de alergia alimentar.<sup>1,9,27</sup> Assim, a filagrina é importante na “marcha atópica”, desempenhando um papel fundamental na sensibilização epicutânea.<sup>1,4</sup> O conceito de “marcha atópica” refere-se à progressão de manifestações atópicas, desde a DA e alergia alimentar, nos primeiros cinco anos de vida, até à Asma e Rinite Alérgica.<sup>4,29</sup> A “marcha atópica” indica uma predisposição genética para a produção exagerada de Imunoglobulina E (IgE) específica para vários alérgenos, especialmente os inalados.<sup>30</sup> Alterações na função barreira da pele aumentam a penetração transepidérmica de alérgenos e a sensibilização daí resultante, predispondo o indivíduo para doenças respiratórias atópicas.<sup>1,30</sup>

Anos antes da descoberta da forte componente genética associada à DA, a fisiopatologia desta doença encontrava-se quase exclusivamente associada a fatores imunológicos, nomeadamente o balanço Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> e a sensibilização mediada por IgE.<sup>2,31</sup>

Os primeiros intervenientes na desregulação imunológica são os queratinócitos que, para além de serem a fonte primária de proteínas e lípidos constituintes da barreira física da pele, ainda têm a capacidade de gerar uma variedade de respostas imunes básicas, que funcionam como primeira linha de defesa e reparação da função barreira da pele. Os queratinócitos produzem peptídeos antimicrobianos (AMPs), essencialmente  $\beta$ -defensinas e catelicidinas. Estes AMPs são importantes na destruição de microrganismos patogénicos e alertam o sistema hematopoiético acerca da necessidade de tratar as infeções. Assim, quando ocorrem desregulação imunológica e defeitos na função barreira são os queratinócitos que atuam em primeira linha, com amplificação destas alterações pela intrusão de alérgenos e agentes infecciosos. Estes agentes são processados e apresentados pelas células dendríticas (DCs), levando a uma polarização Th<sub>2</sub>.<sup>32</sup>

A inflamação iniciada através de mecanismos de imunidade inata propaga-se pelos intervenientes da imunidade adaptativa, com grande interação entre ambos. Na DA, as DCs plasmocíticas, produtoras de interferão- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), crucial para o combate a infeções virais, encontram-se ausentes. Pelo contrário, as DCs mielóides, células de Langerhans (LCs) e células epidérmicas dendríticas inflamatórias (IDECs), predominam. Numa pele atópica, as LCs encontram-se nas camadas mais superiores da epiderme e penetram nas *tight junctions*, de forma a captar os antígenos exteriores. Tanto LCs como IDECs expressam abundantemente Fc $\epsilon$ R1, recetor de alta afinidade para a IgE. A ligação da IgE às LCs leva à produção de IL-16, que atrai células T CD4<sup>+</sup> e ajuda à polarização Th<sub>2</sub>. A resposta Th<sub>2</sub> contribui para a inflamação e severidade da DA.<sup>32</sup>

Na realidade, fatores imunológicos e defeitos da função barreira da pele relacionam-se, na medida em que uma inflamação Th<sub>2</sub> exuberante pode, por si só, causar alterações na integridade da barreira epidérmica. Por exemplo, FLG pode ser diretamente modulado por citocinas Th<sub>2</sub>, IL-13 e IL-4.<sup>29</sup> Outro exemplo da interação entre fatores imunológicos e

defeitos da função barreira prende-se com as mutações com perda de função FLG, que levam a diminuição dos produtos de degradação da filagrina, como o ácido urocânico e o ácido carboxílico pirrolidona, componentes do NMF, com consequente ativação da calicreína. Esta ativação produz uma resposta Th<sub>2</sub>, sem sensibilização alérgica, interagindo com o sistema imunitário, no sentido da promoção de uma resposta inflamatória.<sup>32,33</sup>

## 8.2. “Hipótese Higiénica”

A “Hipótese Higiénica”, teoria popular que remonta a 1980, explica o facto de a DA afetar tendencialmente indivíduos de países desenvolvidos e com elevado *status* socioeconómico, como referido anteriormente nesta tese. Esta teoria sugere que algumas exposições ambientais podem ser malélicas para o desenvolvimento da DA, enquanto que outras podem ser protetoras, como é o caso da exposição precoce a certas infeções e/ou exposições microbianas. Nestas situações, o sistema imune do indivíduo afasta-se de um estado pró-alérgico ou inflamatório, com resposta Th<sub>2</sub>, característica dos estados de atopia, diminuindo o risco de DA e de outras doenças alérgicas.<sup>1,2</sup> Assim, os agentes infecciosos direcionam a resposta imune no sentido de uma resposta Th<sub>1</sub>.<sup>2</sup>

Vários estudos corroboram a “Hipótese Higiénica”, demonstrando que uma mudança no sistema imune após exposição microbiana protege o organismo contra doenças alérgicas subsequentes.<sup>1</sup> Falta ainda compreender quais as infeções que conferem proteção efetiva contra a DA; se existem bactérias não patogénicas capazes de conferir tal proteção, e o modo complexo como Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub> interagem.<sup>1,2</sup>

A “Hipótese Higiénica” alerta-nos para a necessidade de incluir os fatores ambientais na patogénese da DA. Esses fatores não se limitam a infeções e exposições microbianas, estendendo-se também às condições climáticas e do ambiente interior. Investigadores descobriram uma prevalência mais baixa de DA em áreas de maior humidade, temperaturas

médias mais altas, menor utilização de aquecimento interior, índice de radiação ultra-violeta mais elevado e níveis de precipitação inferiores.<sup>1</sup>

### **8.3. Microbioma Humano e Superinfecções**

É do maior interesse compreender a fisiopatologia das superinfecções, bem como explorar o microbioma humano e o seu papel na manutenção de uma função imunológica da pele normal, na medida em que as superinfecções constituem um componente bastante comum no contexto clínico da DA. Desta forma, pode-se alcançar um melhor conhecimento fisiopatológico da própria doença, bem como o desenvolvimento futuro de novas terapêuticas.<sup>34</sup>

A pele é um ecossistema composto por diversos habitats. Os microrganismos que habitam as camadas superficiais da pele constituem o chamado microbioma, composto por bactérias, vírus e fungos.<sup>34,35</sup> Cada centímetro quadrado da pele humana contém aproximadamente 1 milhão de bactérias. Em 2008, o *National Institute of Health* realizou o *Human Microbiome Project*, com o intuito de conseguir uma correta caracterização do microbioma humano e análise do seu papel nos estados de saúde e doença.<sup>36,37</sup> Assim, o microbioma humano normal consiste em quatro grupos principais: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, sendo que cada grupo coloniza nichos anatómicos distintos.<sup>34-38</sup> Apesar do microbioma ser modulado pelo pH e hidratação da pele, e de ocorrerem variações dependendo do local da pele, dieta, idade e género, métodos culturais indicaram que os organismos mais frequentes são: *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) e *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) e *Corynebacterium*.<sup>32,37</sup> O microbioma humano, em doentes com DA, é ainda influenciado pela progressão da doença, correlacionando-se com a sua severidade.<sup>39</sup>

Foram encontradas diferenças entre o microbioma de adultos e de crianças, comprovando que características do portador, como o desenvolvimento físico, também influenciam o microbioma.<sup>36,39</sup> Um estudo<sup>39</sup> concluiu que o microbioma presente na pele saudável das

crianças apresentava uma diversidade significativamente superior ao microbioma dos adultos. Observaram uma maior prevalência de *S. aureus* nas áreas da pele com lesão relativamente às áreas sem lesão. Nos adolescentes, os comensais *Streptococcus* e *Propionibacterium* foram observados em menor abundância em áreas não lesionais em comparação com áreas de pele saudável. Os géneros mais comuns nas crianças mais jovens foram: *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Gemella*, *Rothia* e *Haemophilus*. Nos adultos foram: *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fingoldia* e *Anaerococcus*. Nos adolescentes, em fase de transição no desenvolvimento físico, o microbioma também se encontra em transição, no entanto, apresentam mais semelhanças com os adultos do que com as crianças.<sup>39</sup>

A composição do microbioma é influenciada pela imunidade inata e adaptativa. A imunidade inata da pele é responsável pelo momento e pela forma como o sistema imune responde a microrganismos comensais e patogénicos. A epiderme, em contato direto com o ambiente, expressa inúmeros recetores de reconhecimento de padrões (PPRs), que se ligam aos padrões moleculares associados a patogénios (PAMPs) das bactérias. De seguida, a imunidade adaptativa, especialmente os linfócitos intra-epiteliais, está envolvida na manutenção da integridade das superfícies epiteliais, favorecendo a tolerância perante microrganismos comensais e adequando a resposta imune a patogénios e aos seus produtos.<sup>36</sup>

A manutenção do microbioma está também associada ao *S. epidermidis*, bactéria Gram-positiva, que corresponde a 90% da flora aeróbia residente. Muitas das estirpes de *S. epidermidis* produzem lantibióticos, também conhecidos como bacteriocinas. Estas proteínas inibem o crescimento de espécies patogénicas, como *S. aureus*, conferindo proteção ao hospedeiro, enquanto este lhe oferece as condições necessárias ao seu crescimento.<sup>35</sup> O ácido lipoteicóico, um componente da parede celular de *S. epidermidis*, liga-se ao TLR-2, um tipo de PPR, estimulando a produção de AMPs que aumentam a expressão de *tight junctions* para

melhorar a função barreira da pele. Ocorre ainda o recrutamento de mastócitos que, entre outras funções, libertam IL-31, promovendo uma resposta inflamatória  $T_H2$ .<sup>32,35</sup> *S. epidermidis* e outros comensais, como o *P. acnes*, aumentam ainda o pH da pele, suprimindo a adesão aos queratinócitos humanos e crescimento de *S. aureus*.<sup>39</sup>

Os fatores de risco para infecções bacterianas severas ou invasivas ainda não são totalmente compreendidos, mas sabe-se que resultam da interação complexa entre a virulência bacteriana e a resposta imune do hospedeiro. O melhor conhecimento destes mecanismos pode levar a opções terapêuticas mais efetivas, suprimindo a resposta  $T_H2$  ou estimulando a imunidade anteriormente suprimida pela inflamação  $T_H2$ .<sup>33</sup>

O estado inflamatório característico da DA leva a alterações da função barreira, do pH e à supressão da imunidade inata.<sup>35</sup> A excessiva produção de fibronectina e fibrinogénio, típica da DA, bem como a diminuição da diversidade do microbioma promovem a ligação e colonização do *S. aureus*. *S. epidermidis*, bactéria comensal, previne a colonização de *S. aureus*, e encontra-se em número reduzido na DA. A pele fica mais suscetível à colonização por *S. aureus*, a infecção mais comum na DA. 90% dos doentes com DA são colonizados por *S. aureus*, ao contrário dos indivíduos saudáveis em que apenas 10% são colonizados.<sup>32</sup>

O aumento da infecção por *S. aureus* deve-se também ao aumento da virulência desta espécie na DA, através da produção de superantígenos.<sup>32,33</sup> Os superantígenos ligam-se ao complexo major de histocompatibilidade classe II e a células T *naive* ativadas, promovendo a inflamação sistémica e local, através de  $TNF-\alpha$  e  $IL-1\beta$ . Podem também induzir a produção de IgE específica dos superantígenos, resultando na ativação basofílica e na libertação de histamina.<sup>32</sup>

Verificou-se ainda que reduções na diversidade do microbioma precedem períodos de agravamento da severidade da DA, como acontece nas exacerbações não tratadas.<sup>35</sup>

## 9. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DA caracteriza-se por ser uma dermatite crónica, recidivante e prurítica.<sup>4</sup> A evolução crónica e recidivante é comum entre os doentes com DA moderada ou severa, enquanto que nos casos de menor severidade pode ocorrer remissão da doença.<sup>6</sup> As lesões agudas caracterizam-se por pápulas pruríticas com eritema, escoriações e exsudatos serosos, enquanto que as lesões crónicas consistem em áreas de liquenificação e nódulos fibróticos, por vezes acompanhados por lesões agudas.<sup>2,4</sup> A pele que rodeia as lesões de DA é geralmente seca e escamosa, podendo mesmo existir ictiose das extremidades distais, especialmente em crianças mais velhas.<sup>2</sup>

A DA apresenta habitualmente uma distribuição dependente da idade, muito característica **(Tabela 1)**.<sup>4,30,40</sup> O prurido é universal e, quando bastante intenso, leva as crianças a friccionarem a pele na cama ou carpetes, numa tentativa de alívio. Pode estar associado a infeções cutâneas, sendo as escoriações e erosões, indicativas de possível colonização bacteriana.<sup>4,41</sup> Na verdade, as superinfeções são muito comuns, especialmente em crianças com DA mais severa, sendo facilitadas por erosões periauriculares e fissuras à volta de placas eczematosas, na infeção estafilocócica. Os sinais clínicos desta superinfeção incluem crostas cor de mel, pústulas e foliculite.<sup>2,4</sup>



**Tabela 1** – Manifestações clínicas da DA, dependentes da idade.

	Até aos 2 anos de idade	2 aos 12 anos de idade	A partir dos 12 anos de idade e idade adulta
<b>Áreas corporais afetadas</b>	Face, couro cabeludo, pescoço, tronco e superfícies extensoras.	Essencialmente fossas antecubital e poplíteia, mas também pescoço, punho e tornozelos.	Flexuras, mãos e parte superior do tronco.
<b>Lesões características</b>	Pápulas exsudativas, eritematosas e placas.	Pápulas e placas eritematosas combinadas com áreas de xerose, descamação e liquenificação. (Lesões de maiores dimensões).	Pápulas e placas eritematosas, placas liquenificadas nas flexuras. Xerose predominante.

