



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Elisa Fontenelle de Oliveira

**Validação do questionário escrito ISAAC módulo
eczema atópico para inquérito telefônico**

Rio de Janeiro

2021

Elisa Fontenelle de Oliveira

**Validação do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para inquérito
telefônico**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Médicas da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador : Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

O48 Oliveira, Elisa Fontenelle de.
Validação do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para
inquérito telefônico/ Elisa Fontenelle de Oliveira– 2021.
99 f

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir
Coorientador: Prof.^a Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade
de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Pediatria - Teses. 2. Dermatite Atópica. 3. Epidemiologia - Teses. 4. Eczema.
5. Questionários. I. Kuschnir, Fábio Chigres. II. Valle, Solange Oliveira Rodrigues.
III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

CDU 616.529.2

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Elisa Fontenelle de Oliveira

Validação do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para inquérito telefônico

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 02 de dezembro de 2021.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof.^a Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Banca Examinadora: _____
Prof.^a Dra. Luna Azulay-Abulafia
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Flávio Roberto Sztajnbok
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Sergio Duarte Dortas Junior
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido, meu maior incentivador e mestre, e aos meus pais e irmãs, que me permitiram trilhar esse caminho e sempre me apoiaram.

AGRADECIMENTOS

Anos se passaram e muitas tentativas de realização desse sonho também ficaram para trás. Quando julguei que seria impossível essa conclusão do curso de Mestrado, tive não apenas a ajuda incondicional do meu marido, Alexandre Gripp, sempre me impulsionando a seguir em frente, como da minha mãe, Hellenita Fontenelle de Oliveira e das minhas irmãs Gisele Fontenelle de Oliveira Castro e Fernanda Fontenelle de Oliveira Santos, me ajudando com incentivo, traduções e formatações. Sinto muitíssimo a ausência física do meu amado pai, Fernando de Oliveira, pois gostaria de compartilhar com ele esse feito.

Não poderia deixar de agradecer aos meus queridos orientadores, Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir e Profa. Dra. Solange Oliveira Rodrigues Valle, pela disponibilidade, paciência e generosidade.

Muitas pessoas também fizeram parte dessa jornada, direta ou indiretamente: a querida secretária da Dermatologia do HUPE, Denise da Silva Moraes Felix que me ajudou prontamente com documentos; a ex-residente e agora alergista e imunologista Camila Penedo que auxiliou na coleta de dados da pesquisa; a meus colegas do IFF que encaminharam pacientes, e a minha banca de qualificação composta pelo professores doutores Flavio Roberto Sztajn bok, Anna Tereza Miranda Soares de Moura e Sergio Duarte Dortas Junior, com excelentes sugestões para aprimorar minha dissertação. Foi com muita alegria que pude contar com a avaliação preciosa da professora doutora Luna Azulay-Abulafia.

Agradeço ainda aos professores das disciplinas do curso de Mestrado pela dedicação e amor ao ato de ensinar, e aos meus colegas de mestrado.

Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo.
Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa.
Por isso aprendemos sempre.

Paulo Freire

RESUMO

OLIVEIRA, Elisa Fontenelle. *Validação do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para inquérito telefônico*. 2021. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

O Eczema Atópico (EA) é uma doença cutânea crônica, inflamatória, frequente na infância. Sua real prevalência é desconhecida em muitos países do mundo. O objetivo deste trabalho foi validar e verificar a reprodutibilidade do questionário ISAAC módulo eczema (QEEA) por via telefônica. Trata-se de um estudo observacional que recrutou responsáveis de 100 pacientes entre 6 e 7 anos de idade (com e sem diagnóstico de EA), para responderem entrevistas quinzenais utilizando o QEEA em três ocasiões: duas por via telefônica e uma presencial. Reprodutibilidade e concordância entre métodos foram calculadas utilizando o coeficiente *kappa*. Para a validação foram analisadas sensibilidade, especificidade e acurácia. Entre Agosto de 2019 e Janeiro de 2020 foram analisados os dados de 88 crianças, dos quais, 36.4% do grupo EA e 59.1% do sexo masculino. As mães predominaram como respondedoras em ambos os grupos. A análise de reprodutibilidade mostrou concordância quase perfeita para o indicador “lesões em locais típicos” e substancial para todos os restantes. No estudo de validação, a maioria dos indicadores de EA apresentaram alta sensibilidade ($\geq 87.5\%$) e especificidade ($\geq 80.4\%$), exceto os referentes à cronicidade e ao “diagnóstico médico de eczema” que mostraram baixa sensibilidade (34.4% e 40.6%, respectivamente), mas alta especificidade (91.1% e 98.2%, respectivamente). A concordância entre os dois métodos de coleta de informações mostrou-se quase perfeita nas questões: “lesões pruriginosas recidivantes”, “lesões nos últimos 12 meses” e “lesões em locais típicos”, e foi substancial para as restantes. Nossos resultados demonstraram excelente reprodutibilidade comparando o QEEA aplicado em duas diferentes ocasiões por via telefônica, e também muito boa concordância entre a entrevista telefônica e a presencial. Foi ainda capaz de discriminar pacientes com e sem EA, configurando-se ferramenta apropriada para estudos epidemiológicos em EA.

Palavras-chave: Eczema Atópico. Epidemiologia. Questionários. Estudo de validação. Infância. Pediatria. Inquérito.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Elisa Fontenelle. *Validity of the eczema component ISAAC written questionnaire obtained by telephone survey*. 2021. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021

Atopic eczema (AE) is a chronic inflammatory cutaneous disease, frequent in childhood. Its accurate prevalence is unknown in many countries. The aim of this study was to assess the validity and reproducibility of the ISAAC written questionnaire (IEWQ) for 6-7-year-old children administered through telephone interviews. It is an observational study that recruited parents/caregivers of one hundred patients aged 6-7-year-old (with and without AE) to answer biweekly interviews using IEWQ in three different occasions: the first and the third contacts through telephone interviews, and the second contact in person. Reproducibility and concordance correlation coefficient were assessed using kappa (κ) coefficient. Construct validity used sensitivity, specificity and accuracy coefficients. Between August 2019 and January 2020, data from 88 children were analyzed: 36.4% from the AE group and 59.1% were of the male gender. Mothers were the main respondents in both groups. The reproducibility data showed almost perfect agreement for the “*Itch in typical sites*” ($k=0.812$) indicator; while substantial agreement was observed for all the other indicators (k range, 0.660-0.809). The results of construct validity showed that all questions presented high specificity ($\geq 80.4\%$) and sensitivity ($\geq 87.5\%$), except sensitivity referring to chronicity and medical diagnosis (34.4% and 40.6%, respectively). The concordance between the two different interview methods showed almost perfect agreement for “*Any history of itch rash*”, “*Itch rash in the last 12 months*”, and “*Itch in typical sites*” and substantial agreement for the others. Our results show that the IEWQ obtained by telephone interview has excellent reproducibility comparing two different telephone interviews and very good concordance between in person and telephone interviews. It was also able to discriminate patients with and without AE proving to be an appropriate tool in epidemiological studies on childhood AE.

Keywords: Atopic Eczema. Epidemiology. Questionary. Validation study. Childhood. Pediatrics. Inquiry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Eczema subagudo na face de um lactente	21
Figura 2 – Xerodermia e liquenificação com sinais de escoriações	21
Figura 3 – Ictiose Vulgar	23
Figura 4 – Infecção bacteriana secundária	34
Figura 5 – Eczema herpético	35
Figura 6 – Dermatite das mãos	37
Figura 7 – Conjuntivite alérgica	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Atividades das respostas imunes Th1 e Th2	26
Quadro 2 - Critérios de Hanifin e Rajka para Dermatite Atópica	29
Quadro 3 - Critérios do Reino Unido para Dermatite Atópica	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Reprodutibilidade dos indicadores de EA do QEEA para 6-7 anos de idade aplicados através de entrevistas telefônicas aos seus cuidadores.....	59
Tabela 2 –	Validação dos indicadores de eczema do QEEA para 6-7 anos de idade obtidos por meio de entrevistas telefônicas com os cuidadores comparado com o diagnóstico clínico de EA.....	60
Tabela 3 –	Concordância entre as respostas ao QEEA fornecidas presencialmente pelos cuidadores de crianças entre 6-7 anos de idade e as respostas obtidas na 1ª entrevista telefônica	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
BRFSS	Behavioral Risk Factor Surveillance System
CTACK ou CCL27	Quimiocina cutânea para atração de células T (cutaneous T-cell-attracting chemokine)
CLA	Antígeno cutâneo associado ao linfócito
DA	Dermatite atópica
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
EA	Eczema atópico
EASI	Eczema Area and Severity Index
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
GM-CSF	Fator de crescimento derivado de granulócitos-monócitos
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto-UERJ
IFN	Interferon
IFF	Instituto Fernandes Figueira-FIOCRUZ
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IL-4Ralfa	Subunidade alfa do receptor de IL-4
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LEKTI	Inibidor de protease linfoepitelial tipo-Kazal 5
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal
NMF	Fator de hidratação natural
Nupens/USP	Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo
PAM	Peptídeo antimicrobiano
Percent. Concord. Acaso	Percentual de concordância esperado apenas pelo acaso
Percent. Concord. Obs.	Percentual de concordância observado
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
QE	Questionários escritos
QEAI	Questionário ISAAC módulo asma
QEEA	Questionário ISAAC módulo eczema

RJ	Rio de Janeiro
RNAm	RNA mensageiro
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TLRs	Toll-like receptors
TSLP	Linfopoiatina do estroma tímico
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1 REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1 Eczema atópico	18
1.1.1 <u>Definição</u>	18
1.1.2 <u>Aspectos clínicos</u>	19
1.1.3 <u>Etiopatogenia</u>	23
1.1.4 <u>Fatores de risco</u>	30
1.1.5 <u>Fatores agravantes</u>	32
1.1.6 <u>Complicações</u>	34
1.1.7 <u>Comorbidades</u>	36
1.1.8 <u>Diagnóstico</u>	39
1.1.9 <u>Diagnóstico diferencial</u>	42
1.1.10 <u>Epidemiologia</u>	42
1.1.10.1 ISAAC módulo Eczema atópico 6-7 anos	45
1.1.10.2 Inquéritos epidemiológicos por métodos eletrônicos de entrevistas telefônicas – VIGITEL	47
1.2 Validade e confiabilidade de testes diagnósticos	48
1.3 Impacto do EA	50
2 JUSTIFICATIVA	52
3 OBJETIVOS	53
3.1 Objetivo geral	53
3.2 Objetivos específicos	53
4 MÉTODOS	54
4.1 Desenho do estudo	54
4.2 População/amostra e local do estudo	54
4.3 Tamanho da amostra / cálculo amostral	54
4.4 Critérios de inclusão	55
4.5 Critérios de exclusão	55
4.6 Coleta de dados	55
4.7 Análise estatística	56
5 ASPECTOS ÉTICOS	57
6 RESULTADOS	58

7 DISCUSSÃO	62
CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS	68
ANEXO A - SCORAD	77
ANEXO B - Questionário ISAAC – módulo eczema 6-7 anos	78
ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética	79
ANEXO D – Comprovação de aceite do artigo científico	82
ANEXO E – Formato do artigo científico	83

INTRODUÇÃO

O Eczema Atópico (EA), ou dermatite atópica (DA), é uma doença cutânea inflamatória, crônica e recidivante, bastante comum. Ela é mais frequente, mas não exclusiva, na infância. Comumente se associa a níveis elevados de Imunoglobulina E (IgE) além de história pessoal e/ou familiar de atopia.^{1,2,3}

A denominação DA foi dada em 1930 por Hill e Sulzberger em substituição à neurodermatite disseminada e ao EA.⁴ Na literatura médica pode-se encontrar tanto a primeira quanto a última, sendo ambas sinônimos.⁵

Clinicamente se caracteriza, com maior frequência, por xerodermia e prurido. Há importante variação de apresentação⁶, que pode ser influenciada não apenas pela faixa etária, mas também pela atividade da doença e condições sócio-econômicas. A forma aguda se caracteriza por lesões eritematosas e exsudativas; a subaguda por pápulas eritematosas, exsudação, descamação e crostas; e a crônica possui a liquenificação como marco. Não é raro o encontro de lesões em diferentes estágios num mesmo paciente.

Nos lactentes, a localização mais encontrada das lesões cutâneas se dá na face, no couro cabeludo e na superfície extensora dos membros, geralmente com aspecto agudo ou subagudo. Nas crianças maiores e nos adolescentes, a exsudação diminui, mas a liquenificação aumenta e afeta, predominantemente, as regiões flexurais. Os adultos tendem a ter lesões mais localizadas e liquenificadas.⁷ Entretanto, independente da faixa etária, o acometimento pode atingir praticamente qualquer local da pele nos casos exuberantes, se expressando inclusive como eritrodermia.

O curso é crônico e recidivante, por meses a anos, raramente com períodos de inatividade nos quadros graves. A tendência é de melhora no final da infância, mas pode ser persistente, com possível associação com idade de início, gravidade e sexo.⁸

As infecções cutâneas são bastante comuns, facilitadas pelo comprometimento da barreira epidérmica e escoriações constantes. Colonização pelo *Staphylococcus aureus* acontece na maioria dos pacientes com EA, o que pode ser associado a períodos de exacerbação da doença.⁹ Mais raramente nota-se infecção herpética com disseminação, conhecida como eczema herpético.

Os principais fatores de risco para o EA são história familiar de atopia (EA, asma ou rinite alérgica) e a mutação do gene da filagrina envolvido na função de barreira epidérmica.¹⁰

Os indivíduos que têm EA e predisposição genética para produzir IgE após exposição a alérgenos podem desenvolver a conhecida “marcha atópica”, uma sequência de EA, rinite alérgica e asma.^{1,11,12}

A sensibilização a determinados alimentos pode ocorrer entre 30-80% dos pacientes com EA.¹³ Há maior risco de urticária ou anafilaxia induzida por alimento.¹⁴ Existem alguns trabalhos associando EA com síndrome metabólica.¹⁵ Embora não seja uma condição potencialmente fatal, o prurido incessante pode resultar em escoriações, infecções secundárias e distúrbios no sono, este último muitas vezes compartilhado com toda a família.^{16,6} O EA constitui preocupação global de saúde pública, considerando sua prevalência crescente e alto custo financeiro.^{17,18,19,20}

Existem evidências de alguns transtornos e sintomas psiquiátricos, talvez influenciados pela gravidade da dermatite e por outros fatores que impactam negativamente na qualidade de vida do paciente, como privação de sono, prurido incontrolável e constrangimento.^{21,22}

O diagnóstico do EA é basicamente clínico, através da anamnese e do exame dermatológico, uma vez que não existe um marcador laboratorial específico.²³ Há dificuldade de aplicação dos critérios diagnósticos em estudos epidemiológicos já que diferentes metodologias são adotadas.⁵

O EA afeta, aproximadamente, 5-20% das crianças em todo o mundo, segundo fontes obtidas especialmente na Europa. Sua real prevalência e gravidade são desconhecidas em muitos países.^{6,20,24} O International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) foi criado com a intenção de valorizar o estudo epidemiológico nas doenças alérgicas estabelecendo uma metodologia padronizada, facilitando a colaboração internacional²⁵, e desta forma, permitindo comparações de prevalências em diferentes países.²⁶

Em 1999, 56 países colaboraram num estudo sobre prevalência e gravidade de EA empregando a metodologia ISAAC. Dentre as duas faixas etárias estudadas, notou-se predomínio de prevalência entre 6-7 anos, mas maior gravidade entre 13-14 anos de idade. Prevalências acima de 15% foram encontradas na África urbana, nos Bálcãs, no norte e oeste da Europa, na Inglaterra, na Austrália, na Nova Zelândia e no Japão. Já na China, no leste europeu e na Ásia central, elas foram abaixo de 5%. A participação do Brasil ocorreu em cinco capitais (Porto Alegre, São Paulo, Curitiba, Salvador e Recife), com variações de prevalências entre 6.6-9.6% nas crianças de 6-7 anos e entre 3.7-9.2% nas de 13-14 anos.⁶ Sua incidência parece estar aumentando, principalmente nas áreas urbanas e em países desenvolvidos. Uma

revisão sistemática de estudos epidemiológicos feitos entre 1990 e 2010 encontrou tendência crescente na África, na Ásia oriental, no ocidente e partes do norte da Europa.²⁴

O inquérito epidemiológico por telefone, quando comparado ao domiciliar presencial possui vários atrativos, como menor custo operacional e celeridade na divulgação de resultados.²⁷ O Ministério da Saúde, por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, com o suporte técnico do Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo - Nupens/USP, implantou no ano de 2006, o sistema VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. O VIGITEL entrevista amostras probabilísticas de indivíduos com 18 ou mais anos de idade que possuam telefone em seus domicílios empregando questionários que abordam fatores de risco ou proteção para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).^{27,28}

Valle *et. al*, em 2012, em trabalho pioneiro, validaram e verificaram a reprodutibilidade do questionário escrito do módulo asma do ISAAC (QEAI) para escolares de 6-7 anos por via telefônica.²⁸ Posteriormente, os mesmos autores, estimaram a prevalência e gravidade da asma em escolares de 6-7 anos da cidade do RJ, utilizando-se do sistema VIGITEL para aplicação do QEAI.²⁹

Há necessidade de maior número de estudos para gerar novas hipóteses de fisiopatogenia, avaliar fatores associados e estimar o impacto global desta doença permitindo melhor planejamento dos serviços de saúde.^{6,20,24}

Os objetivos deste estudo foram validar e verificar a reprodutibilidade do questionário ISAAC módulo eczema (QEEA) por via telefônica e assim contribuir para o refinamento de estudos epidemiológicos sobre EA em crianças através de uma ferramenta padronizada, rápida e de baixo custo.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Eczema atópico

1.1.1 Definição

Embora seja uma condição comum, o EA é de difícil definição pois pode haver grande variabilidade clínica com relação à morfologia (lesões agudas, subagudas ou crônicas), localização das lesões e cronologia do quadro (episódico ou persistente). Entretanto, esses fatores não devem ser empecilho, para que possamos aumentar o conhecimento específico neste tema complexo.^{5,30}

O termo atopia provém da palavra grega *atopos*, cujo significado é local atípico, estranho, paradoxal. Atopia inclui, além do EA, asma e rinite alérgica. Não existe uma definição universalmente aceita desta denominação, que parece ir além da simples presença de IgE e história de asma ou rinite alérgica. Ele reflete a predisposição genética para desenvolvimento de reação de hipersensibilidade.⁴ Vincent S. Beltrani, em seu artigo de 2002, propôs que atopia seria a expressão de um conjunto (poli)gênico e fenotípico de aberrações imunológicas, com potencial de produzir um espectro de reações inflamatórias em diferentes órgãos e sistemas, desencadeado por um perfil de citocinas com preponderância Th2.³⁰

A palavra “alergia” foi introduzida em 1906 por Clemens P. Pirquet, que a utilizou para descrever reações de imunidade protetora e hipersensibilidade. Mais tarde, houve tendência a usá-la na descrição de todos os tipos de reações imprevisíveis na pele e na mucosa. Atualmente, com frequência, ela é empregada referente às doenças mediadas pela IgE.³ O termo eczema, que em grego significa “em ebulição”, se refere às vesículas macroscopicamente evidentes nos estágios iniciais, histologicamente identificadas como espongiose (edema intercelular na epiderme).³¹

O EA é uma dermatose inflamatória, crônica ou cronicamente recidivante, intensamente pruriginosa, que afeta indivíduos e/ou famílias com outras doenças alérgicas, como asma brônquica e/ou rinoconjuntivite.³² Comumente, ele é a primeira manifestação de atopia, sendo o correspondente cutâneo da diátese atópica.³⁰

Na Idade Média, pelo menos 20 nomes foram usados na Europa para se referir ao que poderia ser EA. Em 1892, Besnier usou a palavra neurodermatite para descrever uma condição cutânea crônica e pruriginosa vista em pacientes que sofriam de desordem nervosa, posteriormente chamada prurigo de Besnier. No início de 1900, Coca notou doença semelhante concomitante a outras comorbidades, como asma e rinite alérgica, e empregou o termo atopia para se referir a esta constelação de doenças.^{5,32} Wise e Sulzberger, em 1933, denominaram-na “dermatite atópica”, descrevendo-a como doença hereditária.³²

O termo “eczema atópico” pode ser inexato porque eczema nem sempre é o seu único sinal. “Eczema alérgico” ignora suas características não-alérgicas. Nomenclaturas como “neurodermatite”, “eczema plantar” ou “eczema infantil” enfatizam aspectos etiológicos isolados. Outros nomes descritivos, como “prurigo de Besnier”, “eczema flexural” e “dermatite atópica intrínseca”, além de vários outros, são essencialmente descritivos.³⁰ Muito se debateu se a nomenclatura correta deveria ser EA ou DA, sendo ambos os termos considerados sinônimos.