## 10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A DA é a doença crónica mais comum nas crianças e o seu diagnóstico é clínico, baseado na história clínica (história pessoal ou familiar de atopia) e exame físico (morfologia e distribuição de lesões cutâneas), apesar das inúmeras tentativas de encontrar biomarcadores de confiança. Estes biomarcadores, como o aumento da IgE sérica e o aumento da IgE específica do alérgeno, mostraram algumas limitações, como o facto de 20% dos indivíduos com DA não apresentarem aumento da IgE sérica total.<sup>2-4</sup>

São muitas as doenças cuja forma de apresentação consiste em erupções cutâneas eczematosas, e que, mimetizando a DA, fazem parte do seu diagnóstico diferencial (**Quadro 1**).<sup>2-4,40</sup>

Entre as patologias apresentadas, a Dermatite Seborreica (DS) é uma das que causa, frequentemente, dificuldades no diagnóstico diferencial. Estas dificuldades têm a ver com o facto de, raramente, crianças com DS desenvolverem extensas lesões eritematosas e descamativas, alguma delas com apresentação fulminante. Em alguns casos, DA e DS podem surgir em simultâneo, sendo que a resolução da DS torna as manifestações clínicas de DA mais evidentes.<sup>40</sup> Um estudo retrospectivo<sup>42</sup> concluiu que a prevalência da DA em crianças com DS é significativamente superior à população em geral. Esta relação entre as duas patologias torna a distinção mais difícil.

## Diagnóstico diferencial de DA

- Dermatite seborreica
- Psoríase
- Dermatite de contato
- Tinhas do couro cabeludo, facial e corporal
- Escabiose
- Imunodeficiências primárias
- Síndromes genéticas (defeitos genéticos de corneodesmosina e desmogleína-1)
- Linfoma de células T
- Síndrome hipereosinofílico, variante linfocítica

**Quadro 1** – Diagnóstico diferencial de DA.

### 10.1. Critérios de diagnóstico

Para facilitar e uniformizar o diagnóstico de DA, foram desenvolvidos critérios formais.<sup>2,3</sup> Os primeiros e mais reconhecidos são os de *Hanifin e Rajka*, de 1980, e requerem a presença de 3 de 4 critérios major e 3 de 23 critérios minor para o diagnóstico (**Quadro 2**).<sup>2,3,43,44</sup> Estes critérios são de grande aplicabilidade em ensaios clínicos, ao contrário do que acontece na prática clínica. Na realidade, alguns dos critérios minor encontram-se pobremente definidos ou são inespecíficos, como a pitiríase alba, enquanto que outros, como a queilite do lábio superior e o eczema do mamilo, apresentam grande especificidade para a DA, mas são incomuns.<sup>3</sup>

Posteriormente, surgiram os *The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis*, um aperfeiçoamento dos critérios de *Hanifin e Rajka*. Atualmente são os mais validados em estudos populacionais e podem também ser úteis na prática clínica, por serem fáceis de aplicar.<sup>3,45-47</sup> Para o diagnóstico é necessário estar presente o critério obrigatório, lesão cutânea prurítica, e 3 dos 5 critérios major, sem necessidade de exames laboratoriais (**Quadro 3**).<sup>3,47</sup>

Critérios Major	Critérios Minor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurido</li> <li>• Distribuição e morfologia típicas, com liquenificação nas flexuras e linearidade nos adultos e envolvimento facial e extensor na idade pediátrica</li> <li>• Dermatite com evolução crónica ou recidivante</li> <li>• História pessoal ou familiar de atopia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerose, ictiose, hiperlinearidade palmar ou queratose pilar</li> <li>• Teste cutâneo com reatividade imediata tipo 1</li> <li>• Aumento dos níveis séricos de IgE; início precoce da doença</li> <li>• Tendência para infeções cutâneas, como <i>S.aureus</i> e HSV</li> <li>• Tendência para dermatite inespecífica nas mãos ou nos pés</li> <li>• Eczema nos mamilos</li> <li>• Queilite</li> <li>• Conjuntivite recorrente</li> <li>• Linha infraorbitária de Dennie Morgan</li> <li>• Queratocone</li> <li>• Cataratas subcapsulares anteriores</li> <li>• Escurecimento orbitário</li> <li>• Palidez ou eritema facial</li> <li>• Pitíriase alba</li> <li>• Pregas anteriores cervicais</li> <li>• Prurido provocado pela sudção</li> <li>• Intolerância à lã e solventes lipídicos</li> <li>• Acentuação perifolicular</li> <li>• Intolerância alimentar</li> <li>• Curso da doença influenciado por fatores ambientais ou emocionais</li> <li>• Dermografismo branco.</li> </ul>

**Quadro 2** – Critérios de *Hanifin e Rajka*.

Critério Obrigatório	Critérios Major
<p style="text-align: center;"><b>LESÃO CUTÂNEA PRURÍTICA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczema nas flexuras, ou nas superfícies extensoras, se idade inferior a 18 meses</li> <li>• História pessoal de dermatite</li> <li>• História pessoal de pele seca nos últimos 12 meses</li> <li>• História pessoal de asma ou rinite alérgica ou história de eczema em familiar de primeiro grau, no caso de se tratar de uma criança com idade inferior a 4 anos</li> <li>• Início dos sinais e sintomas antes dos 2 anos de idade (não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 4 anos).</li> </ul>

**Quadro 3** – *The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis*.

## 10.2. Escalas de severidade da doença

Após o diagnóstico de DA, existem escalas que permitem a classificação da severidade da doença, contribuindo para um plano terapêutico adequado. Das 28 escalas de severidade existentes para a DA, as que mais frequentemente se usam em ensaios clínicos e na prática clínica são: SCORAD e *Eczema Area and Severity Index* (EASI).<sup>3</sup>

A escala EASI usa estimativas objetivas, por parte do médico, acerca da extensão e da severidade da DA. A escala SCORAD é a escala de severidade de DA com maior utilização e validação. Para além de ter em consideração as estimativas objetivas do médico (extensão e intensidade) também inclui a perspetiva do doente em relação a fatores subjetivos resultantes da doença. SCORAD coloca maior ênfase na intensidade da doença, no prurido e nas perturbações de sono, do que propriamente na sua extensão. A **Tabela 2** sumariza as principais características da SCORAD.<sup>3,16,35,48-50</sup>

Como a utilização de SCORAD exige muito tempo e apresenta algumas complicações, foi desenvolvida a escala de *Three-Item Severity* (TIS), uma escala mais simples e que usa apenas 3 dos 6 itens da SCORAD. Consiste em três itens de intensidade de DA: eritema, edema e escoriações, com score máximo de 9.<sup>48,51</sup>

Existe ainda a *Objective SCORAD*, que avalia a severidade da DA baseada na extensão e intensidade, com score máximo de 83. No caso de haver lesões causadoras de incapacidade funcional ou lesões desfigurantes são adicionados 10 pontos ao score. A severidade de DA pode ser classificada como: leve, com score inferior a 15, moderada, com score entre 15 e 40, e severa, com score superior a 40.<sup>16,48,51</sup> Estudos prévios demonstraram uma excelente correlação entre *Objective SCORAD* e TIS.<sup>48</sup>

A natureza flutuante da DA é um dos aspetos que complica o seu tratamento. Assim, o envolvimento do doente no próprio processo terapêutico, através de escalas de autoavaliação (SAS), pode ajudar na avaliação terapêutica, através da melhoria na comunicação entre os

doentes/pais e o médico com aumento da autoconfiança, motivação e adesão terapêutica.<sup>48</sup> Assim, foi criada uma SAS baseada na SCORAD, a *Patient-Oriented SCORAD* (PO-SCORAD). Um estudo multicêntrico internacional mostrou uma correlação forte entre SCORAD e PO-SCORAD, inicialmente, e uma correlação ainda maior em *follow-up*, sendo a SAS que melhor se correlaciona com SCORAD.<sup>48,52</sup>

Devem ser feitos esforços internacionais no sentido da sua standardização das escalas de severidade existentes.<sup>3</sup>

**Tabela 2** – Considerações principais sobre SCORAD.

SCORAD	
<b>Fatores subjetivos</b>	Prurido e perturbações de sono (recorrendo a duas escalas visuais análogas).
<b>Fatores objetivos</b>	Eritema, edema, crosta, escoriação, liquenificação e pele seca determinam a intensidade. A pele seca é avaliada em pele não inflamada, as outras características são avaliadas em áreas representativas.
<b>Intervalo temporal contemplado</b>	3 dias anteriores.
<b>Níveis de severidade</b>	Scores de 1 a 15: DA de baixa severidade Scores de 16 a 40: DA de moderada severidade Scores de 41 a 103: DA severa.

## 11. TRATAMENTO

Embora a medicina atual não permita a cura da DA, as opções terapêuticas permitem uma diminuição da sua severidade, bem como uma diminuição da frequência de exacerbações.<sup>6</sup> Um plano terapêutico de sucesso não inclui apenas as medidas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, mas também cuidados básicos da pele, que não podem ser descuidados. Questões como a preferência do doente, estilo de vida, expectativas específicas em relação ao tratamento e à doença e possíveis receios devem também fazer parte de um plano terapêutico adequado e individualizado.<sup>2</sup>

### 11.1. Intervenções não farmacológicas

Os hidratantes tópicos são essenciais ao cuidado diário da pele de crianças com DA, de facto diminuem a xerose e a perda hídrica transepidermica, secundárias à disfunção da barreira epidérmica; restauram o estrato córneo; diminuem os sinais e sintomas de DA, como prurido, eritema, liquenificação e fissuras; reduzem parcialmente a inflamação e severidade da DA e diminuem a quantidade de anti-inflamatórios prescritos. Devem contemplar qualquer plano terapêutico, quer em termos de terapêutica de manutenção como de prevenção de exacerbações. Os hidratantes podem constituir o principal tratamento primário para a DA leve e devem fazer parte do regime terapêutico da DA moderada e grave.<sup>4,7</sup> O hidratante ideal deve ser seguro, efetivo, barato, sem aditivos ou outros agentes potencialmente sensibilizadores.<sup>7</sup>

Há muita controvérsia em relação ao papel dos banhos em crianças com DA. O aumento da hidratação pode ser benéfico na DA, diminuindo as perdas hídricas e ajudando na redução do prurido, rugosidade da pele e na remoção mecânica de bactérias dos corneócitos.<sup>53</sup> Apesar da exposição hídrica ter benefícios reconhecidos, se for prolongada, durante 2 horas, pode causar disrupção das bicamadas lamelares do estrato córneo, aumentando a permeabilidade da pele e suscetibilidade a irritantes.<sup>7,53</sup> Há recomendações<sup>53</sup> no sentido de banhos de apenas 5 minutos e outras<sup>4,7</sup> que consideram o tempo ideal entre os 5 e os 10 minutos.

Os banhos de chuveiro demonstraram ser menos eficazes na hidratação da pele, não sendo uma boa alternativa em casos de DA moderada ou severa.<sup>4</sup> Em relação aos géis de banho a utilizar, devem ser de pH neutro ou baixo, hipoalergénicos e sem fragrâncias.<sup>7,53</sup>

Estratégias como *soak and seal*<sup>4,7,53</sup>, *bleach baths*<sup>2,53</sup>, *wet wraps*<sup>2,7,53</sup> e balneoterapia com sais do Mar Morto<sup>53</sup> têm sido aplicadas no tratamento de crianças com DA e têm sido desenvolvidos estudos para um conhecimento mais aprofundado da sua eficácia.