Apenas após Hanifin e Rajka terem proposto uma lista de características clínicas na década de 1980, que alguma uniformidade no conceito clínico de EA se iniciou.⁵ Não obstante, poucos médicos tenham dificuldade em identificar um paciente com EA “clássico”, a apresentação clínica pode ser bastante variável, grandemente influenciada pela faixa etária, atividade da doença e condições sócio-econômicas.^{8,30}

Constitui preocupação de saúde pública global, considerando-se sua crescente prevalência e os altos custos para o sistema de saúde.²⁰

1.1.2 Aspectos clínicos

A apresentação clínica do EA é bastante variável, exceto pelo prurido, que é fundamental a tal ponto que sua ausência não permita o diagnóstico desta condição. Ele pode variar de leve a intenso e deve ser considerado mais do que o resultado de “baixo limiar”. Wahlgren *et al* descreveram o prurido atópico mais apropriadamente como a percepção inata de um leve estímulo mecânico como “prurido” e não como “toque”, o que chamaram de aloinesia (i.e, a habilidade da pele circundante reagir a um discreto estímulo inicial com mais prurido). Em pacientes com EA moderado a grave, 94% consideraram-no o sintoma que mais afetava sua qualidade de vida e 44% referiam que frequentemente ou sempre, ele era

intolerável.³⁰ É comum a piora noturna, relacionada a momentos de menor distração e temperatura corporal mais elevada.⁴

Escoriações resultam na remoção da camada superficial do tegumento. Como os receptores do prurido se localizam na epiderme, sua retirada pela coçadura pode abortar essa sensação temporariamente, embora cause dor, que pode ser melhor tolerada do que o prurido. O trauma aos vasos capilares gera sangramento local, podendo ser notado como crostas hemáticas.³⁰

São reconhecidos alguns deflagradores de prurido, que podem exacerbar o EA em alguns indivíduos através de mecanismos imunológicos e não-imunológicos. Tais gatilhos podem ser substâncias irritantes (sabões, detergentes, desinfetantes), aeroalérgenos e de contato (ácaros, pelo de animal, pólen), agentes microbianos (vírus, *Staphylococcus aureus*, fungos) e outros (alimentos, estresse psicológico, alterações climáticas ou hormonais).³⁰

O achado cutâneo mais comum é a xerose, que pode persistir por toda a vida, independente da atividade dos sintomas atópicos. Ela colabora para a ocorrência de prurido e é resultado da deficiência da função de barreira epidérmica, que leva à diminuição de conteúdo de água no estrato córneo.^{4,30}

A morfologia das lesões cutâneas é inconstante. A forma aguda se caracteriza por lesões eritematosas (devido à vasodilatação inflamatória) e exsudativas; a subaguda contém pápulas eritematosas decorrentes do edema, exsudação, descamação e crostas (secundárias ao exsudato) (Fig.1); e a crônica possui a liquenificação, em maior ou menor grau, como marco (Fig.2). Não é raro o encontro de lesões em diferentes estágios num mesmo paciente.³⁰

Figura 1 - Eczema subagudo na face de um lactente



Fonte: A autora, 2021. (arquivo pessoal do autor com autorização do responsável).

Figura 2 - Xerodermia e liquenificação flexural com sinais de escoriações



Fonte: A autora, 2021. (arquivo pessoal do autor com autorização do responsável).

Com frequência, o EA surge no início da infância. Nos lactentes, aonde predominam as lesões agudas ou subagudas, a distribuição (em geral, simétrica) mais encontrada das lesões cutâneas inclui a face, o couro cabeludo e a superfície extensora dos membros, poupando, relativamente, a área da fralda. Interessantemente, embora seja comum na face, poupa o seu maciço central (nariz e sulcos nasolabiais) – conhecido como sinal do farol. Às vezes se encontram lesões no tronco, que podem ser mais ou menos difusas.³⁰

Com o desenvolvimento da coordenação motora e o aprendizado do ato da coçadura nos locais mais acessíveis, a distribuição do eczema vai modificando.³⁰ Nas crianças maiores e nos adolescentes, a exsudação diminui, mas a liquenificação (acentuação dos sulcos cutâneos) aumenta e afeta, predominantemente, as regiões periórbitoria, cervical, antecubital, poplítea, os punhos e os tornozelos. Os adultos tendem a ter lesões mais localizadas e liquenificadas.⁷

Entretanto, independente da faixa etária, o acometimento pode atingir praticamente qualquer local da pele nos casos graves (com menor frequência axila e região inguinal), se expressando inclusive como eritrodermia (eritema e descamação afetando pelo menos 90% da superfície de área corpórea).

Há ainda variantes morfológicas e regionais de aparecimento isolado ou associado à apresentação convencional, como eczema das mãos e dos pés (com eritema, descamação e fissuras), fissuras infra e retroauriculares e infranasais (que podem ser perpetuadas por infecção bacteriana secundária), dermatite vulvar (liquenificação nos grandes lábios), dermatite do couro cabeludo, eczema do mamilo, queilite (descamação geralmente restrita ao vermelhão do lábio, mas que pode ser complicada pelo contato constante com a saliva, gerando dermatite do lambedor), lesões numulares (arredondadas semelhantes à moeda), prurigo nodular-símile e folicular.^{3,30}

A pitíriase alba, ou eczemátide, é considerada um dos “estigmas atópicos”, conjunto de marcadores constitucionais de pacientes alérgicos. Ela se caracteriza por placas hipocrômicas, finamente descamativas, mal delimitadas, com acentuação folicular. Tem predileção pela face, tronco superior e braços, e se acentua após exposição solar.³⁰ Outros “estigmas” são: sinal de Hertoghe (rarefação do terço distal dos supercílios pelo atrito crônico decorrente de prurido periórbitorio), linha de Dennie-Morgan (pregas abaixo das margens palpebrais inferiores), escurecimento periorbitário, alteração da reatividade vascular (tendência à vasoconstrição dos vasos cutâneos) expressando-se como palidez facial e dermografismo branco, ceratose pilar (pápulas foliculares distribuídas, principalmente, nas regiões malares, nos braços e face lateral

das coxas), ictiose vulgar (presença de escamas principalmente nos membros inferiores, poupando as áreas de dobras) (Fig.3) e hiperlinearidade palmar ou plantar.^{4,30}

Figura 3 - Ictiose Vulgar



Fonte: A autora, 2021. (arquivo pessoal do autor com autorização do responsável).

O curso é crônico ou cronicamente recidivante, por meses a anos, raramente com períodos de inatividade nos quadros graves. A tendência é de melhora no final da infância, mas é imprevisível e pode ser persistente, com possível associação com idade de início, gravidade e sexo.^{4,8} Numa análise de 45 estudos, incluindo mais de 110.000 participantes de 15 países, 20% dos casos de EA na infância apresentaram persistência da doença 8 anos após o diagnóstico, e menos de 5%, 20 anos após o surgimento. A idade de início foi o principal fator associado à persistência da dermatite, notada principalmente naquelas de início tardio; sendo outros fatores, a gravidade da doença e o sexo feminino.³³

1.1.3 Etiopatogenia

Pode-se dizer que, embora não completamente conhecida, a etiopatogenia do EA é multifatorial e complexa, incluindo anormalidades nas barreiras epidérmica, imunológica e microbiana. Ainda há grande debate se ele se inicia pela disfunção de barreira complicando com inflamação (teoria “outside-in”) ou se é a desregulação imune que gera danos ao

funcionamento da barreira epidérmica (“teoria inside-out”).³⁴ São importantes, paralelamente, influências ambientais, psicológicas e climáticas, dentre outras.

A epiderme é a primeira linha de defesa entre nosso organismo e o meio externo, que nos protege da entrada de substâncias irritantes, alérgenos e microrganismos, além de impedir perda excessiva de água. Essas funções são desempenhadas, primariamente, pelo estrato córneo, que é constituído de corneócitos anucleados (preenchidos por filamentos de queratina) e pela matriz extra-celular, constituída por produtos de degradação da filagrina e camadas bilamelares, enriquecidas por ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres. Estes derivam dos precursores de lipídeos, secretados pelos corpos lamelares.^{35,36}

A permeabilidade da epiderme é determinada através de interações complexas entre queratinócitos terminais diferenciados e grupos de proteínas estruturais (como a filagrina), enzimas regulatórias e lipídeos. O principal, mas não o único, fator determinante do defeito da função de barreira epidérmica é a deficiência de filagrina.¹² Outros fatores incluem o desequilíbrio entre as atividades das proteases (calicreína, enzima quimotríptica do estrato córneo) e anti-proteases (LEKTI) do estrato córneo, anormalidades das *tight junctions* (localizadas no estrato granuloso, logo abaixo do córneo, para selar o espaço intercelular e impedir a passagem de macromoléculas e microrganismos), aumento do pH cutâneo, colonização microbiana e liberação de citocinas pró-inflamatórias.^{37,38} A anormalidade na epiderme dos pacientes com EA é geneticamente determinada e pode estar presente ao nascimento. Altos níveis de perda de água transepidérmica têm sido associados à maior gravidade da doença.^{39,40}

A filagrina é uma proteína produzida por queratinócitos diferenciados codificada pelo gene FLG, no complexo de diferenciação epidérmico 1q21 (grupo composto por mais de 70 genes envolvidos na atividade de barreira cutânea e na diferenciação do epitélio estratificado).^{41,42} Mutações com perda de função (“loss-of-function”) do gene da filagrina causam ictiose vulgar, a desordem de queratinização mais frequente, e constituem importante fator de risco para EA.^{12,43} O genótipo do gene FLG também pode influenciar na resposta terapêutica.⁴⁴

As células da camada granulosa contêm densos grânulos citoplasmáticos compostos primariamente de profilagrina e outros componentes protéicos necessários para a formação dos corneócitos. A profilagrina, uma vez sintetizada, sofre fosforilação e é estocada nos grânulos de ceratohialina. Subsequentemente é desfosforilada, resultando na formação de monômeros de filagrina com propriedades de agregação de filamentos de queratina. Os produtos de

degradação da filagrina geram aminoácidos higroscópicos e derivados (ácido carbóxi-pirrolidônico e ácido transurocânico), que são os componentes principais do fator de hidratação natural (NMF), capazes de reter água no estrato córneo em condições de baixa umidade no ambiente.⁴²

O gene SPINK5 codifica o inibidor de protease linfoepitelial tipo-Kazal 5 (LEKTI), envolvido no processamento da profilagrina para a filagrina. Sua deficiência resulta em excesso de função da enzima quimiotróptica do estrato córneo, que cliva as ligações intercelulares entre os corneócitos num processo normal de descamação. Isto reduz a adesão entre essas células e agrava o comprometimento da barreira epidérmica.⁴⁵

Muitos outros genes já foram apontados como potenciais contribuintes para o EA, como TNFRSF6B (envolvido na acidificação de proteína que regula a formação dos corpos lamelares), KIF3A (montagem dos cílios), OVOL1 (regulação do desenvolvimento e diferenciação de tecidos epiteliais e células germinativas), ADAMTS10/ACTL9 (grupo de metaloproteinases que clivam componentes da matriz extra-celular e inibem quimiotaxia de células T).^{46,47,48,49}

Outras proteínas da camada córnea também podem estar diminuídas nas áreas lesionadas do EA, como filagrina-2, corneodesmosina, desmogleína-1, desmocolina-1, transglutaminase-3 e enzimas envolvidas na produção do NMF.⁵⁰ As *tight junctions* são compostas por proteínas transmembrana (família da claudina, moléculas de adesão juncional-A, ocludina e tricelulina). Já se demonstrou redução da expressão de claudina nas áreas não lesionadas em indivíduos com EA.⁵¹

Os queratinócitos e as células apresentadoras de antígenos na pele expressam receptores da imunidade inata (primeira linha de defesa do organismo contra a invasão de microrganismos), denominados receptores de reconhecimento de padrão, como os *toll-like receptors* (TLRs). O estímulo desses receptores por dano tissular ou por microrganismos leva à liberação de ampla variedade de mediadores inflamatórios, incluindo peptídeo antimicrobiano (PAM), citocinas e quimiocinas, além de aumentar a força das *tight junctions*. Tais receptores, adicionalmente, induzem a maturação das células dendríticas, que determinam o caráter e a magnitude da resposta imune adaptativa.⁵²

Pacientes com EA têm redução das funções dos TLRs 2 e 9, o que pode levar à inflamação intensa e alteração do microbioma cutâneo, constatada pela colonização frequente por *Staphylococcus aureus*.⁵³ Na pele normal, a produção de PAM é estimulada pelas

interleucinas (IL) IL-17 e IL-22, secretadas pelos linfócitos Th17 e Th22. Entretanto, este efeito está suprimido no atópico pela presença de citocinas Th2.⁵⁴