A fototerapia é recomendada para o tratamento de doentes com DA aguda ou crónica, tanto em adultos como em crianças, nos casos em que os hidratantes tópicos e os fármacos tópicos, como os corticosteróides, falharam. Pode ser usada em monoterapia ou em combinação com estes fármacos. Pode ser administrada de forma calendarizada e intermitente, ou continuamente, como terapêutica de manutenção nos casos de DA crónica ou refratária. A fototerapia UVB de banda estreita é segura e efetiva para várias patologias dermatológicas pediátricas, sendo frequentemente usada como agente de primeira linha.<sup>8</sup>

O papel dos alérgenos no desencadeamento e manutenção de lesões na DA é complexo, sendo um desafio determinar a relevância clínica e importância de cada um deles. Os alérgenos alimentares, os aeroalérgenos e os alérgenos de contato encontram-se implicados com maior frequência. Apesar das alergias alimentares coexistirem e serem fatores exacerbantes, a frequência real em que ocorrem exacerbações isoladas devido a alergias alimentares é baixa.<sup>54</sup> Deste modo, a evicção alimentar em doentes com DA não selecionados não demonstrou qualquer benefício, não sendo recomendada até que os testes confirmatórios sejam positivos.<sup>55</sup> Os médicos e pais das crianças com DA devem ter precaução no que respeita às dietas de eliminação, pois podem originar problemas nutricionais severos (perda de peso, deficiência de cálcio, hipovitaminoses e *kwashiorkor*). As crianças devem ser medicamente supervisionadas e acompanhadas, bem como aconselhadas por nutricionistas.<sup>2,54</sup>



## 11.2. Intervenções farmacológicas – agentes tópicos

A inflamação constitui a base da fisiopatologia da DA logo, medicamentos tópicos anti-inflamatórios, como os corticosteróides tópicos e os inibidores da calcineurina tópicos, são peças fundamentais na terapêutica. Estes agentes permitem o controlo da inflamação e a redução das erupções cutâneas e prurido, sendo usados no tratamento e prevenção de exacerbações de DA (terapêutica de manutenção pró-ativa em áreas previamente afetadas).<sup>5,7</sup>

Os corticosteróides tópicos têm sido o pilar do tratamento da DA e são habitualmente introduzidos quando as lesões não respondem eficazmente aos cuidados de pele e ao uso de hidratantes. Nas crianças, devem ser usados corticosteróides de potência mais baixa, independentemente da região do corpo afetada. O creme de fluticasona 0,05% está aprovado para uso de curta duração em crianças com 3 meses ou idade superior. O creme e a pomada de mometasona estão aprovados para crianças com 2 anos ou idade superior. Os dois fármacos devem ser aplicados uma vez ou duas vezes por dia, em caso de exacerbações.<sup>2,4</sup> Uma vez controlada a exacerbação, o objetivo principal é prolongar ao máximo o período temporal até à próxima exacerbação.<sup>2,4,7</sup>

Os corticosteróides tópicos têm um bom perfil de segurança.<sup>7</sup> Os efeitos secundários locais são bem conhecidos e o mais preocupante na prática clínica é a atrofia cutânea. Existem ainda algumas consequências sistémicas que, apesar de alarmantes, são incomuns e aumentam em crianças de idades inferiores.<sup>2,5,7</sup> A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal é rara quando se usam corticosteróides leve ou moderadamente potentes. O atraso de crescimento pode acontecer, no entanto, quando é abandonada a medicação as crianças recuperam facilmente o crescimento.<sup>5,7</sup> A adesão terapêutica aos corticosteróides tópicos é baixa, nomeadamente por fobia a estes fármacos. Em cada consulta, o médico deve explorar as preocupações dos pais e as razões para a falha do tratamento, com o intuito de promover a adesão.<sup>2</sup>

A segunda classe de anti-inflamatórios tópicos que surgiu posteriormente aos corticosteróides consiste em inibidores da calcineurina. Nos Estados Unidos da América são considerados terapêutica de segunda linha para o tratamento crónico, não contínuo e de curta duração da DA, em indivíduos não imunocomprometidos, em que houve falha de outros agentes tópicos, como os corticosteróides, ou nos casos em que estes agentes não estão indicados. Atualmente estão disponíveis dois inibidores da calcineurina tópicos: a pomada de tacrolimus e o creme de pimecrolimus.<sup>7</sup> O tacrolimus está indicado para DA moderada a severa, em indivíduos com 15 anos ou idade superior, enquanto que o pimecrolimus se destina à DA leve a moderada, em indivíduos com pelo menos 2 anos de idade.<sup>4,7</sup> Em termos de segurança, não causam atrofia cutânea e têm um pequeno efeito negativo na síntese de colagénio e na espessura da pele. Podem, então, ser usados como agentes poupadores de esteróides em áreas cutâneas sensitivas, como a face, pálpebras e as pregas cutâneas. Apresentam efeitos secundários comuns, raramente observados com os corticosteróides, como urticária e sensação de queimadura. Já foram identificados casos de cancro da pele e linfoma aquando da utilização de inibidores da calcineurina.<sup>2,4,7</sup> Muitos estudos, nomeadamente um caso-controlo,<sup>56</sup> demonstraram risco aumentado de linfoma, correlacionado com a severidade da DA, mas não com o uso de inibidores da calcineurina tópicos. Doentes em exacerbação ou com DA severa apresentam ainda risco aumentado de infeções secundárias.<sup>7</sup>

### **11.3. Intervenções farmacológicas – agentes sistémicos**

Nos doentes em que a otimização dos esquemas terapêuticos tópicos não surtiu efeito no controlo da DA, ou quando a qualidade de vida dos doentes e da família sofreu um grande impacto, é recomendado o uso de medicação imunossupressora sistémica. A imunossupressão oral suprime temporariamente a DA, no entanto, são muitos os efeitos adversos a curto e a médio prazo, tendo um perfil risco-benefício desfavorável (**Tabelas 3-6**).<sup>8</sup> A efetividade dos imunossupressores sistémicos só é maximizada se for corretamente controlada a hidratação da

pele e se for promovido o uso de hidratantes tópicos, uma vez que a imunossupressão não tem qualquer papel na restauração da função barreira epidérmica.<sup>4</sup> Apesar de haver vários agentes imunossupressores, são escassos os estudos que comparam a eficácia relativa de cada um deles.<sup>57</sup> De acordo com a comunidade científica, consideram-se ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil e metotrexato os agentes mais usados e mais eficazes no tratamento da DA, apesar de não aprovados pela *Food and Drug Administration*.<sup>4,8</sup>

Os anti-histamínicos orais têm sido utilizados para o tratamento do prurido na DA. Apesar das melhorias na QdV dos doentes, não há evidência suficiente que permita o seu uso generalizado na DA. Alguns ensaios demonstraram que os anti-histamínicos sedativos, usados de forma intermitente e durante um curto intervalo de tempo, podem melhorar a qualidade do sono em doentes com DA. No caso específico das crianças, é necessária atenção às doses e horários de toma dos anti-histamínicos sedativos, pois podem afetar negativamente o rendimento escolar.<sup>8</sup>

No futuro, a terapêutica biológica deverá assumir um papel de extrema importância na DA severa, através da regulação da expressão da filagrina ou do bloqueio da resposta imunológica T<sub>H</sub>2 por parte do epitélio cutâneo.<sup>58</sup> Para além disso, é necessária pesquisa científica, particularmente estudos comparativos entre medicamentos imunomoduladores sistémicos existentes, ensaios clínicos dirigidos à população pediátrica e estudos de doses e duração terapêuticas ótimas.<sup>8</sup>

**Tabela 3** – Ciclosporina. Efeitos secundários e considerações gerais.

<b>Ciclosporina</b>	
<b>Efeitos secundários</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infecção</li><li>• Nefrotoxicidade</li><li>• Hipertensão</li><li>• Tremor</li><li>• Hipertricose</li><li>• Cefaleias</li><li>• Hiperplasia gengival</li><li>• Risco aumentado de cancro da pele e linfoma</li></ul>
<b>Considerações gerais</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminui a atividade da DA, a superfície corporal afetada e o grau de inflamação (2 a 6 semanas desde o início do tratamento).</li><li>• Uso contínuo durante cerca de um ano ou esquemas de curta duração, durante 3 ou 6 meses.</li></ul>

**Tabela 4** – Azatioprina. Efeitos secundários e considerações gerais.

<b>Azatioprina</b>	
<b>Efeitos secundários</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sintomas gastrointestinais: náuseas, vômitos, entre outros.</li></ul>
<b>Considerações gerais</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A suscetibilidade de um indivíduo à toxicidade da azatioprina depende dos polimorfismos genéticos que condicionam a atividade da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT).</li><li>• Antes de se iniciar o tratamento recomenda-se o teste do nível basal da TPMT. Em indivíduos com níveis baixos ou ausência de atividade desta enzima deve ser evitado o uso de azatioprina.</li><li>• Repetir os níveis de atividade de TPMT em crianças que não respondem ao tratamento ou que mudaram a resposta à azatioprina.</li></ul>

**Tabela 5** – Micofenolato Mofetil. Efeitos secundários e considerações gerais.

<b>Micofenolato Mofetil</b>	
<b>Efeitos secundários</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efeitos gastrointestinais comuns (menores nas formas revestidas).</li><li>• Possível risco aumentado de suscetibilidade a infeções virais e bacterianas em indivíduos transplantados.</li></ul>
<b>Considerações gerais</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Usado em crianças com pelo menos 2 anos de idade e DA severa.</li><li>• Eficácia inconsistente, no entanto, o uso deste agente em crianças, durante 24 meses consecutivos não acarreta efeitos deletérios.</li></ul>

**Tabela 6** – Metotrexato. Efeitos secundários e considerações gerais.

<b>Metotrexato</b>	
<b>Efeitos secundários</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efeitos gastrointestinais (forma oral).</li><li>• Supressão medular (redução na dose ou descontinuação pode reverter a situação).</li><li>• Risco aumentado de fibrose pulmonar (evitar em doentes com patologias pulmonares).</li><li>• Risco aumentado de cancro da pele e linfoma (alguns casos de linfoma regrediram com a descontinuação do metotrexato).</li></ul>
<b>Considerações gerais</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verdadeira eficácia do metotrexato na DA ainda não é conhecida.</li><li>• Efeito máximo é de aproximadamente 10 semanas, sendo aconselhável a diminuição da dose a partir das 12 a 16 semanas.</li><li>• Suplementação com ácido fólico, para reduzir a probabilidade de toxicidade hematológica e gastrointestinal.</li></ul>

## **12. ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA**

Atualmente tem aumentado o interesse nas questões relacionadas com o impacto das doenças dermatológicas nos aspetos psicológicos, sociais e económicos da vida dos indivíduos. Como a pele é a principal interface do ser-humano com o ambiente exterior, anormalidades cutâneas podem originar graves repercussões na QdV dos doentes, devido à importância da função da pele no desenvolvimento da imagem corporal e na constituição do ego.<sup>11</sup>

### **12.1. Definição de qualidade de vida**

De acordo com a OMS, a QdV corresponde às perceções dos indivíduos em relação à sua posição na vida, tendo em conta o contexto cultural, os sistemas de valores em que eles vivem e a relação com os seus objetivos, expectativas, padrões e interesses. Apesar desta definição, o conceito de QdV tem sido sujeito a várias interpretações.<sup>10</sup> No fundo, a QdV resulta da combinação de dois conceitos: incapacidade e atividade. Incapacidade é qualquer perda ou anormalidade de uma estrutura psicológica, fisiológica ou anatómica ou de uma função, remetendo para os sintomas. São exemplos de incapacidade: ansiedade, depressão, dor e prurido. A atividade é a habilidade de um indivíduo funcionar de acordo com as expectativas. Diz respeito ao funcionamento físico, emocional e social, entre outros. São exemplos de atividade: vestir, andar, praticar desporto e os cuidados pessoais.<sup>59</sup> Embora as consequências da doença e do tratamento representem um grupo de influência na QdV, há muitos mais incluídos: personalidade, *status* económico, ambiente, relações sociais e cultura. A extensão em que a incapacidade e atividade influenciam a QdV está dependente de outras influências, como por exemplo, o impacto da doença dermatológica vai depender do facto de as lesões estarem escondidas pela roupa, do clima, da qualidade das relações interpessoais, fase da vida, entre outros.<sup>59</sup> Também de acordo com a OMS, saúde não é apenas a ausência de doença ou enfermidade, envolvendo também o bem-estar físico, mental e social. Tendo em conta esta

definição, a avaliação da QdV deve ser subjetiva e incluir os domínios de bem-estar físico, mental e social.<sup>10</sup>

A QdV Relacionada com a Saúde (QdVRS) é entendida como a capacidade de realizar as atividades diárias, de acordo com a idade e papel social do doente.<sup>14</sup> Na última década, o conceito de QdVRS foi alargado, em crianças mais velhas e adultos, considerando-se o modo como as suas situações atuais diferem das suas próprias expectativas.<sup>41</sup> A QdVRS é multidimensional e não há consensos acerca dos domínios que devem ser incluídos.<sup>59</sup> Na verdade, a QdVRS foca-se apenas nos aspetos da vida que são da competência dos profissionais de saúde, ou seja, qualidades diretamente relacionadas com a doença, bem como as que são independentes da doença mas que podem ser afetadas por ela. Estas últimas qualidades são frequentemente negligenciadas nos índices de severidade de doença. A grande dificuldade com a avaliação da QdVRS nas crianças é o facto de ser necessário pedir aos pais uma estimativa da perda de QdV nos seus filhos. Já em 1969, Lipowski<sup>60</sup> afirmava que o modo como uma pessoa experiencia o processo patológico, o que este significa para si e o modo como este significado influencia o seu comportamento são componentes integrais da doença, enquanto resposta humana total. As limitações da QdVRS relacionam-se precisamente com a afirmação de Lipowski, ou seja, com o facto de não ser considerada a resposta do doente ao seu estado de doença e ao tratamento.<sup>41</sup>

Múltiplos estudos demonstraram que a DA tem impacto na QdVRS, particularmente no funcionamento social e bem-estar psicológico.<sup>41</sup> Lewis Jones<sup>14</sup> defende que a miséria de viver com DA não pode ser sobrestimada, podendo ter um impacto profundamente negativo na QdVRS das crianças e do agregado familiar. O autor considera ainda que, no futuro, as medidas de QdVRS vão estar incluídas nas avaliações das intervenções terapêuticas.<sup>61</sup>

A literatura acerca da QdV tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, contrariando as tendências anteriores da Medicina, em que havia uma centralização na

prevenção, cura e custos, pois é útil para os médicos perceberem a percepção que o doente tem acerca da sua doença e os seus efeitos no quotidiano.<sup>41,50</sup> É importante que os médicos conheçam o impacto que uma doença dermatológica tem na QdV, pois este conhecimento ajuda a estruturar as interações e a guiar as intervenções nas crianças afetadas e famílias. Nas doenças dermatológicas pediátricas é importante abordar a QdV não só do doente, mas também a da sua família, visto que a dinâmica familiar é indubitavelmente afetada.<sup>62</sup>

### **12.2. Alterações comportamentais, emocionais e impacto na QdV da criança**

Se tivermos em conta a complexidade da DA, em termos de cronicidade, sintomatologia e terapêutica, é fácil compreender que esta se encontre associada a alterações comportamentais e emocionais em crianças com DA, bem como a um impacto negativo na QdV.<sup>12,13</sup> O prejuízo que a DA pediátrica causa na QdV tem demonstrado ser superior ou igual ao causado por doenças pediátricas comuns, como a Asma e Diabetes *Mellitus*. Uma possível explicação para este facto é a falta de apoio dado às famílias com crianças com DA, comparada com o apoio oferecido às famílias com crianças diabéticas, por exemplo.<sup>13,14</sup> Um estudo<sup>63</sup> demonstrou que mães e filhos têm diferentes perspetivas em relação aos parâmetros da DA causadores de maior impacto. Para as crianças, o maior problema relaciona-se com os sintomas físicos, enquanto que para as mães, o tratamento representa o problema maior.