Fisiologicamente, há um equilíbrio entre as atividades da resposta imune celular Th1 (que envolve a secreção de citocinas como interferon-gama e IL-2) e Th2 (aonde há secreção de IL-4 e 5, dentre outras). As ações das citocinas Th1 incluem o estímulo à citotoxicidade e atividades antiviral e antitumoral; regulação crescente (*upregulation*) de proteínas de superfície do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) I e II e da citotoxicidade das células natural killer; aumento da expressão de moléculas de adesão; bloqueio da atividade da IL-4; estímulo à diferenciação de linfócitos T; proliferação e secreção de imunoglobulinas pelos linfócitos B. Já as do sistema Th2 se associam, primariamente, à produção de IgE pelos linfócitos B; diferenciação de linfócitos T CD4+; supressão de atividades de células Th1; estímulo à proliferação e diferenciação de linfócitos B.³ (Quadro 1)

Quadro 1 – Atividades das respostas imunes Th1 e Th2

RESPOSTA IMUNE Th1	RESPOSTA IMUNE Th2
Exemplos de Citocinas: Interferon-gama IL-2	Exemplos de Citocinas: IL-4 IL-5
Estímulo à citotoxicidade	Produção de IgE por linfócitos B
Atividades antiviral e antitumoral	Diferenciação de linfócitos T CD4+
<i>Upregulation</i> de MHC I e II	Supressão da atividade de células Th1
Citotoxicidade de células natural killer	Estímulo à proliferação e diferenciação de linfócitos B
Aumento da expressão de moléculas de adesão	
Bloqueio da atividade da IL-4	
Estímulo à diferenciação de linfócitos T	
Proliferação e secreção de Igs pelos linfócitos B	

Fonte: A autora, 2021.

A facilitação da penetração de alérgenos através de uma barreira pouco eficaz, encontra um meio de polarização Th2, o que parece ser a ligação fundamental entre o defeito primário de barreira nos pacientes com EA e o desvio Th2, que leva à produção de IgE.^{32,55} Uma correlação positiva entre o desenvolvimento de EA e altos níveis de IgE sérica tem sido observada, assim como eosinofilia e aumento dos mastócitos ativados por IgE. No entanto, isso não ocorre em todos os casos.^{3,31}

O anticorpo IgE, descoberto em 1967 por Ishizaka *et al*, é composto por 2 cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves, também idênticas. Existe uma porção constante Fc, através da qual a molécula se liga aos seus receptores de superfície celular, e uma variável, que se liga ao antígeno. A maioria dos indivíduos elevam os níveis de IgE como defesa contra infecções parasitárias. Entretanto, algumas pessoas também mostram uma habilidade exagerada na sua produção em resposta a determinados alérgenos, como ácaros ou pelo de animal.³¹

Atualmente, as doenças atópicas podem ser divididas em 2 variantes distintas: extrínseca (ou alérgica), que ocorre no contexto de sensibilização a alérgenos ambientais e mostra elevação de IgE, e a intrínseca (não-alérgica), sem sensibilização detectável e IgE baixa. Estima-se que a frequência da última seja entre 16-45%, dependendo do país e do critério de definição. Alguns pacientes ainda podem progredir da forma não-alérgica para a alérgica com o tempo.³¹

Uma das mais importantes características do EA alérgico é sua proeminente infiltração cutânea por células hiperestimulatórias da linhagem dendrítica, que têm papel primário na vigilância imunológica. Duas células dendríticas epidérmicas diferentes foram identificadas na pele de pacientes com EA: células de Langerhans e células epidérmicas dendríticas inflamatórias, que carregam receptores de alta afinidade para a porção Fc da IgE na sua superfície. Esse receptor permite a absorção de alérgenos que penetram pela barreira cutânea danificada, com posterior apresentação às células T.³¹

A pele lesionada do EA contém número elevado de células de Langerhans alojando IgE, que são muito mais eficientes do que aquelas que não possuem IgE, na apresentação de antígenos para células T. Sugere-se que as primeiras facilitem a captura e a internalização dos alérgenos antes do seu processamento e da sua apresentação. Elas ativam células T de memória na pele atópica, mas também migram para os linfonodos a fim de estimular linfócitos T “naïve” que, futuramente, expandirão o “pool” das células Th2 sistêmicas.⁵⁶

Nas lesões de EA, grande número de receptores de alta afinidade para IgE são expressos nas células de Langerhans. Isso aumenta a ligação e a captura de alérgenos e a ativação dessas células. Parece haver uma correlação entre os níveis de IgE sérica e a expressão de tais receptores. A IL-4 induz fortemente a expressão intracitoplasmática da cadeia alfa desses receptores nas células dendríticas, enquanto o IFN-gama a inibe.⁵⁶

As proteínas dos grânulos eosinofílicos são depositadas nas lesões cutâneas do EA. Os eosinófilos e seus grânulos têm potentes funções inflamatórias, podendo ter papel fundamental nesta doença. Em ambas as formas de EA, intrínseca e extrínseca, notam-se aumento dos níveis

séricos dessas células e da sua sobrevivência. Entretanto, a expressão do receptor CD137, que estimula a ativação e diferenciação de células T, se restringe aos eosinófilos da forma alérgica.

³¹ Também se sabe que há menores níveis de IL-5 e IL-13 na forma não-alérgica.⁵⁶

Quando se compara a pele de indivíduos saudáveis com a pele não lesionada daqueles com EA, estes possuem níveis aumentados de células que expressam RNA mensageiro (RNAm) para IL-4 e IL-13, mas não para IL-5, IL-12 ou INF-gama.⁵⁶

O início das lesões agudas de EA se caracteriza pela maior expressão de citocinas Th2, Th22 e Th17. As duas primeiras (IL-4, IL-13, IL-22 e IL-31) parecem modular a função de barreira epidérmica suprimindo a expressão de genes de diferenciação terminal de queratinócitos (p.ex: FLG, loricrina e involucrina), impedindo a produção de PAM e promovendo a hiperplasia epidérmica. Há ainda número significativamente mais alto de células que expressam RNAm da subunidade alfa do receptor de IL-4 (IL-4R α), quando comparado com as lesões crônicas e a pele normal.⁵⁷

As células mononucleares do sangue periférico de pacientes com EA têm menor capacidade de produção de INF-gama em resposta à estímulos alérgicos e mitogênicos. Os monócitos do sangue periférico desses indivíduos apresentam incidência anormalmente baixa de apoptose espontânea e não são responsivos à apoptose induzida pela IL-4 após estimulação, causadas por aumento da produção de fator de crescimento derivado de granulócitos-monócitos (GM-CSF) por monócitos circulantes.⁵⁶

As IL-4 e IL-13 são as únicas citocinas que induzem transcrição promovendo um desvio para a produção de IgE. Nos fibroblastos, elas estimulam a eotaxina e outras moléculas, que parecem contribuir para a infiltração eosinofílica local. A IL-5 e o GM-CSF levam à diferenciação, desenvolvimento de moléculas de adesão do endotélio vascular e aumento da sobrevivência dos eosinófilos. Em contrapartida, o INF-gama inibe a síntese de IgE, a proliferação de células Th2 e a expressão de receptores de IL-4 nos linfócitos T.⁵⁶

Células T que produzem INF-gama predominam na fase crônica.³¹ O aumento da expressão de IL-12 nas lesões crônicas tem papel chave no desenvolvimento Th1. Nessa fase, as lesões contêm mais células que expressam RNAm de receptor de IL-5 e de GM-CSF. Assim, tanto citocinas Th2 quanto Th1 contribuem na patogênese do EA, dependendo do estágio da inflamação cutânea.⁵⁶

As lesões crônicas de EA se devem ao aumento da sobrevivência de eosinófilos (pela IL-5 e pelo GM-CSF) e de macrófagos-monócitos (pelo GM-CSF) na pele atópica. Há aumento da

produção de GM-CSF por queratinócitos epidérmicos e macrófagos locais.⁵⁶ As células T cutâneas dos pacientes com EA alérgico e não-alérgico têm quantidades semelhantes de IL-5 e INF-gama, mas os últimos apresentam menos citocinas Th2, que elevam a produção de IgE. No entanto, eles mostram altos níveis de IL-13, que pode estimular eosinófilos e interagir com células B, por exemplo.³¹

A linfopietina do estroma tímico (TSLP) é uma citocina IL-7-like altamente expressa nas células epiteliais das superfícies de barreira (pele, intestino, pulmão, por exemplo). Ela promove o desenvolvimento de células T helper “naïve” em células Th2 inflamatórias e pode ser um fator fundamental na ligação do defeito de barreira com as respostas Th2 à exposição aos alérgenos cutâneos. Polimorfismos da TSLP foram propostos como marcadores de gravidade da doença.⁵⁸ Ela age nas células dendríticas e nas Th2 estimulando as respostas imune e inflamatória, além de alterar a expressão queratinocítica de proteínas antimicrobianas via mecanismo JAK/STAT facilitando a ocorrência de infecções cutâneas. Um efeito semelhante nos linfócitos Th2 contribui para o aumento do prurido via IL-31.⁵⁹

Uma variedade de fatores iniciam e perpetuam o prurido no EA. Sabe-se que ele é, primariamente, histamina-independente.⁶⁰ Alguns estudos começaram a identificar vias neurais que se iniciam com as citocinas queratinocíticas. A TSLP, dentre várias outras funções, também se comunica com neurônios sensitivos cutâneos para promover prurido pela ativação de canais iônicos como TRPV1 e TRPA1. Um mediador proeminente do prurido no EA é a IL-31, que forma uma ligação neuroimunológica entre as vias Th2 e os nervos sensitivos. Um estudo recente mostrou que esta IL, ligada ao seu receptor nas células do gânglio da raiz dorsal, não apenas causa prurido, mas eleva a síntese e a liberação do peptídeo natriurético cerebral, que, por sua vez, pode mediar a liberação de citocinas e quimiocinas dos queratinócitos e das células dendríticas.⁵⁹ No prurido crônico, a subunidade alfa do receptor de IL-4 (IL-4R alfa) e a sinalização JAK mediam a sensação de prurido, o que pode ter implicações terapêuticas.⁶¹

Pesquisas de leucócitos mononucleares mostraram alteração do metabolismo de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), devido à hiperatividade da enzima intracelular fosfodiesterase. Este fenômeno pode ser notado na forma alérgica do EA, com redução dos níveis intracelulares de AMPc, que contribui para aumento da síntese de IgE e da produção de IL-4, além de IL-10 e prostaglandina E₂ (PGE₂), que por sua vez, inibem a síntese de INF-gama.^{31,56}