O impacto da DA na vida das crianças varia dependendo da faixa etária. Desta forma, crianças de idade pré-escolar com DA severa apresentam um aumento significativo dos sintomas comportamentais, enquanto que crianças mais velhas podem ver a sua vida social e escolar afetada. Já houve várias tentativas falhadas de identificação da personalidade atópica, no entanto, há certas características emocionais e comportamentais que ocorrem mais frequentemente em crianças com DA.<sup>6</sup>



Emocionalmente, as crianças mais novas apresentam aumento do choro, irritabilidade e aumento da sensibilidade. Os pais sentem os filhos mais medrosos, piegas, frustrados e com maior necessidade de colo. Estas alterações afetam negativamente a severidade da DA.<sup>12,13</sup>

Em termos de comportamento, estas crianças apresentam uma dependência excessiva, hiperatividade, inquietação e coçam-se mais frequentemente para chamarem a atenção.<sup>12</sup>

As crianças com DA são alvo de comentários acerca da sua aparência física.<sup>14</sup> Estes comentários têm efeitos psicossociais relevantes, especialmente em adolescentes, visto que a adolescência é essencial à construção da autoidentidade e da autoestima. Alterando a aparência física, a DA pode afetar a formação da personalidade. Apesar de não haver muitos estudos sobre os efeitos psicossociais da DA nos adolescentes, estes são previsivelmente marcantes. No caso do *Acne Vulgaris*, adolescentes e adultos revelaram aumento de ansiedade, embaraço, dificuldades interpessoais, isolamento social, vergonha e insegurança. Pensa-se que os adolescentes com DA tenham os mesmos efeitos emocionais consequentes à doença.<sup>12,13</sup> Pode ainda ocorrer rejeição, gozo e *bullying*, por parte dos pares. O embaraço sentido em relação à aparência física pode limitar a prática de desportos, particularmente a natação. A insatisfação com os tratamentos tópicos e o uso de roupa de algodão em vez de roupa sintética podem também afetar o quotidiano destas crianças.<sup>14</sup>

Um estudo<sup>64</sup> demonstrou que crianças com DA apresentam risco aumentado de desenvolvimento de problemas de saúde mental aos 10 anos. Outro estudo<sup>65</sup>, do NSCH, baseado na população americana concluiu que crianças com DA têm maior número de comorbilidades mentais, incluindo Depressão, Ansiedade, Défice de Atenção e Hiperatividade (DAH), Desvio de Conduta, Transtorno de Desafio e Oposição, Doenças do Espectro do Autismo (DEA) e Atraso no Desenvolvimento. São vários os estudos que avaliam o DAH nas crianças com DA.<sup>13</sup> Um estudo<sup>66</sup> baseado na população alemã comparou a prevalência desta doença em crianças com DA e num grupo de controlo, tendo comprovado a associação entre

DAH e DA. Em relação às DEA, uma revisão sistemática de 18 estudos<sup>67</sup> em que foi avaliada a relação entre DEA e DA, demonstrou uma associação positiva entre ambas, sugerindo que indivíduos com DEA têm risco aumentado de apresentarem DA. Esta associação pode ser explicada por aspetos clínicos e epidemiológicos combinados com mecanismos patofisiológicos, como por exemplo, fundo genético partilhado e vias imunológicas e processos autoimunes comuns. São necessários mais estudos para clarificar o mecanismo patofisiológico que explica a associação entre DEA e DA e explorar a associação causal entre as duas condições.<sup>67</sup>

Pesquisas relacionadas com QdV deixam certas questões por responder, como por exemplo: “O stress causado pela DA significa que estamos perante uma doença psicológica?”. Apesar de sintomas de ansiedade e depressão estarem frequentemente presentes, estes nem sempre se traduzem em doenças do comportamento ou do humor. Na verdade, stress psicológico e DA estão associados, sem relação causal estabelecida. A investigação feita até ao momento demonstra que a DA diminui a QdV e aumenta o stress psicológico, embora a incidência de doenças psicológicas nesta população não esteja aumentada, exceto na DA severa. A relação entre stress psicológico e DA é muito provavelmente interativa: a DA aumenta a probabilidade de stress psicológico e a presença de stress psicológico causa exacerbações através de alterações fisiológicas induzidas pelo stress, ou através da diminuição de adesão terapêutica. Já foi provado que uma exacerbação de DA surge 24 horas após um dia stressante.<sup>6</sup> Uma teoria<sup>68</sup> sugere que doentes com DA estão mais suscetíveis a erupções cutâneas induzidas pelo stress devido à hiporesponsividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal ou devido à reatividade aumentada do sistema simpático adrenomedular. Outra teoria<sup>6</sup> associa a relação entre DA e stress psicológico à adesão terapêutica. O stress psicológico e doenças psicológicas podem diminuir a adesão terapêutica, com menor controlo da doença. A depressão tem sido repetidamente associada à diminuição da adesão terapêutica

em doenças crónicas. Eventos da vida da criança também podem constituir fatores de stress. Um estudo<sup>69</sup> sugeriu que o divórcio ou separação dos pais, nos primeiros dois anos de vida, pode promover a DA nas crianças, possivelmente devido a stress psicossocial induzido pela experiência da separação ou por um exercício inadequado da função parental. Pelo contrário, uma doença severa num membro da família da criança é um fator protetor, apesar de não se conhecer a razão. É necessária investigação futura para clarificar as relações entre stress e DA.<sup>6</sup>

### **12.3. Papel dos distúrbios do sono na QdV**

Um dos fatores que influencia o surgimento de alterações comportamentais e a diminuição da QdV é a falta de sono ou o sono anormal, presente em 10 a 30% de todas as crianças, mas mais comum na DA.<sup>12</sup> Os distúrbios de sono afetam cerca de 60% de crianças com DA, aumentando para 83% durante as exacerbações. Faltam ensaios que estudem o sono de crianças com DA. Esta escassez de informação é importante, pois os distúrbios de sono, em crianças sem eczema estão associados à diminuição da QdV, do funcionamento comportamental e da performance neurocognitiva. Existe alguma evidência de que crianças com DA têm maior incidência de défices comportamentais e redução da QdV das crianças e dos pais. Pelo contrário, ainda se desconhece o impacto na performance neurocognitiva.<sup>14,15</sup>

O mecanismo dos distúrbios de sono na DA relaciona-se essencialmente com o prurido e com o facto de as crianças coçarem a pele. Quanto maior for a severidade do prurido e, apenas no sexo feminino, quanto maiores os níveis de IgE, menor a qualidade do sono. Para um estudo mais aprofundado da associação entre prurido e distúrbios do sono têm sido usadas a actigrafia e a monitorização por vídeo infra-vermelho. A actigrafia estima o movimento, enquanto que o vídeo estima o tempo total que a criança passa a coçar a pele durante o sono.<sup>15</sup>

Dificuldade em adormecer e manter o sono, com vários despertares noturnos e diminuição da eficiência do sono são caraterísticos e potencialmente causadores de alterações na hormona de

crescimento. Na verdade, os despertares noturnos mantêm-se durante a remissão da doença e não estão associados ao prurido. A causa para este facto permanece desconhecida, mas a hipótese mais plausível é que o padrão de sono induzido pelo prurido se transforme num padrão crónico.<sup>6,12-15</sup>

Consequentemente aos distúrbios de sono, as crianças apresentam dificuldade em acordar, cansaço durante o dia, alterações de humor, irritabilidade, perda de concentração e prejuízo da performance escolar. Os efeitos negativos que as alterações do sono têm na educação podem mesmo causar evicção/fobia escolar.<sup>6,14</sup> Muitas vezes, a sonolência diurna é erradamente diagnosticada como anormalidade comportamental ou dificuldade de aprendizagem. Um estudo de larga escala<sup>70</sup> concluiu que crianças com DA têm risco superior de serem diagnosticadas com DAH, apenas se tiverem distúrbios de sono.

Uma solução adotada por 30% das famílias com crianças com DA é a partilha da cama entre pais e filhos, no entanto, esta estratégia é desvantajosa para ambas as partes, privando pais e filhos de um sono adequado e podendo perpetuar esta situação. Os distúrbios de sono e a partilha da cama entre pais e filhos estão diretamente associados à severidade da DA e correlacionam-se com a diminuição generalizada da QdV.<sup>12,13</sup>

Não se pode falar do impacto da DA no sono sem referir a contribuição de outras patologias atópicas, como a Rinite Alérgica e a Asma. A Rinite Alérgica é muito comum nas crianças, especialmente nas com DA, como referido anteriormente. A obstrução nasal associada à congestão é um fator de risco para distúrbios do sono. Por outro lado, a Asma é a doença respiratória crónica mais comum nas crianças, com prevalência aumentada nos casos de DA. As crianças com Asma estão mais suscetíveis a despertares noturnos e passam menos tempo a dormir. Apesar de se conhecer a prevalência das duas patologias em crianças com DA, ainda não se conhece de que forma contribuem para os distúrbios de sono na DA.<sup>15</sup>

#### 12.4. Impacto na QdV parental

Encarar a doença crónica de um filho é um constante desafio, visto que os pais têm de implementar rotinas de tratamento e gestão da doença, muitas das vezes sem colaboração e com resistência por parte das crianças. Para além disso, crianças com patologias crónicas têm risco aumentado de dificuldades comportamentais e emocionais que os pais têm de aprender a gerir, sem esquecer a importância de manter uma boa relação pai-filho.<sup>71</sup>

Cuidar de uma criança com DA tem efeitos major nas famílias, em vários domínios. O cuidado diário das crianças consome muito tempo e energia, sendo considerado pela maioria das famílias uma das áreas mais problemáticas.<sup>6,14</sup> Numa amostra com crianças com DA moderada a severa, tratadas em centros de cuidados terciários, a maioria dos pais gasta cerca de 3 horas por dia a cuidar da pele dos seus filhos.<sup>72</sup> O papel que os pais desempenham na doença dos filhos não se prende apenas com cuidados de pele, mas também com a gestão dos comportamentos difíceis. Assim, torna-se importante que a família atinja uma boa rotina de cuidados diários, a longo prazo, permitindo reduzir o impacto da DA e do tratamento na criança e família e evitar hospitalizações desnecessárias e intensificação do tratamento, resultantes da falta de adesão terapêutica.<sup>71</sup>

Chamlin e colegas<sup>73</sup> documentaram os efeitos da DA em 4 domínios de funcionamento dos pais e crianças, incluindo saúde física (disrupção do sono e prurido), saúde emocional (pieguice nas crianças e stress emocional nos pais), funcionamento físico (restrições de atividade, absentismo laboral), funcionamento social (sentimentos de isolamento e reações negativas de outros familiares). São múltiplos os estudos que têm revelado o impacto da maternidade e paternidade de uma criança com DA na QdV dos pais e na relação do casal.<sup>71</sup> Quando questionados acerca dos efeitos da DA dos seus filhos na QdV, as dificuldades relacionadas com o prurido são as primeiras a ser mencionadas.<sup>74</sup> As taxas de prurido estão significativamente e inversamente correlacionadas com a QdV dos pais.<sup>6</sup>

Como anteriormente referido, as dificuldades no sono têm grande impacto na QdV dos pais, uma vez que se preocupam com o conforto do filho, tentam prevenir que o filho coce a pele, encontram-se privados do sono e exaustos durante o dia.<sup>6,15</sup> Um estudo comparativo<sup>75</sup> entre pais de crianças de 16 anos com DA e pais de crianças da mesma idade com Asma revelou que a depressão nas mães das crianças com DA foi duas vezes superior em comparação com mães de crianças com Asma. Provou-se ainda que os níveis de depressão estão mais relacionados com a interrupção do sono do que com a severidade da DA. Devido à elevada prevalência de stress e depressão nos pais de crianças com DA, e à sua relação com a severidade da DA, a percepção que os pais têm acerca do comportamento e doença dos seus filhos pode estar alterada e não corresponder à realidade.<sup>71</sup>

Os pais referem efeitos sociais e sentimentos de culpa, recriminação, preocupação e frustração em relação à doença dos filhos.<sup>73</sup> Referem ainda várias ansiedades em relação ao funcionamento emocional e comportamental dos filhos e à forma como estes gerem a doença. As principais preocupações são: absentismo e aproveitamento escolar, relações disruptivas com os colegas, alterações de humor, efeitos na autoestima e disfuncionalidade da relação pai-filho.<sup>6</sup> Em famílias com crianças com DA as relações pai-filho apresentam deterioração, sendo necessária habilidade dos pais para que desenvolvam relações de apoio e afeto com os seus filhos e para que usem estratégias eficazes para lidarem com confiança com os problemas comportamentais das crianças. O desenvolvimento destas capacidades permite uma gestão da doença bem sucedida.<sup>71</sup>