Os mecanismos que determinam a localização da doença alérgica (por exemplo, na pele ou no pulmão, como na asma), são parcialmente compreendidos, sendo, em parte, determinados

pela via de sensibilização alérgica, expressão de quimiocinas tissulares e expressão de receptores de endereçamento (*homing*) nas células T efectoras de memória. O endereçamento tecido-seletivo é regulado pela interação de receptores *homing* expressos nas células T com antígenos da superfície do endotélio vascular. A molécula de adesão celular que resulta no endereçamento de célula T para a pele é denominada antígeno cutâneo associado ao linfócito (CLA). Pacientes com EA têm número aumentado de células T CLA+ na circulação. Akdis *et al* demonstraram que os linfócitos T CLA+ no EA que expressavam tanto CD4 quanto CD8, secretavam espontaneamente IL-5 e IL-13, prolongando a sobrevivência dos eosinófilos e induzindo a síntese de IgE. Como um passo adicional para o recrutamento seletivo de células T para a pele, a quimiocina cutânea para atração de células T (cutaneous T-cell-attracting chemokine – CTACK ou CCL27), é produzida por queratinócitos e pode estar envolvida na atração de células T CLA+ para a pele.⁵⁶

1.1.4 Fatores de risco

Deve-se ter cuidado em distinguir entre os fatores capazes de iniciar o processo de doença (fatores de risco) e aqueles que podem manter ou exacerbá-la, que consideraremos como fatores agravantes.⁶² Os principais fatores de risco para o EA são história familiar de atopia (EA, asma ou rinite alérgica) e a mutação do gene da filagrina envolvido na função de barreira epidérmica.¹⁰

Aproximadamente 70% dos pacientes têm história familiar positiva para atopia. O risco de desenvolver o EA é 2-3 vezes maior na criança com um dos pais atópico, e aumenta para 3-5 vezes se ambos forem atópicos². A influência materna parece ser maior que a paterna.⁶³

Os indivíduos que têm EA e predisposição genética para produzir IgE após exposição a alérgenos podem desenvolver a conhecida “marcha atópica”, uma sequência de EA, rinite alérgica e asma.^{11,12}

A maioria dos estudos populacionais em EA nos escolares demonstram predomínio, embora discreto, no sexo feminino, sendo a distribuição por sexos 1.3:1.0 nas faixas etárias de 6-7 anos e de 13-14 anos pelo estudo ISAAC. Esta proporção parece mais discrepante nos países de prevalência maior de sintomas de EA.^{6,62}

A sensibilização a determinados alimentos pode ocorrer em 30-80% dos pacientes com EA. O momento da introdução de alimentos sólidos e estratégias de restrição alimentar na lactante não parecem ter influência no risco de desenvolvimento de EA¹³. Pode haver risco

aumentado de urticária ou anafilaxia induzida por alimento.¹⁴ Existem evidências conflitantes sobre o fator protetor do leite materno sobre o EA.⁶³ Embora a sensibilização a alérgenos ambientais e alimentares esteja claramente associada ao EA, ela não parece ser um fator causal, mas contribuir para o agravamento do quadro clínico num subgrupo de pacientes graves.⁶⁴

A estrutura familiar é outro ponto que recebeu atenção em algumas pesquisas. Um importante indicativo de possível elemento ambiental é a diminuição da prevalência de atopia pela ordem de nascimento (ou seja, a presença de maior número de irmãos mais velhos ofereceria alguma proteção), o que sugere que infecções no início da vida poderiam frear o desenvolvimento de alergia. Alguns estudos mostraram associação entre sarampo e hepatite A na redução da prevalência de atopia.^{62,65,66} No último século, a diminuição do tamanho das famílias e a melhora do padrão de higiene reduziram a oportunidade de infecção cruzada intrafamiliar. Isto pode ter impactado em maior expressão da atopia.^{63,67}

A “teoria da higiene” pode ser explicada pelo desequilíbrio Th1 – Th2 na patogênese da atopia, isto é, estímulo inadequado a partir de infecções precocemente na infância, ou mesmo intra-útero, em estágios críticos para o desenvolvimento do sistema imunológico poderia diminuir a resposta Th1 em suprimir a sensibilização alérgica e direcionar para Th2.^{62,67} Há evidências a partir de uma revisão sistemática da literatura de 2001, que haja uma relação inversa entre EA e exposição à endotoxina, frequentar creche cedo na infância, contato com animal de fazenda e animais domésticos.⁶⁸

A primeira evidência de associação entre classe social e atopia foi relatada em 1964 quando Freeman e Johnson descreveram uma progressão de prevalência de alergia em escolares, que era de 14% nas classes mais baixas e de 35% nas mais altas, no Colorado.⁶⁹ Este gradiente social foi observado em vários outros estudos europeus. Segundo eles, a atopia seria uma condição das classes mais favorecidas.⁷⁰ Entretanto, falta de tal correlação também foi reportada em outros estudos. Variações na recordação parental e no comportamento nas diferentes classes sociais podem constituir vieses em tais pesquisas.⁶²

Em uma pesquisa, a prevalência de atopia parece aumentar com o nível de escolaridade materna. Entretanto, deve-se considerar também que mulheres com menor grau de escolaridade tendem a ter mais filhos, o que poderia ser um fator confundidor. Neste estudo não houve significado estatístico relacionado à classe social, nem às idades materna ou paterna.⁶³ Acredita-se que por trás do aumento da incidência de atopia esteja a exposição crescente a alérgenos sensibilizantes e a menor estimulação imune por componentes microbianos e parasitários, o que levam ao desvio para o eixo Th2.³¹

Alguns estudos ilustraram que na migração para um país de características urbanas há maior risco de desenvolvimento de doenças ligadas ao estilo de vida ocidental, como coronariopatia e atopia. No entanto pode haver fatores associados, como classe social, estrutura familiar, hereditariedade e ausência de infecções helmínticas. Pesquisas mais recentes já demonstraram que a imigração não teria tal influência.⁶²

Em um estudo com pré-escolares na Alemanha, nascidos entre 1983 e 1985, o tabagismo materno durante a gestação ou lactação foi associado a risco aumentado em 2.3 (com intervalo de confiança de 95%) para EA. Entretanto, isso não foi confirmado em outros estudos.⁶²

Outros fatores de risco propostos foram: idade gestacional avançada, maior consumo de gordura polinsaturada, dano químico à barreira epidérmica e mucosa e “água dura” (altos níveis de carbonato de cálcio).⁶²

1.1.5 Fatores agravantes

Existe forte associação entre o EA e outras condições atópicas, como asma e rinite alérgica. Investigadores exploraram o papel de vários alérgenos como gatilhos na patogênese do EA, incluindo alimentos (leite, ovo, amendoim, soja, trigo, frutos do mar e peixe), aeroalérgenos (pólen, ácaros, pelo animal, fungo) e microrganismos (bactérias, fungos).⁷¹

Talbot, em 1918, foi o primeiro médico a relatar melhora num paciente com EA que fez dieta isenta de leite e ovo.⁷¹ Nos seus estudos iniciais, Tuft considerou alergia alimentar como o principal fator patogênico em crianças pequenas com EA, comparado com aeroalérgenos em crianças maiores e adultos. Muitos investigadores vêm estudando crianças com EA e alergia alimentar. Um subgrupo de pacientes, especialmente em crianças mais jovens, apresenta melhora importante se realizada manipulação dietética.⁷¹

Uma vez que existe pobre correlação entre anticorpos IgE antígeno-específicos e sintomas clínicos relacionados à alergia alimentar, testes de provocação orais (abertos ou cegos) têm sido cruciais na investigação de EA e alergia alimentar. Sampson *et al* avaliaram centenas de crianças com EA para alergia alimentar através de estudo duplo-cego, placebo-controlado com provocação oral utilizando alimentos suspeitos. A sensibilização ao ovo foi a mais prevalente; ovo, leite, amendoim, peixe e *nuts* foram responsáveis pela maioria dos resultados positivos. Sintomas cutâneos, incluindo rash morbiliforme eritêmato-pruriginoso nos locais de predileção do EA, foram vistos em 75% das provocações positivas. Outros sintomas identificados nesses casos incluíam queixas respiratórias e gastrintestinais. Todos os pacientes

que se mostraram alérgicos a um alimento, foram colocados em dieta restritiva apropriada e mostraram melhora dos sintomas de dermatite.^{71,72,73}

O pólen foi o primeiro aeroalérgeno relacionado ao EA. Alguns investigadores demonstraram testes cutâneos e testes de contato positivos para pólen nos pacientes com EA sazonal.⁷⁴ Alérgenos provenientes de fungos também foram implicados como desencadeadores de EA em alguns pacientes. No entanto, são os ácaros da poeira domiciliar os aeroalérgenos com maior número de dados científicos associando-os ao EA. Há relatos de pacientes que melhoram da doença quando passam a viver num ambiente sem ácaros e apresentam recaída ao se reexpor a eles.⁷¹

Outros 2 tipos de aeroalérgenos são os derivados de pelos de animais e de baratas, necessitando de mais estudos para melhor definição dos seus papéis no EA.⁷¹

O papel dos microrganismos na patogênese do EA tem recebido bastante atenção. A alteração da barreira epidérmica presente nesta doença serve de porta de entrada a vários patógenos, que ganham acesso ao sistema imune e ativam vários tipos celulares. O mais extensamente estudado é o *Staphylococcus aureus*. Tanto a pele lesionada quanto a não-lesionada do atópico tem colonização aumentada por esta bactéria, comparado com controle.⁷⁵ Leung *et al* reportaram IgE específica anti-exotoxinas estafilocócicas em 32 de 56 pacientes.⁷⁶ Pesquisadores sugeriram que essas exotoxinas funcionariam como superantígenos promovendo a doença, através da perpetuação da resposta imune.⁵⁶

Várias espécies de fungos já foram implicadas como fatores relacionados à patogênese do EA. A *Malassezia furfur* é uma levedura lipofílica que pode habitar a pele daqueles indivíduos que têm lesões predominantes na face, no pescoço e no tronco superior, principalmente em crianças mais velhas e adultos. Pacientes com lesões nessas localizações e evidência de anticorpos específicos contra a *Malassezia*, podem apresentar melhora clínica com tratamento anti-fúngico. Embora não conclusivo, esses dados podem sugerir um papel patogênico desse fungo em alguns indivíduos.⁷¹

O curso da doença pode sofrer influências ambientais, como extremos de temperatura, de irritantes químicos (sabões, alvejantes, desinfetantes, loções perfumadas), irritantes físicos (coçadura, sudorese, tecidos sintéticos, alimentos ácidos, infecções) e estresse psico-social.^{4,71}

1.1.6 Complicações

Há predisposição à colonização e infecções cutâneas por componentes microbianos, como *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* ou *Candida albicans*.^{11,31,32}

O *Staphylococcus aureus* é encontrado em mais de 90% dos pacientes com EA crônico, alcançando uma densidade aproximada de 1 milhão/cm² e pode ser um importante fator desencadeante de processo inflamatório. Assim, é bastante frequente a impetiginização das lesões exacerbando a atopia (Fig 4). Ele secreta toxinas (enterotoxinas A e B e toxina 1 da síndrome do choque tóxico), conhecidas como superantígenos, que amplificam as reações inflamatórias da pele.³¹

Figura 4 - Infecção bacteriana secundária



Fonte: A autora, 2021. (arquivo pessoal do autor com autorização do responsável).