Preocupações financeiras são também comuns. Os custos financeiros diretos dizem respeito à compra de medicação, hidratantes, alimentos e vestuário especiais, suplementos e idas ao médico. Os custos indiretos advêm da necessidade dos pais faltarem aos empregos ou da decisão de alguns pais de deixarem de trabalhar para cuidarem dos filhos com DA. Estes custos encontram-se diretamente relacionados com a severidade da DA e são comparáveis ou

mesmo superiores aos da Asma e Diabetes *Mellitus*.<sup>6,14</sup> Apesar da maioria das famílias não considerar os gastos financeiros a maior problemática da vida familiar, famílias monoparentais com baixos rendimentos consideram um dos aspetos negativos mais importantes no cuidado de crianças com DA.<sup>14</sup>

### **12.5. Educação, autoeficácia parental e resiliência como agentes modificadores do impacto da DA**

Atendendo ao grande impacto da DA na QdV das crianças e famílias bem como às inúmeras exigências derivadas de planos terapêuticos complexos, torna-se necessário e útil educar as crianças e famílias no sentido de os capacitar de estratégias que lhes permitam lidar com a doença no quotidiano. É este o objetivo dos programas educacionais. O doente deve ser conhecedor das cronicidade e história natural da doença e deve ser capaz de prevenir e controlar as exacerbações. Com a educação dos pais pretende-se diminuir o stress relativamente à DA dos filhos, torná-los mais capazes de ajudarem os filhos a gerir a doença e consciencializá-los da natureza crónica da DA e das possíveis consequências para toda a família.<sup>9</sup> Assim, os programas educacionais têm-se mostrado efetivos na melhoria da inflamação da pele, na QdV e na adesão terapêutica, sendo essenciais para todos os indivíduos envolvidos nos cuidados das crianças com DA.<sup>2,5,9,14,28,76</sup> Apesar de não haver cura para esta doença, muitos doentes conseguem atingir um controlo efetivo da doença com uma boa adesão terapêutica. Para além das crianças com DA frequentemente falharem com o plano terapêutico implementado, a educação não se deve centrar exclusivamente neste domínio, requerendo também uma abordagem emocional integrada, explorando o impacto psicológico da doenças nas crianças e cuidadores. A má adesão terapêutica está frequentemente relacionada com medos dos pais em relação a efeitos secundários da medicação, como por exemplo os corticosteróides; falta de confiança na eficácia da medicação; falta de conhecimento acerca do modo de utilização da medicação, nomeadamente horários de

aplicação de agentes tópicos, e recusa das crianças em cumprir a medicação por não gostarem dos seus efeitos. Estes aspetos podem ser facilmente geridos e, de certa forma corrigidos, em sessões educacionais práticas.<sup>77-79</sup>

São várias as recomendações de programas educacionais, sendo uma delas resultante do trabalho de Barbarot *et al.*<sup>80</sup>, em que os autores concluíram que a educação terapêutica deve ser centrada no doente, baseada na evidência, profundamente integrada no tratamento da DA, ensinada por prestadores de cuidados multidisciplinares e treinados, com atividades e conteúdos bem definidos e organizados, em grupos ou em sessões individualizadas. Outro aspeto importante é a perceção que o doente tem acerca do efeito das sessões educacionais.

Um exemplo concreto do conteúdo de um programa educacional para crianças com DA é o *German Atopic Dermatitis Intervention Study* (GADIS), usado com sucesso na Alemanha. De acordo com este programa, existem 6 sessões de grupo, de 2 horas, com intervalos de uma semana entre cada sessão. Cada grupo é composto por 8 famílias, no máximo. Se as crianças tiverem entre 3 meses e 7 anos, a educação é destinada unicamente aos pais; se tiverem entre 8 e 12 anos, para além dos pais serem educados, as próprias crianças também o são; os adolescentes com idades entre os 13 e os 18 anos devem ser os principais destinatários do programa educacional. A equipa multidisciplinar é constituída por profissionais especialmente treinados para o fim educacional: pediatras, dermatologistas, psicólogos, enfermeiros e nutricionistas. Cada sessão tem uma dinâmica própria, dependendo das famílias de cada grupo e dos seus interesses. As estratégias usadas também são variadas, com marcada incidência na troca de experiências entre famílias. São treinadas aptidões práticas, como a aplicação de diversos produtos para cuidado da pele, e é discutido um plano individualizado com vários passos para uma correta autogestão da doença. No final de cada sessão é disponibilizado material escrito sobre os assuntos abordados e são atribuídos trabalhos de casa, para garantir que há transferência dos conteúdos para o quotidiano familiar.<sup>9,76</sup>



Ao contrário da multidisciplinaridade do programa da GADIS, há muitos programas em que a função de educar se centra quase exclusivamente nos enfermeiros, devido, em parte, à limitação de tempo por parte dos médicos. O Reino Unido é um destes exemplos.<sup>9,54</sup>

Conforme referido anteriormente, as estratégias usadas são inúmeras, como por exemplo os *web-based education programmes* (WBEPs). Estes programas beneficiam mães que faltam a sessões de grupo na comunidade, por constrangimentos de tempo, devido a responsabilidades que advêm da doença dos filhos e a tarefas domésticas. Assim, os WBEPs representam uma oportunidade para uma aprendizagem repetida, com grande interação entre educadores e família, sem limitações de tempo ou espaço.<sup>77</sup>

Outra estratégia que, no futuro, pode vir a ser implementada consiste nos *written action plans* (WAPs), já usados em casos de Asma pediátrica, e que reforça os conhecimentos adquiridos. Os WAPs baseiam-se em fatores centrais estimuladores de comportamentos de adesão terapêutica: critérios indicativos da necessidade de iniciar terapêutica; autoeficácia no controlo da doença e sensação de que o tratamento é realmente eficaz. Doentes com Asma em que são usados os WAPs apresentam aumento da adesão terapêutica e do sentimento de capacidade de controlar a doença. Atendendo à semelhança entre Asma e DA em termos de evolução e fisiopatologia, é de prever o potencial da WAPs na adesão e eficácia terapêuticas da DA.<sup>54,78,79</sup>

A educação pode alterar significativamente a autoeficácia parental. O conceito de autoeficácia é usado com frequência em teorias comportamentais, sendo comumente incluído na investigação sobre saúde comportamental e exercício da paternidade.<sup>71</sup> Segundo Montigny e Lacharité<sup>81</sup>, autoeficácia parental corresponde às crenças e juízos que o pai tem em relação às suas capacidades de organização e execução de tarefas relacionadas com a função de paternidade. Um estudo<sup>71</sup> demonstrou que baixa autoeficácia está associada a problemas emocionais e comportamentais das crianças, depressão e conflitos parentais, stress das

crianças e dos pais, reduzida satisfação com a relação pai-filho e baixo rendimento doméstico. Concluíram que a severidade da doença não é responsável, por si só, pelo impacto na autoeficácia parental. Pelo contrário, o exercício ineficaz da paternidade está associado a DA mais severa. Problemas comportamentais nas crianças e baixos rendimentos domésticos foram considerados preditores significativos de baixa autoeficácia. Os resultados revelaram uma relação forte entre autoeficácia no controlo de comportamentos difíceis e autoeficácia no controlo geral da DA. Quanto maior for a autoeficácia, mais eficaz será o comportamento de paternidade e menor será a adoção de estratégias ineficazes como permissividade, disciplina autoritária, manifestações de raiva e reprimendas demasiado longas. Assim, é importante melhorar a autoeficácia parental, através de programas educacionais com maior ênfase nos problemas comportamentais e não apenas no tratamento da DA.

Também a resiliência pode ser um fator protetor contra o impacto psicossocial da DA. A identificação de fatores protetores, atenuantes dos efeitos negativos do stress, é especialmente importante na abordagem de um plano de cuidados. A resiliência é definida como a habilidade para responder de forma saudável a um evento de stress significativo ou uma adversidade.<sup>82</sup> Trata-se de definir os pontos fortes de um indivíduo e ajudá-lo a ultrapassar os desafios usando esses mesmos pontos fortes. É um conceito complexo, que pode ser afetado por múltiplos fatores como: herança genética, condições biológicas, características de personalidade, qualidade da função parental e fatores sociais e ambientais.<sup>83</sup> As crianças com DA são conhecidas pelos seus problemas de adaptação psicossocial, frequentemente manifestados por problemas comportamentais de interiorização (depressão, ansiedade e baixa autoestima) e exteriorização (hiperatividade, agressão e delinquência). Uma adaptação positiva tem sido encontrada em crianças resilientes e famílias, ou seja, nas crianças que apresentam autoconfiança, otimismo, autoconhecimento positivo, perceção adequada e baseada em relações familiares funcionais, intimidade nas relações interpessoais com qualidades

responsivas e autónomas. Crianças pouco resilientes e de famílias com baixo estatuto económico apresentam mais problemas comportamentais de interiorização e exteriorização. Pais pobres tendem a monitorizar menos o comportamento dos filhos, com efeitos negativos significativos. Conclui-se que crianças com DA beneficiam de um plano de cuidados que aumente a sua resiliência, encorajando um ambiente familiar de suporte e relações próximas com os amigos e professores da escola e potenciando a autoestima e autoconhecimento positivo.<sup>82</sup>

### 13. INQUÉRITOS DE QUALIDADE DE VIDA

Quantificar a QdV relacionada com a doença é importante em doentes com DA, pois esta avaliação oferece informação adicional aos tradicionais sistemas clínicos objetivos.<sup>3,16</sup> A pouca literatura sobre a QdV na DA pediátrica deve-se ao facto de os participantes nos estudos serem tão novos que não conseguem fornecer informação sobre a sua própria QdV.<sup>41</sup> Assim, quando se investiga a QdV em crianças muito novas ou com dificuldades cognitivas as escalas são habitualmente destinadas e completadas por pais ou cuidadores. Este género de escalas pode também ser usado em conjunto com instrumentos destinados a crianças em idade escolar.<sup>84</sup>

Devido ao facto de crianças, pais, amigos e médicos terem diferentes perspetivas sobre a mesma situação, houve necessidade de desenvolver questionários validados para os doentes e/ou respetivas famílias. No geral, os questionários estão direcionados para aspetos emocionais, sociais, cognitivos, relacionados com o trabalho, espirituais, bem como para sintomas físicos, tratamentos e aspetos financeiros. Um aspeto que raramente é tido em conta em questionários e ensaios clínicos sobre doenças crónicas é a tomada de decisões, como por exemplo, atividades sociais e desportivas a evitar, locais para onde não ir de férias, empregos recusados, entre outros. Apesar de haver alguns estudos sobre o impacto de doenças crónicas na QdV, o impacto a longo-prazo em decisões de vida críticas tomadas pelos doentes não é tido em consideração. Estas situações assumem maior importância nos adultos com doenças crónicas, no entanto, também dizem respeito às crianças, mesmo que indiretamente. Por exemplo, pais de crianças com DA podem optar por não ir de férias para a praia porque o tempo quente pode piorar os sintomas dos seus filhos.<sup>41</sup>

Desde o ano 2000 tem-se observado um número crescente de questionários, representando uma maior consciencialização em relação à importância da QdV das crianças com DA e cuidadores, em relação aos anos entre 1990 e 2000.<sup>10</sup> Este aumento da consciencialização

entre a comunidade médica deve-se à percepção de que uma correta avaliação da QdV permite a adequação de decisões relacionadas com o tratamento.<sup>50</sup> Crianças com prejuízo severo na QdV, causado pela DA, podem necessitar de estratégias terapêuticas mais agressivas, de modo a minimizar as comorbidades e os efeitos psicossociais da sua doença a longo-prazo. É ainda possível aumentar a adesão e satisfação das crianças.<sup>62</sup>

Atualmente, existem 22 escalas genéricas, específicas da Dermatologia e específicas da DA, que medem a QdV e outros aspetos psicossociais em doentes com DA.<sup>3</sup> A escala mais utilizada em ensaios clínicos é a CDLQI, seguida pela *Dermatitis Family Impact* (DFI), a *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), a *Infant's Dermatitis Life Quality Index* (IDQoL) e a *Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale* (CADIS).<sup>3,59</sup> Infelizmente, o conteúdo destas escalas não se baseia num modelo teórico de QdV e, conseqüentemente, avalia uma mistura de conceitos, entre sintomas primários e funcionamento. Assim, é compreensível que estas escalas avaliem a QdVRS e não a QdV, não sendo contemplados aspetos de grande relevância para as crianças com DA e família. Outra desvantagem da maioria dos inquéritos é que a pontuação é total, ou seja, avalia o impacto da DA nas crianças e nos pais conjuntamente. As abordagens psicométricas modernas enfatizam a importância de estabelecer escalas com medidas unidimensionais, para evitar avaliações conjuntas. A única escala que corresponde a uma verdadeira medida unidimensional de QdV é a *Parents Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis* (PIQoL-AD).<sup>59</sup>

Os métodos específicos da doença são mais sensíveis que os genéricos e muito úteis em Dermatologia, nomeadamente na DA, onde os danos físicos podem ser mais subtis do que noutras especialidades, como a Reumatologia.<sup>16</sup> Apesar das grandes vantagens dos métodos específicos da doença, um estudo<sup>85</sup> demonstrou que, em certas situações de investigação ou prática clínica, estes instrumentos podem ser substituídos por instrumentos específicos da Dermatologia, sem haver grande perda de informação e com a vantagem adicional de reduzir

o incómodo da pessoa que está a responder ao questionário. A estratégia mais adequada na maioria das situações é combinar inquéritos específicos da DA com inquéritos específicos da Dermatologia, permitindo uma melhor perceção do impacto da doença nos membros da família ou cuidadores.