Infecções cutâneas virais, como molusco contagioso, verruga, varicela, coxsackie e herpes simples são, em geral, exacerbadas devido ao comprometimento da barreira cutânea, por vezes demandando internação hospitalar.^{3,4} O eczema herpético (Fig 5), também denominado “erupção variceliforme de Kaposi”, é a rápida disseminação da infecção por herpes simplex no paciente com EA. Constitui uma complicação rara, ocorrendo em menos de 3% desses indivíduos. Parecem ser fatores predisponentes: eczema grave, altos níveis de IgE e história de alergia alimentar ou asma.⁷⁷

Figura 5 - Eczema herpético



Fonte: A autora, 2021. (arquivo pessoal do autor com autorização do responsável).

O prurido crônico encontrado nos pacientes com EA, especialmente naqueles com doença grave, causa distúrbios no sono, fadiga, irritabilidade, sensação de abandono e estresse emocional que contribuem para o ciclo vicioso de piora do quadro clínico cutâneo.^{71, 78}

Pacientes com EA apresentam sintomas e alterações cutâneas que podem gerar impacto significativo na saúde física e psico-social. Os resultados dos efeitos negativos na qualidade de vida, nos relacionamentos (familiares e afetivos) e no trabalho ou na escola podem ser devastadores. Em 2010, o *Global Burden of Disease* classificou 267 doenças utilizando “anos vividos com invalidez” (“years lived with disability” – YLD), aonde o “eczema” esteve em 25º lugar entre todas as outras doenças e foi o primeiro de todas as dermatoses. Pode haver constrangimento relacionado ao aspecto da pele e baixa auto-estima, que resultam em medo e resistência para sair em público e pode facilitar a ocorrência de *bullying*, influenciando, significativamente, a participação em atividades sociais e esportivas.⁷⁸

A exclusão de ampla variedade de ocupações devido às restrições conferidas pelo EA (exposição a irritantes, traumas físicos, sudorese) pode afetar a satisfação individual e impedir o desenvolvimento de talentos benéficos à sociedade.^{78,79}

Em países desenvolvidos da Europa, no Japão e na América, demonstrou-se que a licença por doença nos pacientes com EA é alta, sendo quase o dobro nesses indivíduos.⁷⁹

O próprio tratamento, desde exclusivamente tópico até sistêmico, pode trazer complicações. Anti-histamínicos orais, por exemplo, podem ser prescritos e causarem sonolência excessiva, excitação paradoxal e comprometimento na aprendizagem para os escolares.³ Os corticosteroides tópicos e sistêmicos podem causar atrofia cutânea, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hiperglicemia, hipertensão arterial, osteoporose, dentre outros efeitos colaterais, além de imunossupressão. Vários medicamentos imunossupressores podem ser necessários na tentativa de melhor controle da doença, carregando consigo possibilidades de eventos adversos variados e inerentes às drogas específicas, como Ciclosporina, Azatioprina, Methotrexate, Micofenolato Mofetil etc.⁸⁰

Os pacientes e suas famílias dedicam grande parte de seu tempo à doença, seja pelas consultas médicas ou pela aplicação dos medicamentos, que poderiam estar usando para produzirem algo ou terem momentos de lazer.⁷⁸

1.1.7 Comorbidades

Indivíduos com EA e predisposição genética para produzir IgE após exposição a alérgenos podem desenvolver a conhecida “marcha atópica”, ou seja, rinite alérgica e asma, seguindo o EA. Diversos estudos indicam que o risco de progressão é inversamente associado a idade de início do eczema, sendo mais encontrada quando o início se dá antes dos 2 anos de idade.⁸¹

Há ainda risco aumentado de urticária ou anafilaxia induzidas por alimentos, por possível sensibilização através da barreira cutânea danificada.^{21,82} Entretanto, embora a taxa de sensibilização seja alta nas crianças pequenas, a proporção de alergia alimentar confirmada é muito menor. Assim, a IgE sérica isolada não deve ser usada para o diagnóstico de alergia alimentar na ausência de reações decorrentes da ingestão de determinado alimento.²¹

Parece haver maior prevalência de gastroenterite eosinofílica, relativamente rara, caracterizada por infiltração eosinofílica no estômago ou no intestino delgado. Esta condição cursa com dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, mal-absorção, emagrecimento e deficiências

nutricionais.⁸³

Pacientes com EA apresentam maior chance de dermatite das mãos (Fig 6), pelo comprometimento de função de barreira cutânea, que também pode refletir em piora nos rendimentos escolar ou profissional.⁷⁸

Figura 6 - Dermatite das mãos



Fonte: A autora, 2021. (arquivo pessoal do autor com autorização do responsável).

Ictiose vulgar, desordem da queratinização frequente e com expressividade variável, ocorre em, aproximadamente, 10 a 30% dos pacientes com EA.⁸⁴

Alterações oftalmológicas, como ceratoconjuntivite alérgica (Fig 7), podem coexistir nesses pacientes, sendo comuns o prurido ocular, sensação de ardor, lacrimejamento e descarga mucoide. Podem complicar com ceratocone, ceratite infecciosa e blefarite.⁷

Figura 7 Conjuntivite alérgica



Fonte: A autora, 2021. (arquivo pessoal do autor com autorização do responsável).

A associação com síndrome metabólica é controversa. Uma metanálise de 30 estudos selecionados, encontrou associação significativa na América do Norte e Ásia, o que não foi observado na Europa.⁸⁵

Uma análise de dados de mais de 200.000 crianças e adolescentes dos EUA entre 1997 e 2013, evidenciou que aqueles que eram atópicos tinham mais risco de anemia. É desconhecido se poderia haver alguma relação à inflamação crônica ou à desnutrição secundária às dietas restritivas nos suspeitos de terem alergia alimentar.⁸⁶

Existem evidências crescentes que alguns transtornos e sintomas psiquiátricos, como transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, depressão e ansiedade, sejam mais comuns nesses pacientes do que na população geral, talvez influenciado pela gravidade da dermatite e por outros fatores que impactam negativamente na qualidade de vida do paciente (privação de sono, prurido incontrolável e constrangimento).^{6,22}

A associação com linfoma é controversa. Em 2015, uma revisão sistemática e metanálise de 4 estudos de coorte e 18 de caso-controle encontrou aumento discreto no risco de

linfoma comparando pacientes com EA e a população geral. O risco foi estatisticamente significativo na metanálise dos estudos de coorte, mas não nos caso-controle, que por sua grande heterogeneidade, não permitiu conclusão definitiva.⁸⁷ Deve-se ter cuidado na interpretação da associação entre EA e linfoma, pois existe superposição clínica entre eles, o que pode dificultar a diferenciação de casos de EA grave e de linfoma cutâneo de células T. Não foi encontrada ligação entre o uso tópico de tacrolimo e o risco de linfoma nesses pacientes com dermatite numa metanálise, embora um estudo de coorte incluído tenha detectado risco de 5 vezes dessa associação.^{88,89} A aplicação de corticoide tópico de alta potência também já foi associada a esse risco.⁸⁷

1.1.8 Diagnóstico

O diagnóstico do EA é basicamente clínico e feito através da anamnese e do exame físico. Não existe um marcador laboratorial específico.²³

Vários critérios diagnósticos foram propostos.³² Eles não são apropriados para a rotina do dermatologista ou do alergista, mas se tornam essenciais quando grupos de pessoas têm que ser comparados em estudos.⁵ Hanifin e Rajka, em 1980, publicaram critérios maiores e menores para o EA, com grande efeito na pesquisa e na prática clínica.⁹⁰ (Quadro 2)

Quadro 2 – Critérios de Hanifin e Rajka para Dermatite Atópica

<p><u>Critérios maiores</u> (pelo menos 3 ou todos obrigatoriamente, dependendo da estratégia) 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> - prurido - história pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica ou EA) - dermatite crônica ou cronicamente recidivante - morfologia e distribuição típicas (face e superfícies extensoras no início da infância; flexuras com liquenificação em crianças maiores e adultos)
<p><u>Critérios menores</u> (pelo menos 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - xerose, ictiose vulgar, dermatite de mãos ou pés, queilite, elevação de IgE, reatividade de teste cutâneo imediato,

	<p>palidez ou eritema facial, acentuação perifolicular, tendência a infecções cutâneas (p.ex. <i>Staphylococcus aureus</i> ou herpes simplex), pregas cervicais anteriores, conjuntivite recorrente, catarata subcapsular anterior, ceratocone, pitíriase alba, sensibilidade a fatores emocionais, intolerância alimentar, prurido por sudorese, intolerância à lã, escurecimento orbitário, eczema de mamilo, prega de Dennie Morgan, dermatografismo branco, início em idade precoce, eritrodermia.⁴</p>
--	--

Fonte: A autora, 2021.

Independente de que critério adotar, o comentário de Rajka tem que ser considerado: “O diagnóstico de dermatite atópica não pode ser feito se não há história de prurido”.⁴ Os critérios menores foram criticados por serem inespecíficos e incomuns.^{91,92} Também foi apontado que esses critérios foram desenhados para uso hospitalar e não em estudos epidemiológicos populacionais.⁹³

Em 1984 foram descritos critérios diagnósticos mais simplificados por um grupo do Reino Unido ^{94,95} para uso em estudos epidemiológicos (Quadro 3).

Quadro 3 – Critérios do Reino Unido para Dermatite Atópica

<u>Obrigatório</u>	a) evidência de prurido cutâneo, incluindo relato de responsável, nos últimos 12 meses
<u>Pelo menos 3 devem estar presentes</u>	<ul style="list-style-type: none"> - história de comprometimento das flexuras (fossa antecubital, fossa poplíteia, região cervical, periorbitária e região anterior dos tornozelos) - história de asma ou rinite alérgica (ou história de atopia em parente de primeiro grau para criança menor que 4 anos de idade) - xerodermia no último ano - início de sintomas antes dos 2 anos de idade (somente para maiores de 4 anos de idade) - dermatite visível nas flexuras (em menores de 4 anos: dermatite afetando regiões malares ou fronte e superfícies extensoras das extremidades).

Fonte: A autora, 2021.

Esses critérios foram validados em estudos com crianças maiores de 3 anos de idade e foram utilizados em mais de 30 estudos no mundo.^{5,63} Por terem mantido a maioria das propostas de Hanifin e Rajka nesses novos critérios, eles foram chamados de Hanifin e Rajka refinados.⁶²

A escolha de quais critérios utilizar dependerá do estudo a ser feito. Num estudo clínico, os de Hanifin e Rajka podem ser úteis na descrição dos participantes. Numa pesquisa de prevalência, critérios que têm baixo erro sistemático são necessários, mesmo que nem todos os casos classificados sejam casos verdadeiros. Critérios mais específicos devem ser empregados em estudos de prevalência comparativa, especialmente se a prevalência do EA for baixa, abaixo de 5%. Em estudos de economia baseados na comunidade, é crucial que todos os casos sejam verdadeiros. Assim, casos definidos pelo critério do Reino Unido precisam ser vistos por dermatologista, para assegurar que dados detalhados não sejam registrados como casos falso-positivos de ceratose pilar, por exemplo.⁵

Assim como qualquer teste diagnóstico, um bom critério para o EA deve ser validado, reproduzível, de fácil execução, aceitável pela população e coerente com os conceitos clínicos vigentes, além de conter elementos que sejam comparáveis a estudos prévios.⁵

A biópsia cutânea e exames laboratoriais, não são utilizados rotineiramente, nem recomendados, exceto em casos especiais.² Histologicamente, o EA se caracteriza por alterações na epiderme, incluindo edema intercelular (espongiose), predominante na fase aguda, graus variáveis de espessamento epidérmico (acantose) e hiperqueratose, acompanhados de infiltrado inflamatório linfocitário na derme.