### **13.1. Inquéritos genéricos - *36-item Short-Form Health Survey***

As escalas genéricas, como *36-item Short-Form Health Survey* (SF-36), são criadas para uso generalizado, permitindo a comparação do impacto de várias doenças, incluindo dermatológicas. São habitualmente descritas como métodos de avaliação de QdV, quando na verdade apenas dizem respeito a sintomas físicos, sendo mais correta a sua categorização como medidas de QdVRS. Os métodos genéricos apresentam falta de sensibilidade e de capacidade de resposta na deteção de diferenças de tratamentos comparados em ensaios clínicos, podendo faltar especificidade para diferenciar indivíduos com a mesma doença.<sup>10,16</sup> SF-36 é um instrumento bem validado e bastante utilizado. Existem várias versões, que diferem entre si em relação ao intervalo de tempo que avaliam. A forma geral diz respeito ao último mês e pretende perceber como é o dia típico na vida do doente. Consiste em 36 itens relativos a oito dimensões: função física, papel da função física, dor corporal, perceções generalizadas de saúde, vitalidade, função social, papel da função emocional e saúde mental. O resultado final varia entre 0 e 100, sendo que resultados superiores indicam níveis superiores de função e/ou saúde. O questionário genérico SF-36 não demonstrou sensibilidade significativa na reflexão de danos específicos da doença. Na verdade, SF-36 demonstrou ser muito insensível na DA, uma vez que doentes com DA nunca vão obter um resultado baixo neste questionário, ao contrário do que acontece em doenças como a Artrite Reumatóide, em que para além dos danos emocionais, há incapacidade física mais marcada que na DA.<sup>16</sup>

### 13.2. Inquéritos específicos da Dermatologia – CDLQI e DLQI

CDLQI e DLQI são dois questionários específicos da Dermatologia, validados e autoadministrados, cujo propósito é medir até que ponto um problema dermatológico tem afetado a vida de um doente nos sete dias precedentes. O CDLQI destina-se a doentes com idade entre os 5 e os 16 anos. Encontra-se validado para Português do Brasil, bem como para muitas outras línguas, e existe ainda uma versão cartoon. Por sua vez, o DLQI tem como destinatários doentes com idade igual ou superior a 16 anos, sendo menos utilizado na DA pediátrica.<sup>11,13,16,48</sup> São questionários simples, sendo habitualmente necessários 2 minutos para os completar. O resultado final varia entre 0 e 30 e, quanto mais elevado for, menor é a QdV. Cada questionário contém 10 questões, relativas a seis tópicos: sintomas e sentimentos, sono, lazer, trabalho e escola/férias, relações pessoais e tratamento.<sup>11,16</sup> Cada questão tem quatro respostas possíveis: 0,1,2 e 3, sendo que 0 significa “não” e 3 significa “muito”. Se a pontuação final for 0 ou 1 não há impacto na QdV, de 2 a 6 há um pequeno impacto, de 7 a 12 o impacto é moderado, de 13 a 18 há um grande impacto e de 19 a 30 o impacto é extremo.<sup>16</sup> O CDLQI é um instrumento rápido e simples de usar na prática clínica no entanto, o número reduzido de itens pode originar resultados inferiores em doentes com grande impacto psicossocial da doença mas com poucos sintomas clínicos.<sup>84</sup>

Um estudo<sup>11</sup> em que foram avaliados os domínios do CDQLI concluiu uma correlação significativa entre maior superfície corporal total e maior área exposta afetada e piores resultados nos domínios: sintomas e sentimentos, lazer e relações pessoais. Os domínios sono e tratamento só tiveram significância quando relacionados com uma maior superfície corporal afetada pela doença. A literatura explica estas conclusões através da presença de sentimentos como a vergonha, limitação em situações de lazer que requerem exposição corporal e um maior intervalo de tempo necessário para realizar os tratamentos complexos.<sup>86</sup> O domínio

trabalho e escola/férias não demonstrou correlações significativas com a área do corpo afetada.<sup>11</sup>

Noutros estudos, os domínios mais problemáticos, quando usado o CDLQI, foram prurido, perda de sono e problemas escolares.<sup>84</sup>

### **13.3. Inquéritos específicos da DA – DFI, IDQoL-AD, PIQoL-AD, CADIS**

O DFI tem origem num estudo baseado em entrevistas a famílias com crianças com DA, de várias classes sociais, e demonstra um grande impacto psicossocial em famílias de crianças com idades até aos 12 anos. A informação qualitativa que se obteve através das entrevistas permitiu a construção de um questionário com dados quantitativos, composto por 10 questões relativas à semana anterior. A classificação de cada resposta e a classificação final, são obtidas de forma similar ao questionário CDLQI.<sup>14,30,84</sup> A DFI surge como uma versão simplificada da original, destina-se ao uso na prática clínica e está validada em nove línguas diferentes. Demonstra boa reprodutibilidade e sensibilidade em relação à mudança clínica, que foi quantificada. A DFI pode ser usada sozinha ou conjuntamente com IDQoL ou CDLQI, fornecendo informação adicional em relação ao impacto da DA.<sup>14</sup>

Resultados do DFI consideraram as áreas de maior impacto da DA, como sendo: dificuldades no cuidado da criança com DA, pressões psicológicas, exaustão física e restrição do estilo de vida.<sup>84</sup>

IDQoL é um questionário validado que mede o impacto da DA pediátrica em crianças até aos 4 anos, avaliando os problemas relacionados com a DA na semana precedente. É composto por 10 questões direcionadas para alterações de humor, sono, brincadeiras, atividades em família, refeições, tratamento, vestir e tomar banho e perceção parental da severidade da DA do filho. A pontuação máxima para cada questão é 3, sendo a pontuação final máxima de 30. Quanto maior a pontuação final, maior o impacto da doença. São vários os estudos que demonstram que o IDQoL é um teste fiável na determinação do impacto da DA na QdV, no



entanto, tal como acontece com o DFI, mede essencialmente sintomas e funcionamento e os efeitos emocionais são contemplados em poucos itens.<sup>14,62,73</sup>

O uso de IDQoL demonstrou que os maiores problemas em crianças com DA se encontravam relacionados com prurido, perda de sono, humor e alterações comportamentais.<sup>84</sup>

No IDQoL, tal como acontece com os CDLQI e DFI, a sua brevidade é responsável pela falta de informação sobre os domínios de vida específicos afetados. Apesar desta desvantagem, podem ser úteis para detetar áreas problemáticas para posterior exploração, se apropriado.<sup>84</sup>

Uma vez que a maioria dos participantes em estudos sobre DA pediátrica são demasiado novos para fornecerem informações sobre a sua QdV, McKenna e colegas<sup>87</sup> desenvolveram o PIQoL-AD, um instrumento que avalia o impacto da DA pediátrica na vida do cuidador. Em questionários como CDLQI, espera-se que os pais relatem os sintomas e funcionamento dos filhos no entanto, não é viável perguntar aos pais acerca da QdV dos seus filhos. A medição da QdV parental permite uma avaliação global do impacto da DA e do tratamento na família.

PIQoL-AD tem como base teórica o modelo de necessidades, ou seja, avalia de que forma é que as necessidades dos indivíduos estão a ser afetadas pela doença e tratamento. As necessidades relevantes que estão presentes no PIQoL-AD foram identificadas em entrevistas com doentes e cuidadores. Os itens são expressos no questionário de forma semelhante aos sintomas e funcionamento. As medidas de QdV baseadas nas necessidades têm de ser obrigatoriamente unidimensionais, com todos os itens a contribuírem para o conceito definido. Uma razão comum para alguns itens se encontrarem desajustados a escalas baseadas em necessidades é o fato de avaliarem os prejuízos e incapacidades, em vez de avaliarem a satisfação das necessidades.<sup>87</sup>

O PIQoL-AD aplica-se a pais de crianças com DA, com idade igual ou inferior a 8 anos. Recentemente tem sido validado em várias línguas europeias e é composto por 28 itens. Há duas respostas possíveis, referentes ao momento presente. A responsividade é limitada, visto

que as opções de resposta resumem-se a “verdade” e “não verdade”.<sup>73,87</sup> Como PIQoL-AD foi desenvolvido simultaneamente em vários países, foi possível remover itens que eram problemáticos em uma ou mais línguas, em vários estádios de desenvolvimento. Esta característica é vantajosa em relação aos questionários anteriores, em que era produzido um questionário num país e posteriormente adaptado para ser usado noutros países. O desenvolvimento clássico dos questionários não consegue incluir diferenças culturais e linguísticas entre os países.<sup>87</sup> A avaliação da QdV parental usando o PIQoL-AD confirmou o grande impacto psicossocial da DA e o nível físico de exaustão que os pais sofrem em consequência da falta de sono dos filhos.<sup>84</sup>

A confiabilidade e validade são boas e promissoras, é um instrumento com grande nível de precisão e apresenta grande capacidade de demonstrar diferenças entre grupos de diferentes severidades. Todas estas características fornecem fortes indicações de que o PIQoL-AD seja suficientemente responsivo para detetar melhorias na QdV associadas ao tratamento efetivo. Apesar das inúmeras vantagens apontadas, o PIQoL-AD ainda precisa ser comparado com instrumentos semelhantes.<sup>84,87</sup>

PIQoL-AD foi usado em dois estudos comparativos do impacto de hidratantes, pimecrolimus e corticosteróides tópicos em relação ao cuidado básico da pele.<sup>88</sup> PIQoL-AD foi capaz de detetar a superioridade do creme de pimecrolimus 1% em relação ao cuidado diário da pele. Os resultados do PIQoL-AD foram sucessivamente melhores ao longo do tempo para as crianças tratadas com pimecrolimus, demonstrando uma evolução positiva na QdV dos pais. A capacidade de mostrar melhoria na QdV dos pais, resultante de um tratamento efetivo dos seus filhos, atesta a sensibilidade deste questionário. É adequado o uso de PIQoL-AD com outros instrumentos de medição de QdVRS na DA pediátrica, embora as suas administração e interpretação rápida possam ser mais difíceis em comparação com as outras escalas.<sup>14,87</sup>

CADIS é uma escala recentemente validada, com 45 itens e é única, pois combina o impacto da DA em crianças Americanas com idades inferiores a 6 anos e o impacto nos pais destas crianças, usando um método dividido em 4 categorias: saúde física, saúde emocional, funcionamento físico e funcionamento social. Tanto as crianças como os pais são avaliados em cada uma das subescalas. O resultado final varia entre 0 e 180, com valores superiores refletindo um dano maior na QdV.<sup>62,84</sup> Foi construído a partir de entrevistas com as famílias e profissionais de saúde de crianças com DA. CADIS coloca particular ênfase no impacto psicossocial da DA nos pais, em particular nas suas emoções. Enquanto que escalas mais antigas, como a CDLQI, DFI e IDQoL subestimam a importância da saúde emocional, CADIS assume a importância deste domínio da saúde, sendo que, 17 dos 45 itens dizem respeito às emoções. Por outro lado, CDLQI, DFI e IDQoL têm a vantagem de serem mais breves e fáceis de classificar. Aparentemente, este inquérito apresenta boa validade de conteúdo e construção mas necessita de estudos adicionais para poder ser usado na investigação clínica.<sup>14,73</sup>

#### **13.4. Relação entre questionários de QdV na DA e escalas de severidade da DA**

Um estudo<sup>16</sup> demonstrou validade convergente de CDLQI e DLQI, ambos significativamente correlacionados com a severidade objetiva da DA, medida pelo SCORAD. Pelo contrário, questionários genéricos não demonstraram uma diminuição significativa da QdV com o aumento da severidade da doença.

Em relação à associação entre DFI e SCORAD, alguns estudos referem uma associação positiva, enquanto que outros não confirmam a associação entre QdV e severidade da DA. Entre as SAS de severidade da DA, a que demonstrou melhor correlação com DFI e DLQI foi PO-SCORAD. O PO-SCORAD apresenta ainda uma grande correlação com o SCORAD. Assim, PO-SCORAD tem utilidade, na prática clínica e em estudos epidemiológicos de

grande escala, para avaliação da severidade da DA e do seu impacto na QdV dos doentes e família.<sup>52</sup>

Os resultados de QdV de crianças entre 4 e 16 anos, medidos pela CDLQI, demonstraram correlação positiva com o *Objective SCORAD*. Em crianças com menos de 4 anos, existem poucos estudos que avaliem a correlação entre a QdV medida pela IDQoL e a severidade da DA medida pelo *Objective SCORAD*, e as conclusões dos estudos existentes são conflituosas.<sup>48</sup>

Um facto interessante apresentado em alguns estudos<sup>17,89,90</sup> é que em doentes com DA moderadamente severa ou severa, quanto mais severa a doença, menor é a sensibilidade dos questionários IDQoL, CDLQI e DLQI para refletir a severidade da DA.

Apesar das associações positivas entre severidade da DA e QdV, encontradas em alguns estudos, vários estudos concluíram haver fracas correlações entre métodos objetivos e subjetivos de avaliação da severidade da DA e métodos de avaliação da QdV. Estas diferenças podem ser explicadas pelo facto de doenças atópicas terem uma natureza heterogénea e haver inúmeros fatores, como as atitudes perante a doença, estratégias para lidar com o stress, níveis de ansiedade e personalidade, que contribuem para as diferenças entre avaliação subjetiva de QdV e métodos de avaliação de severidade da DA. Assim, quando se trata uma criança com DA, os médicos devem avaliar a severidade da doença e a QdV na consulta inicial e, em intervalos regulares, nas consultas de *follow-up*. Esta abordagem pode ajudar à obtenção de uma perspetiva mais global e dinâmica do estado de saúde, permitindo a elaboração de um plano terapêutico mais individualizado. Por exemplo, em crianças com DA clinicamente leve em que a doença interfere maioritariamente com as atividades quotidianas e funcionamento, o tratamento deve-se focar essencialmente na reabilitação psicossocial.<sup>17</sup>

Conclui-se que QdV e severidade da doença representam diferentes domínios da avaliação da DA pediátrica. Não se correlacionam necessariamente bem entre si, mas são ambas importantes e devem ser individualmente avaliadas. A avaliação integrada destes domínios representa uma estratégia complementar de controlo da doença e pode ser encarada como uma indicação positiva do interesse do médico pela criança/família, podendo ajudar a melhorar o cuidado holístico de crianças com DA.<sup>17,50,84</sup> Apesar dos estudos prévios, é necessário esclarecer, futuramente, a relação entre avaliação da QdV, em particular a relação do questionário CADIS, questionário recente, com a severidade da doença.<sup>50,73</sup>

Para além da necessidade de esclarecimentos futuros acerca da relação entre QdV e severidade da DA, importa também avaliar melhor a severidade da doença e as discrepâncias entre as várias interpretações de severidade. Um estudo<sup>51</sup> demonstrou que pais e médicos interpretam a severidade da DA de forma diferente, podendo originar diferentes expectativas. Por exemplo, o tratamento adicional expectável para os pais pode ser desnecessário para o médico. Esta discrepância necessita de investigação e pode prejudicar a relação médico-doente.

### **13.5. Perspetivas futuras**

Embora, na atualidade, estejam disponíveis várias medidas de QdVRS, a falta de *gold standards* tem resultado em falhas na validação de um grande número de questionários. Assim, os próximos estudos devem centrar-se na determinação de *gold standards* para medição do impacto da DA na QdV. A maioria dos estudos têm-se centrado em informação indireta, fornecida pelos pais, sendo necessário desenvolver muito trabalho em todos os grupos etários, particularmente nos adolescentes, no sentido de determinar a sua perspetiva sobre o impacto da doença. Deve ainda ser garantida a obtenção de dados comparativos indiretos, através dos pais ou cuidadores.<sup>14</sup>

Uma desvantagem dos questionários atuais é a falta de medidas comparativas, ou seja, omissão de outras escalas de QdVRS validadas ou medidas de stress e ansiedade. O uso destes comparadores pode ser útil para a obtenção de informação adicional com valor, bem como para a sua validação. À medida que se vai expandindo o conhecimento sobre QdVRS é importante usar estratégias epidemiológicas e comparativas mais estruturadas.<sup>84</sup>

Outra questão que necessita de ser clarificada é o significado clínico obtido nos questionários existentes, bem como a sua relação com as alterações clínicas.<sup>14</sup> Como exemplo, um estudo<sup>16</sup> concluiu que DLQI é um método que se correlaciona significativamente com as avaliações do doente e do investigador em relação ao prurido, sintoma dominante na DA. Para além disso, apresenta grande capacidade de discriminação entre grupos de várias severidades de doença.

Vários estudos encontraram resultados muito baixos para tópicos como trabalho e escola, escola e férias e relações pessoais, no DLQI e CDLQI. Provavelmente, em versões futuras destes inquéritos, os tópicos referidos devem ser excluídos ou substituídos por outros itens relevantes, como níveis de ansiedade ou depressão.<sup>16</sup>

Até ao momento, nenhum questionário mostrou ser o ideal para todas as circunstâncias clínicas, sendo frequentemente necessário utilizar vários questionários previamente validados. Apesar da necessidade de desenvolvimento de novos métodos de avaliação da QdV, estes apenas devem ser utilizados quando forem comprovadas as suas validade e confiabilidade. O recomendado é usar escalas prévias com validade e confiabilidade provadas e evitar as novas escalas, a não ser que estas forneçam informação extra e relevante.<sup>84</sup>

Relativamente às escalas de QdV específicas da DA, a fiabilidade e validade da maioria destes instrumentos tem sido avaliada e publicada. A QdV tem sido medida com estas escalas tanto na investigação clínica, como em ensaios farmacêuticos, no entanto, a sua utilidade ainda não foi demonstrada na prática clínica diária. Deste modo, é necessário desenvolver e avaliar as escalas de QdV, em termos de prática clínica, através da transformação de escalas

existentes em versões mais curtas ou testando as escalas existentes na população clínica.<sup>3</sup> No fundo, é necessário atingir um compromisso entre escalas com vários itens, capazes de adquirir mais dados no contexto clínico, e as escalas com menos itens, capazes de adquirir menos dados, mas mais fáceis de utilizar no contexto clínico, incluindo sempre a avaliação do doente em relação ao prurido, central na morbidade da DA.<sup>3,84</sup>

Assim, espera-se que a investigação em Dermatologia, e especificamente na DA em idade pediátrica, vá progressivamente incluindo as medidas de QdV, como parte integrante e essencial à avaliação dos resultados terapêuticos.<sup>62</sup>

## 14. CONCLUSÃO

A QdV tem sido um conceito cada vez mais desenvolvido e explorado, especialmente em doenças crônicas, como a DA, baseando-se subjetivamente no bem-estar físico, mental e social. A QdVRS é um conceito multidimensional, alargado na última década, para o qual não há consenso acerca dos domínios precisos que deve incluir. Este conceito tem algumas limitações, na medida em que se foca nos aspetos da vida que são da competência dos profissionais de saúde, não dando atenção ao modo como o doente experiencia o processo patológico e encara o tratamento.

Atualmente, a DA é a doença crônica mais comum na idade pediátrica, tem uma natureza recidivante e manifesta-se clinicamente por lesões cutâneas altamente pruríticas, como pápulas eritematosas. A pele é a principal interface do ser-humano com o exterior e, por isso, as lesões cutâneas características da DA podem assumir graves repercussões em vários domínios da vida dos doentes, nomeadamente: psicológicos, sociais e económicos. Na DA em idade pediátrica, o impacto da doença faz-se sentir não só crianças, mas também nos pais/cuidadores e na dinâmica familiar, fazendo todo o sentido a avaliação da QdV das crianças e dos pais/cuidadores. Este conhecimento ajuda na interação médico-doente, pois o médico compreende a percepção que o doente tem acerca da doença e das consequências desta no quotidiano.

Com este artigo de revisão, é possível concluir que o impacto da DA em idade pediátrica é de tal forma exuberante que supera o impacto de doenças pediátricas comuns como a Asma e a Diabetes *Mellitus*. O impacto da DA depende em grande parte da idade das crianças. Em crianças mais novas, são comuns as alterações emocionais e comportamentais, apresentando-se: chorosas, irritáveis, sensíveis, medrosas, piegas, frustradas e com maior necessidade de colo. Outras características comuns são a dependência excessiva, hiperatividade, inquietação e uma grande necessidade de captar a atenção, coçando-se mais frequentemente que o habitual.



Em relação à infância mais tardia e adolescência, questões relacionadas com a vida social e escolar assumem um papel mais relevante. A adolescência é uma etapa da vida crucial para a construção da autoidentidade, autoestima e personalidade, e a aparência física contribui muito para essa construção. Conclui-se que os estudos dirigidos aos adolescentes com DA e ao impacto da doença nas suas vidas são escassos, sendo necessário estudos futuros. Mesmo assim, sabe-se que os adolescentes podem sentir embaraço relativamente à sua aparência e podem sofrer de rejeição, *bullying* e gozo, por parte dos pares.

Em relação a problemas de saúde mental, vários estudos demonstraram risco aumentado de desenvolvimento destes problemas em crianças com DA, estando provada a associação positiva entre DA e DAH e DEA. A associação entre DA e DEA necessita de estudos que clarifiquem o mecanismo patofisiológico na sua origem. Apesar de haver um risco aumentado de desenvolver certos problemas mentais, o stress causado pela DA não significa obrigatoriamente que estamos perante uma doença psicológica, ou seja, podem estar presentes sintomas de ansiedade ou depressão sem que haja tradução desses sintomas em doenças do comportamento ou do humor. Na realidade, a DA aumenta o stress psicológico e diminui a QdV em crianças com DA, embora a incidência de doenças psicológicas não esteja aumentada nesta população, com exceção da DA severa. Por outro lado, eventos de vida stressantes e o stress psicológico resultante de doenças psicológicas, como a depressão, podem estar na origem de exacerbações. A verdadeira relação causal entre stress psicológico e DA deve ser clarificada.

Os distúrbios do sono, que afetam 60% das crianças com DA, são uma das consequências da DA e, por outro lado, são causadores de muitos outros prejuízos na vida destas crianças: diminuem a QdV das crianças e dos pais e aumentam a incidência de défices comportamentais nas crianças. Pensa-se ainda que causam impacto na performance neurocognitiva, apesar de ainda se desconhecer o impacto real. Estes distúrbios relacionam-

se essencialmente com o prurido: quanto mais severo for, menor será a qualidade do sono. Consequentemente a um sono menos eficaz, as crianças apresentam dificuldade em acordar, cansaço durante o dia, alterações de humor, irritabilidade, perda de concentração e prejuízo da performance escolar, podendo mesmo resultar em evicção/fobia escolar. Numa tentativa de solucionar estes problemas de sono, 30% das famílias optam pela partilha da cama entre pais e filhos, uma estratégia desvantajosa para ambos com diminuição generalizada da QdV.

A QdV de vida parental também sofre grandes alterações, essencialmente devido ao tempo e energia dispensados nas rotinas de tratamento e gestão da doença. A depressão em mães de crianças com DA demonstrou ser duas vezes superior, em comparação com mães de crianças asmáticas. Os pais referem repercussões sociais e sentem-se culpados, recriminados, preocupados e frustrados com a doença dos filhos. Para além da gestão da terapêutica, é necessário que os pais estejam atentos a comportamentos potencialmente difíceis. Atendendo às inúmeras exigências que os pais e as crianças têm de enfrentar diariamente, os programas educacionais assumem uma relevância marcada, capacitando as famílias de estratégias que lhes permitam lidar com a DA quotidianamente. A educação não se deve centrar apenas nas questões relacionadas com o tratamento, devendo estender-se aos domínios emocionais e comportamentais das crianças e tentando ultrapassar alguns medos dos pais, nomeadamente no que respeita os efeitos secundários de alguns medicamentos. Outro fator que deve ser estimulado em termos educacionais é a resiliência, pois crianças resilientes adaptam-se positivamente à doença. Estes programas têm mostrado grande eficácia, diminuindo a inflamação da pele e melhorando a QdV e a adesão terapêutica.

Para uma correta avaliação do impacto da DA na QdV das crianças e dos pais, foram criados inquéritos cujo número tem crescido significativamente desde 2000. Os profissionais de saúde estão hoje mais consciencializados de que quanto maior e melhor for o conhecimento sobre a QdV, mais adequadas serão as decisões tomadas em relação ao tratamento.

Atualmente existem 22 inquéritos genéricos, específicos da Dermatologia e específicos da DA. Apesar de serem comumente designados de inquéritos de QdV, a maioria centra-se em sintomas primários e funcionamento. A única escala que diz verdadeiramente respeito à QdV é a PIQoL-AD. Na Dermatologia, os métodos específicos da doença são mais sensíveis e úteis do que os genéricos, no entanto, o ideal é a combinação de ambos, para uma percepção mais global do impacto da doença. Na DA, o inquérito mais usado é o CDLQI, específico da Dermatologia e destinado a crianças entre os 5 e os 16 anos. A pontuação final varia entre 0 e 30, aumentando o impacto à medida que a pontuação aumenta. É um questionário simples de usar na prática clínica e passível de ser completado em 2 minutos. Ainda assim, o número reduzido de itens pode originar resultados inferiores, ou seja, tradutores de baixo impacto da DA, em doentes com grande impacto psicossocial mas com pouco sintomas. Outros questionários, como o DLQI, DFI, IDQoL-AD, PIQoL-AD e CADIS são também muito referenciados na literatura. PIQoL-AD e CADIS têm sido alvo de maior investigação por serem instrumentos mais recentes e inovadores.

PIQoL-AD destina-se aos pais de crianças com DA, com idade igual ou inferior a 8 anos, avaliando a QdV parental. Uma vez que a QdV parental se relaciona com a severidade da DA pediátrica, a sua medição permite uma avaliação global do impacto da doença e do tratamento na família. A principal característica distintiva deste inquérito prende-se com o facto de se basear num modelo teórico de necessidades, ou seja, avalia de que forma as necessidades dos indivíduos estão a ser afetadas pela doença e tratamento. Uma vantagem deste instrumento é que foi desenvolvido simultaneamente em vários países, tendo sido possível remover itens que eram problemáticos em uma ou mais línguas. PIQoL-AD foi usado em estudos de comparação de pimecrolimus com cuidados básicos da pele. Houve melhoria dos resultados de PIQoL-AD ao longo do tempo de tratamento com pimecrolimus, demonstrando uma evolução positiva na QdV dos pais. Apesar das inúmeras vantagens deste inquérito, a sua

administração e interpretação rápidas nem sempre são fáceis, em comparação com inquéritos semelhantes.