Após confirmado o diagnóstico, deve-se avaliar a gravidade dos sinais e sintomas. Isto pode ser feito através de escores que levam em consideração queixas objetivas e subjetivas em conjunto. A Força Tarefa Européia de Dermatite Atópica (*European Task Force on Atopic Dermatitis – ETFAD*) desenvolveu o SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) (ANEXO A). Um paciente com pontuação acima de 50, pode ser considerado como tendo doença grave, abaixo de 25, doença leve, e entre esses valores, moderada. O EASI (*Eczema Area and Severity Index*) acessa apenas as lesões visíveis, não os sintomas subjetivos.³²

1.1.9 Diagnóstico diferencial

A lista de diagnósticos diferenciais do EA é extensa, consistindo de várias dermatoses com sintomas (pruridermias) ou sinais semelhantes. Fazem parte desta lista, o eczema de contato (alérgico ou por irritante primário), que tende a afetar a área de contato com uma substância específica; dermatite seborreica, de difícil diferenciação principalmente em lactentes, mas que em geral não cursa com prurido; psoríase, com predileção pela área da fralda, que tende a ser poupada no EA; escabiose, com prurido noturno, história epidemiológica positiva, lesões interdigitais, no abdome, nas mamas, nas nádegas; e ainda farmacodermias, imunodeficiências primárias (Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Hiper-IgE e Síndrome de Netherton), deficiências nutricionais e linfoma cutâneo de células T.

1.1.10 Epidemiologia

A epidemiologia tem o poder de captar dados e fornecer maior entendimento sobre as doenças atópicas. Em estudos epidemiológicos, a situação ideal na qual todos os pacientes com EA são identificados não deve ser esperada. O ideal é termos um instrumento que permita comparações em diferentes épocas e partes do mundo, desde que sejam aplicados critérios diagnósticos padronizados, traduzidos, validados e reproduzíveis.⁶²

O EA é bastante comum, com prevalência mundial variável, de acordo com estudos epidemiológicos internacionais.²⁴ Afeta, aproximadamente, 5 a 20% das crianças em todo o mundo.⁶ Nos Estados Unidos, a prevalência é de cerca de 11 a 15%.²⁰

Em função da necessidade de se avaliar o aumento da incidência de doenças alérgicas nos países ocidentais e em desenvolvimento de modo padronizado, foi criado o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), que surgiu a partir de dois estudos colaborativos multinacionais sobre asma na infância, um na Nova Zelândia e o outro na Alemanha em 1990. Foi um marco importante para os estudos epidemiológicos sobre prevalência dessas doenças.¹⁵

O ISAAC foi idealizado para permitir a comparação da prevalência de asma, rinite alérgica e EA em crianças (6-7 anos) e adolescentes (13-14 anos) em diferentes partes do mundo, empregando métodos validados e padronizados, através de questionários escritos (QE) (para os pais no caso das crianças e auto-aplicável para os adolescentes) e/ou vídeo questionário.^{96,97}

O protocolo ISAAC consistiu de três fases:

- a) 1ª fase – mapeamento da prevalência e da gravidade da asma, rinite alérgica e EA, nas faixas etárias supracitadas (correspondendo às de maior morbimortalidade por asma)⁹⁷ – completada em 156 centros de 56 países;
- b) 2ª fase – estudo da relação com exposição à alérgenos e irritantes, crescimento fetal, imunizações, poluição, dieta, infecções, infestações, etnia e fatores sócio-econômicos⁶;
- c) 3ª fase – análise das tendências de prevalência das doenças alérgicas, repetindo o questionário da fase 1, 5-10 anos após¹⁹ (subdividido em grupo que participou da fase 1: 117 centros, e outro grupo de centros não participantes da primeira fase: 164 centros). O protocolo desta fase requeria recrutamento de pelo menos 3000 estudantes entre 13 e 14 anos mediante aplicação de questionários escritos, previamente validados para cada idioma; e também 3000 responsáveis de crianças entre 6-7 anos de idade seriam solicitados a participar do estudo respondendo aos questionários nos seus domicílios.

Os questionários abordam questões referentes aos sintomas dos últimos 12 meses, para cada uma das doenças alérgicas (asma, rinite e EA). O objetivo é avaliar a prevalência, a cronicidade e a gravidade delas.

Como o EA ocorre em surtos, na maioria dos pacientes, é difícil comparar estudos que foquem sintomas atuais com os dos últimos 12 meses.²⁴ Por conta dessa flutuação dos achados clínicos, o período de um ano é considerado adequado para se estimar a prevalência, evitando a perda daqueles casos que não estejam em atividade naquele momento.⁵

O QE padronizado do ISAAC foi validado para a língua portuguesa por Yamada e col. em 2002⁹⁸, num estudo com alunos de colégios públicos e privados de São Paulo. Nesse, a taxa de prevalência de eczema variou de 10.5% nos menores, a 8.1% nos adolescentes, sendo significativamente maior entre 6-7 anos. Com relação à gravidade, as taxas variaram de 0.6% nas crianças a 0.8% nos adolescentes, que também apresentaram maior número referente à cronicidade, principalmente no sexo masculino.⁹⁴

Na fase 3 do ISAAC (entre 2002 e 2003) participaram 21 centros brasileiros (cerca de 3 vezes o número de centros participantes da fase 1), de todas as cinco regiões do Brasil. Assim, foi obtida uma amostra representativa do país. Foi verificada associação entre menor latitude e maior prevalência de: asma diagnosticada por médico em escolares, asma diagnosticada por médicos, asma grave, EA e eczema flexural em adolescentes. Foi demonstrado também associação entre maior temperatura média anual e maior prevalência de asma diagnosticada por médico e eczema, em adolescentes.⁹⁹

Em 1999, 56 países colaboraram num estudo sobre prevalência e gravidade de EA empregando a metodologia ISAAC. Dentre as duas faixas etárias estudadas, notou-se predomínio de prevalência entre 6-7 anos, mas maior gravidade entre 13-14 anos de idade. Prevalência acima de 15% foi encontrada na África urbana, nos Bálcãs, no norte e oeste da Europa, na Inglaterra, na Austrália, na Nova Zelândia e no Japão. Já na China, no leste europeu e na Ásia central, a prevalência foi abaixo de 5%. A participação do Brasil ocorreu em cinco capitais (Porto Alegre, São Paulo, Curitiba, Salvador e Recife), com variações de prevalência entre 6.6-9.6% nas crianças de 6-7 anos e entre 3.7-9.2% nas de 13-14 anos.⁶

Esses foram os primeiros estudos epidemiológicos no Brasil referentes ao EA. E nem todos os centros, exceto São Paulo, Porto Alegre e Recife, realizaram a pesquisa no grupo entre 6-7 anos de idade. Em Recife notou-se a maior prevalência nessa faixa etária, e em Salvador, nos adolescentes. Em Porto Alegre se observou maior prevalência de distúrbios do sono para ambos os grupos.⁶

O EA pode afetar qualquer raça ou localização geográfica, embora seja mais comum nas áreas urbanas e nos países desenvolvidos, especialmente em sociedades ocidentais. Uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos realizados entre 1990 e 2010, encontrou

tendência de crescimento na prevalência e na incidência do EA na África, na Ásia oriental, e no norte e ocidente da Europa. Os dados das Américas, leste europeu e Oceania foram limitados.²⁴ A maioria dos casos tem início antes dos 5 anos de idade, e a prevalência em crianças mostra discreto predomínio feminino.¹⁰⁰

1.1.10.1 ISAAC módulo Eczema atópico 6-7 anos

Na fase I do ISAAC, cada centro de pesquisa deveria recrutar uma amostra randômica de 3000 indivíduos entre 13-14 anos, obrigatoriamente, e outros 3000 entre 6-7 anos, era recomendada. Deveriam ser preenchidos questionários sobre asma, rinite alérgica e eczema diretamente pelos adolescentes nas escolas, ou pelos responsáveis das crianças nos seus domicílios (ANEXO B).²⁵

O grupo etário mais jovem foi escolhido por refletir aquele de maior prevalência da asma, e o mais velho, aquele com maior mortalidade por ela. Os escolares são a população mais acessível em qualquer grupo etário.²⁵ Um mínimo de 10 escolas foram necessárias para satisfazer uma amostra representativa.²⁵

Teoricamente, o EA é mais prontamente reconhecido por testes objetivos, do que a asma e a rinite alérgica. Entretanto, não existe um critério epidemiológico único internacionalmente aceito para sua definição. Os critérios do Reino Unido foram incorporados neste estudo.²⁵

Reconhece-se que a estação do ano pode influenciar o relato dos sintomas de asma e de eczema. Entretanto, parece improvável que haja variação quando se inclui todo o ano. Constitui também uma preocupação o absenteísmo ao colégio, que pode se dever à própria alergia. Assim, esforços eram recomendados para contactar tanto as crianças quanto os adolescentes e oferecer a oportunidade de participar do estudo. Nos casos daqueles questionários enviados para os responsáveis das crianças preencherem nas suas casas sem retorno, eles foram reenviados.²⁵

O módulo eczema para a faixa etária entre 6 e 7 anos é constituído por sete questões desenvolvidas como uma base mínima para inclusão em pesquisa populacional sobre doença alérgica ou cutânea em criança. Nelas, os sintomas progridem de relativamente leves a relativamente graves, e precedem a pergunta sobre diagnóstico. O item que se refere à idade de início das lesões cutâneas, foi excluído do questionário dirigido aos adolescentes. A justificativa individual para cada uma segue abaixo:

- a) questão 1 (Alguma vez na vida seu filho(a), já teve manchas na pele que coçavam, que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?): avaliada no estudo piloto do Reino Unido como triagem, discriminando a dermatite leve a moderada “típica” do eczema não-atópico e de outras dermatoses inflamatórias presentes na primeira avaliação no ambulatório de um hospital britânico. Uma resposta positiva foi obtida em todos os 36 casos de EA presente entre 5-19 anos, e em 91% dos 120 casos em todas as idades. Isoladamente, ela teve especificidade de apenas 44% na idades de 5 a 19 anos e 48% em todas as idades;
- b) questão 2 (Nos últimos 12 meses seu filho(a) teve essas manchas na pele?): foca apenas em casos recentes para minimizar vieses de memória, como dados incompletos ou memória seletiva;
- c) questões 3 (Alguma vez essas manchas com coceira afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas, ou ao redor do pescoço, orelhas ou olhos?) e 4 (Com que idade essas manchas na pele apareceram pela primeira vez?): no estudo do Reino Unido, a especificidade foi substancialmente melhorada ao se considerar o envolvimento flexural e a idade de início. No grupo de 5-19 anos (baseado em 36 casos de EA e 27 controles), a sensibilidade foi de 94% e a especificidade foi de 81% se apenas o acometimento das flexuras fosse incluído. Entretanto, ao se considerar como definição de caso tanto o acometimento flexural quanto o início antes dos 5 anos de idade, a sensibilidade foi de 92% e a especificidade, de 96%;
- d) questões 5 (Alguma vez essas manchas com coceira desapareceram completamente nos últimos 12 meses?) e 6 (Nos últimos 12 meses, quantas vezes, aproximadamente, seu filho(a) ficou acordado(a) à noite por causa da coceira na pele?): medem a gravidade da doença, a primeira acessa a cronicidade e a última, a morbidade;
- e) questão 7 (Alguma vez seu filho(a) já teve eczema?): pode necessitar de ajuste em países aonde denominações diferentes de eczema são usadas mais frequentemente. Uma questão suplementar foi considerada opcional: “Foi diagnosticada por médico?”.