CADIS também é uma escala recentemente validada e tem a particularidade de combinar o impacto da DA em crianças americanas com idades inferiores a 6 anos e o impacto nos pais, sendo que cada uma das partes preenche as questões relativas às 4 categorias: saúde física, saúde emocional, funcionamento físico e funcionamento social. A grande vantagem de CADIS é a importância dada à saúde emocional, visto que 17 dos 45 itens dizem respeito às emoções. Por outro lado, é uma escala extensa, com algumas dificuldades de classificação. Apesar da boa validade de conteúdo e construção, são necessários estudos adicionais para poder ser usada na investigação clínica.

Neste artigo foi ainda abordada a relação entre questionários de QdV e escalas de severidade, havendo conclusões díspares em diferentes estudos. Embora alguns estudos comprovem associações positivas entre métodos de avaliação da severidade da DA e instrumentos de avaliação da QdV, concluiu-se que as correlações entre ambos são fracas e, por isso, correspondem a diferentes domínios da avaliação da doença. Deste modo, uma estratégia integrada, onde estejam contemplados os dois tipos de instrumentos, pode ajudar a melhorar o cuidado holístico de crianças com DA.

No futuro, há questões que têm de ser aperfeiçoadas, tendo como objetivo uma percepção mais cuidada do impacto da DA pediátrica na QdV da criança e da família. Até ao momento nenhum questionário mostrou ser o ideal para todas as situações clínicas, sendo necessário utilizar vários questionários em simultâneo. Apesar da urgência em desenvolver novos instrumentos, que respondam às necessidades reais da prática clínica, estes apenas devem ser utilizados quando forem comprovadas as suas validade e confiabilidade. Outra questão importante, a contornar no futuro, tem a ver com os inquéritos específicos da DA que, embora tenham sido usados na investigação clínica para quantificação da QdV, na prática clínica

diária ainda não foi demonstrado serem úteis. Resumindo, é necessário atingir um compromisso entre escalas com vários itens, capazes de adquirir mais dados no contexto clínico, e as escalas com menos itens, capazes de adquirir menos dados, mas mais fáceis de utilizar no contexto clínico, incluindo sempre a avaliação do doente em relação ao prurido, central na morbilidade da DA.

## **15. AGRADECIMENTOS**

No final deste processo de leitura, reflexão crítica, escrita e, conseqüentemente, aprendizagem, quero tornar presentes, pelo agradecimento, todos os que me possibilitaram a concretização do que começou por ser um projeto de tese de mestrado na minha área científica, a Medicina.

Em primeiro lugar, um agradecimento muito forte à Professora Doutora Ana Todo-Bom e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, que me acompanharam de um modo próximo, interativo e, por isso, me facilitaram o acesso ao conhecimento e à reformulação da minha escrita.

De seguida, aos Professores que, ao longo dos anos, me possibilitaram perceber que área ou áreas gostaria de escolher para foco deste meu trabalho.

Finalmente, na esfera dos afetos, à minha família, ao meu namorado e aos meus amigos, que sempre estiveram lá para me darem força em todos momentos.

## 16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garg N, Silverberg JI. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2015;33(3):281–288.
2. Wolter S, Price HN. Atopic Dermatitis. *Pediatric Clinics of North America*. 2014;61(2):241–260.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338–351.
4. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2015;35(1):161–168.
5. Eichenfield LF, Totri C. Optimizing outcomes for paediatric atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(1):31–37.
6. Kelsay K, Klinnert M, Bender B. Addressing psychosocial aspects of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2010;30(3):385–396.
7. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(1):116–132.
8. Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(2):327–349.
9. Ahrens B, Staab D. Extended implementation of educational programs for atopic

- dermatitis in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(3):190–196.
10. Chow MYK, Morrow AM, Cooper RSC, Leask J. Condition-specific quality of life questionnaires for caregivers of children with pediatric conditions: A systematic review. *Quality of Life Research*. 2013;22(8):2183–2200.
  11. Manzoni APDDS, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi ARDS, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012;87(3):361–368.
  12. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatologic Therapy*. 2006;19(2):104–107.
  13. Chamlin SL, Chren M-M. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2010;30(3):281–8.
  14. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *International Journal Clinical Practice*. 2006;60(8):984–992.
  15. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Medicine Reviews*. 2010;14(6):359–369.
  16. Holm EA, Wulf HC, Stegmann H, Jemec GBE. Life quality assessment among patients with atopic eczema. *British Journal of Dermatology*. 2006;154(4):719–725.
  17. Hon KLE, Kam WYC, Lam MCA, Leung TF, Ng PC. CDLQI, SCORAD and NESS: Are they correlated? *Quality of Life Research*. 2006;15(10):1551–1558.
  18. Bergstrom KG. Truth or fiction: Risk Factors for Childhood Atopic Dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012;11(1):126–128.
  19. Akcay A, Tamay Z, Ones U, Guler N. What do child daycare center teachers know about atopic dermatitis? *Pediatric Dermatology*. 2014;31(1):54–58.



20. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(6):1251–1258.
21. Tatyana Shaw, Gabriel P. Currie, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: Data from 2003 National Survey of Children’s Health. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131(1):67–73.
22. Vachiramon V, Tey HL, Thompson AE, Yosipovitch G. Atopic dermatitis in African American Children: Addressing Unmet Needs of a Common Disease. *Pediatric Dermatology*. 2012;29(4):395–402.
23. Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Campbell LE, Sandilands A, et al. The persistence of atopic dermatitis and Filaggrin mutations in a US longitudinal cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(4):912–917.
24. Garret J, Hoffstad O, Apter A. Racial comparison of filaggrin null mutations in asthmatics in a U.S. population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5):1232–1234.
25. Weber AS, Haidinger G. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents’ education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(7):1028–1035.
26. Badalà F, Nouri-mahdavi K, Raoof DA. An Update on the Genetics of Atopic Dermatitis: Scratching of the Surface in 2009. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;125(1):16–31.
27. Maria M, Costa M, Leite S. Alterações da barreira cutânea na dermatite atópica - o papel da filagrina Alterações da barreira cutânea na dermatite atópica - o papel da filagrina. 2012.

28. Arkwright PD, Stafford JC, Sharma V, Kingdom U. Atopic Dermatitis in Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. 2016;2(4):388–395.
29. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2010;105(2):99–106.
30. Falcão do Amaral CS, March MFBP, Sant’Anna C. Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012;87(5):717–723.
31. Morais P, Mota AF. Mutações no gene FLG e eczema atópico - o estado da arte. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2010;68:477–489.
32. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017;37(1):75–93.
33. Ong PY, Leung DYM. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy Immunology*. 2016;51(3):329–337.
34. Williams MR, Gallo RL. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15(11):1–10.
35. Baviera G, Leoni MC, Capra L, Cipriani F, Longo G, Maiello N, Ricci G, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–5.
36. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4(1):1–6.
37. Kong HH, Segre JA. Skin Microbiome: Looking Back to Move Forward. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(302):933–939.
38. Lynde CW, Andriessen A, Bertucci V, McCuaig C, Skotnicki S, Weinstein M, Wiseman M, et al. The Skin Microbiome in Atopic Dermatitis and Its Relationship to

- Emollients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2016;20(1):1–8.
39. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DYM, Li H. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(4):1233–1236.
  40. Barrett, Meagan ML. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of NA*. 2017;37(1):11–34.
  41. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(suppl 1):34–40.
  42. Alexopoulos A, Kakourou T, Orfanou I, Xaidara A, Chrousos G. Retrospective analysis of the relationship between infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2014;31(2):125–130.
  43. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Lancet*. 1996;348(9030):769–70.
  44. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 1998;351(9117):1715–1721.
  45. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MMG, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *The British Journal of Dermatology*. 2008;158(4):754–765.
  46. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm)*. 1980;92:44–47.
  47. Williams HC, Burney PGJ, Pembrokef AC, Hay RJ. The U . K . Working Party ’ s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis III: Independent hospital validation. *British Journal of Dermatology*. 1994;131:406–416.
  48. van Oosterhout M, Janmohamed SR, Spierings M, Hiddinga J, De Waard-Van Der Spek FB, Oranje AP. Correlation between objective SCORAD and three-item severity score used by physicians and objective PO-SCORAD used by parents/patients in

- children with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2015;230(2):105–112.
49. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, Gern JE. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):668–71.
  50. Kim DHW, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27(11):1327–32.
  51. van Valburg R. Quality of Life Measurement and its Relationship to Disease Severity in Children with Atopic Dermatitis in General Practice. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011;91:147–151.
  52. Coutanceau C, Stalder JF. Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology*. 2014;229(3):248–255.
  53. Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and Associated Treatments in Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2016;18(1):45–57.
  54. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis: section 4. Prevention of Disease Flares and Use of Adjunctive Therapies and Approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(6):1218–1233.
  55. Bath-Hextall FJ, Delamere FM, Williams H. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Skin Group*. 2008;(1).
  56. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of Lymphoma Following Exposure to Calcineurin Inhibitors and Topical Steroids in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(4):808–816.
  57. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A

- randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):353–359.
58. Kuo I-H, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(2):266–78.
  59. McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2008;8(3):228–231.
  60. Lipowski Z. Psychological aspects of disease. *Ann Intern Med*. 1969;71(6):1197–1206.
  61. Graham-Brown R. Measuring the impact of childhood atopic dermatitis. *International Journal Clinical Practice*. 2006;60(8):891–895.
  62. Brown MM, Chamlin SL, Smidt AC. Quality of Life in Pediatric Dermatology. *Dermatologic Clinics*. 2013;31(2):211–221.
  63. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(1):145–151.
  64. Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;66(3):404–411.
  65. Yaghmaie, P, Koudelka, C, Simpson E. Mental Health Comorbidity in Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(2):428–433.
  66. Schmitt J. Atopic Eczema and Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder in a Population-Based Sample of Children and Adolescents. *JAMA Dermatology*. 2009;301(7):724–726.
  67. Billeci L, Tonacci A, Tartarisco G, Ruta L, Pioggia G, Gangemi S. Association Between Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review.

- American Journal of Clinical Dermatology*. 2015;16(5):371–388.
68. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Kern S, Hellhammer DH. Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris) - Do they parallel stress-induced endocrine changes in TH2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4):439–446.
  69. Bockelbrink A, Heinrich J, Schäfer I, Zutavern A, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, et al. Atopic eczema in children: Another harmful sequel of divorce. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;61(12):1397–1402.
  70. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2010;64(3):269–273.
  71. Mitchell AE, Fraser JA, Morawska A, Ramsbotham J, Yates P. Parenting and childhood atopic dermatitis: A cross-sectional study of relationships between parenting behaviour, skin care management, and disease severity in young children. *International Journal of Nursing Studies*. 2016;64:72–85.
  72. Kaugars AS, Klinnert MD, Price M, Polintan ML, Atkins IFM. Physical and psychosocial functioning of children with Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003:156.
  73. Chamlin SL, Cella ÅD, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Lai ÅJ. Development of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale : Initial Validation of a Quality-of-Life Measure for Young Children with Atopic Dermatitis and their Families. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125(6):1106–1111.
  74. Chamlin SL. Effects of Atopic Dermatitis on Young American Children and Their Families. *Pediatrics*. 2004;114(3):607–611.

75. Moore K, David TJ, Murray CS, Child F, Arkwright PD. Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: A prospective comparative study. *British Journal of Dermatology*. 2006;154(3):514–518.
76. Schut C, Mahmutovic V, Gieler U, Kupfer J. Patient education programs for childhood atopic dermatitis: who is interested? *Journal of the German Society of Dermatology*. 2012;10(9):657–661.
77. Son HK, Lim J. The effect of a web-based education programme (WBEP) on disease severity, quality of life and mothers' self-efficacy in children with atopic dermatitis. *Journal of Advanced Nursing*. 2014;70(10):2326–2338.
78. Chisolm SS, Taylor SL, Gryzwacz JG, O'Neill JL, Balkrishnan RR, Feldman SR. Health behaviour models: a framework for studying adherence in children with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009;35(3):228–232.
79. Chisolm SS, Taylor SL, Balkrishnan R, Feldman SR. Written action plans: Potential for improving outcomes in children with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(4):677–683.
80. Barbarot S, et al. Therapeutic Patient Education in Children with Atopic Dermatitis: Position Paper on Objectives and Recommendations. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(2):199–206.
81. De Montigny F, Lacharité C. Perceived parental efficacy: Concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;49(4):387–396.
82. Kim DH, Im YJ. Resilience as a protective factor for the behavioral problems in school-aged children with atopic dermatitis. *Journal of child health care: for professionals working with children in the hospital and community*. 2014;18(1):47–56.
83. Im YJ, Kim DH. Factors associated with the resilience of school-aged children with atopic dermatitis. *Journal of Clinical Nursing*. 2012;21(1–2):80–88.

84. Lewis-Jones S. Measuring the Burden of Atopic Eczema in Young Children and the Family Unit. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125(6):viii–ix.
85. Chernyshov PV, Kaliuzhna LD, Reznikova AA, Basra MKA. Comparison of the impairment of family quality of life assessed by disease-specific and dermatology-specific instruments in children with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(6):1221–1224.
86. Ludwig MWB, Oliveira MDS, Muller MC, De Moraes JFD. Qualidade de vida e localização da lesão em pacientes dermatológicos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009;84(2):143–150.
87. McKenna SP, Whalley D, Dewar AL, Erdman RAM, Kohlmann T, Niero M, Baró E, et al. International development of the Parents' Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis (PIQoL-AD). *Quality of Life Research*. 2005;14(1):231–241.
88. McKenna SP, Whalley D, de Prost Y, Staab D, Huels J, Paul CF, Assche D. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981): Impact on quality of life and health-related quality of life. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20(3):248–254.
89. Hon KLE, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008;33(6):705–709.
90. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;59(Suppl 7):7–11.