O protocolo ISAAC considera que a resposta positiva à presença de manchas na pele com prurido (eczema) nos últimos doze meses e a localização nas áreas das dobras é a que melhor define o EA, baseado no estudo de Williams *et al* em 1994.⁹⁴

A sensibilidade e especificidade da questão que avalia eczema nos últimos doze meses para diagnóstico da doença foi estimado no estudo de Williams *et al* em 1996, em crianças de 3 a 11 anos de idade, e foi de 84% e 93%, respectivamente. A presença de eczema nas áreas de dobras também aumenta a sensibilidade e a especificidade do critério do Reino Unido para diagnóstico da doença, e foi de 76% e 89%, respectivamente nesse estudo. Em outro estudo realizado na Romênia, com crianças da mesma faixa etária, a sensibilidade para o diagnóstico dessa dermatose pela pergunta sobre eczema flexural nos últimos 12 meses foi de 74% e a especificidade de 97.7%.^{6,101}

1.1.10.2 Inquéritos epidemiológicos por métodos eletrônicos de entrevistas telefônicas – VIGITEL

O inquérito epidemiológico por telefone, quando comparado ao domiciliar presencial possui vários atrativos, em especial baixo custo operacional e rapidez do processo de divulgação de resultados²⁷.

O *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) é um sistema norte-americano de inquérito telefônico relacionado à saúde, que coleta dados sobre a população considerando comportamentos de risco, doenças crônicas e uso de serviços preventivos. Foi estabelecido em 1984 em 15 estados e atualmente coleta informações de todos os 50 estados, assim como do Distrito de Columbia e 3 territórios dos EUA. Ele realiza mais de 400.000 entrevistas com adultos anualmente, consistindo no maior sistema de pesquisa em saúde no mundo. Assim, ele é uma ferramenta poderosa para direcionamento e programação de providências no campo da saúde. Dentre os países desejosos em desenvolver sistemas de pesquisa semelhante está o Brasil.¹⁰²

Em decorrência da importância das DCNT na população brasileira, o Ministério da Saúde, por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, contando com o suporte técnico do Nupens/USP, implantou no ano de 2006, o sistema VIGITEL.^{27,28}

A elaboração e aplicação de novas metodologias que minimizem as perdas de dados com garantia de confiabilidade e reprodutibilidade comparáveis ao de metodologias já

validadas, são extremamente importantes em estudos epidemiológicos abrindo perspectivas para sua utilização em populações diferentes daquelas em que foi testada.²⁷

O VIGITEL entrevista amostras probabilísticas de indivíduos com 18 ou mais anos de idade que possuam telefone em seus domicílios empregando questionários que abordam fatores de risco ou proteção para DCNT. No processo de amostragem, o VIGITEL utiliza os cadastros de telefones residenciais para fins de sorteio de amostras de domicílio.²⁷ O tempo médio para responder o questionário é de 12 minutos. As entrevistas telefônicas são realizadas anualmente.¹⁰³

Valle *et al*, em 2012, em trabalho pioneiro em nível mundial, validaram e verificaram a reprodutibilidade do questionário escrito do módulo asma do ISAAC (QEAI) para escolares de 6-7 anos por via telefônica. Foi demonstrada boa reprodutibilidade e elevada concordância deste instrumento em relação ao QEAI preenchido pelos pais/responsáveis das crianças e o diagnóstico clínico de asma realizado por um especialista.²⁸ Posteriormente, os mesmos autores, estimaram a prevalência e gravidade da asma em escolares de 6-7 anos da cidade do RJ, utilizando-se do sistema VIGITEL para aplicação do QEAI.²⁹

1.2 Validade e confiabilidade de testes diagnósticos

Existem poucos estudos sobre a prevalência do EA, provenientes principalmente da Europa. Vários fatores interferem com a obtenção dos dados. A doença leve pode passar despercebida ou ser esquecida, ou ainda ser confundida com outras dermatoses. Diferentes definições e diferentes métodos empregados nas pesquisas podem tornar impossível as comparações entre as populações estudadas.⁹⁹

Para a compreensão de como uma doença se comporta e possibilitar o fornecimento de cuidados eficazes e apropriados, é necessário distinguir, numa população, indivíduos doentes e saudáveis. Assim a qualidade de testes de triagem e de diagnóstico é crítica.¹⁰⁴

A validade de um teste é definida como sua habilidade em distinguir entre aqueles que têm e os que não têm a doença. Ela possui dois componentes: sensibilidade e especificidade. A primeira define a sua capacidade de identificar corretamente os indivíduos que têm a doença (“verdadeiros positivos”); a última se refere à habilidade em identificar corretamente os saudáveis (“verdadeiros negativos”). Para este cálculo deve-se saber a proporção real dos verdadeiros

positivos e negativos, através da comparação com “padrão ouro”, uma fonte externa de dados reais.¹⁰⁴

Quando se conduz um teste de triagem, em geral existe um grande grupo que testa positivo, incluindo tanto pessoas que realmente apresentam a doença (“verdadeiros positivos”), quanto aquelas que não a apresentam (“falsos positivos”). Assim, todos os testados positivos podem realizar outros exames mais sofisticados e caros para melhor definição dos casos. Isto pode gerar problemas como ônus ao sistema de saúde, preocupação das pessoas que foram positivas para o teste e repercussão em empregos ou seguros por interpretação errada.¹⁰⁴ Por outro lado, se um indivíduo tem a doença e é informado que seu teste foi negativo (“falso negativo”), isto pode impedi-lo de receber tratamento disponível, por exemplo. Essa questão dependerá da natureza e da gravidade da doença que estiver sendo triada e dos meios disponíveis para intervenção.¹⁰⁴

Outro aspecto de testes de triagem e de diagnóstico é a sua reprodutibilidade, ou seja, se os mesmos resultados poderão ser obtidos se este teste for repetido. Claramente, independente da especificidade e da sensibilidade de um teste, se ele não for reprodutível, seu valor e sua utilidade são pequenos. Os fatores que podem contribuir para variação de resultados são: variação de sujeitos (intra-sujeito), variação de resultados de um mesmo observador (intra-observador) e variação entre observadores (inter-observadores).^{104,105}

Valores obtidos nas medidas de muitas características humanas variam, com frequência, no decorrer do tempo. A variabilidade temporal é considerável. Também as condições sob as quais determinadas medidas são tomadas podem levar a diferentes resultados num mesmo indivíduo (variação intra-sujeito). Assim, na avaliação de qualquer resultado de teste, deve-se levar em consideração as condições nas quais ele foi realizado.¹⁰⁴

Por vezes, a variação ocorre entre duas ou mais leituras do mesmo teste realizadas pelo mesmo observador (variação intra-observador). Quanto maior a subjetividade de um teste, maior esta possibilidade.^{104,105}

Uma outra consideração importante é a variação entre observadores diferentes (variação inter-observador), ou seja, o quanto eles concordam ou discordam. A porcentagem de concordância calcula esses dados. A extensão na qual dois observadores concordam constitui um índice importante para a qualidade do teste fornecido. Entretanto, ela não é dependente apenas da prática e do treinamento. Pode ser influenciada pelo fato de que, mesmo dois observadores utilizando dois critérios completamente diferentes para identificar os indivíduos positivos ou negativos, poderiam concordar nas suas observações, pelo menos com relação a alguns

participantes, simplesmente pelo acaso. O que realmente merece consideração é o quanto a concordância entre eles excedeu o que seria esperado pelo acaso. Uma das maneiras de se estimar isso é através do índice kappa, proposto por Cohen, em 1960 e frequentemente aplicado tanto na medicina clínica quanto na saúde pública.^{104,105}

O numerador para o cálculo do coeficiente kappa é constituído pelo percentual de concordância observado (Percent. Concord. Obs.), subtraindo o percentual de concordância esperado apenas pelo acaso (Percent. Concord. Acaso). O máximo que esses dois observadores poderiam concordar seria 100%, ou seja concordância completa. O denominador do kappa é formado por 100% - percentual de concordância esperado pelo acaso, conforme a equação abaixo:¹⁰⁴

$$\text{Kappa} = \frac{(\text{Percent. Concord. Obs.}) - (\text{Percent. Concord. Acaso})}{100\% - (\text{Percent. Concord. Acaso})}$$

O coeficiente kappa varia de -1 (discordância completa) até +1 (concordância perfeita).¹⁰⁵ Landis e Koch sugerem que kappa acima de 0.75 represente excelente concordância além do acaso, kappa abaixo de 0.40 represente concordância pobre, e entre esses valores, concordância intermediária.¹⁰⁴

O desenvolvimento de questionário padronizado, utilizado pelo ISAAC, forneceu uma ferramenta que possibilita comparações.⁹⁹

1.3 Impacto do EA

Com prevalência global estimada de aproximadamente 230 milhões, o EA é considerado uma das doenças crônicas mais comuns.¹⁰⁶

O EA constitui preocupação global de saúde pública, considerando sua prevalência crescente e alto custo financeiro^{17,18} Ele carrega um fardo econômico comparável ao da asma.¹⁹

O custo nacional das crianças com EA nos EUA foi estimado em 364 milhões de dólares/ano. Essa estimativa inclui pagamentos para profissionais, hospitalizações, exames laboratoriais, medicamentos, mudanças no ambiente ou na dieta e vestimentas especiais. Não inclui custos indiretos como dor, sofrimento, performance escolar ou rendimento profissional dos cuidadores.¹⁰⁷

O estresse familiar relacionado aos cuidados com as crianças portadoras de EA moderado a grave é maior do que naquelas com *diabetes mellitus* tipo 1, principalmente por privação do sono, absenteísmo escolar ou no trabalho e tempo necessário para executar o

tratamento.¹⁹ Em 2010, o *Global Burden of Disease* classificou o “eczema”, utilizando “anos vividos com invalidez”, em 25º lugar entre todas as outras 267 doenças e foi o primeiro de todas as dermatoses.⁷⁸ Os pacientes e suas famílias dedicam grande parte de seu tempo em consultas médicas ou na execução do tratamento, enquanto poderiam se dedicar a produzirem algo ou terem momentos de lazer.⁷⁸

O EA impõe um fardo além dos custos pessoais, emocionais e financeiros. Ele pode, inclusive, afetar a escolha das atividades laborativas e de lazer nos casos mais graves.⁷⁹ Os efeitos negativos na qualidade de vida, nos relacionamentos e no trabalho ou na escola podem ser devastadores, com constrangimento relacionado ao aspecto da pele e baixa auto-estima, que resultam em medo, resistência para sair em público e *bullying*.⁷⁸ A exclusão de ocupações devido às restrições conferidas pelo EA pode afetar não apenas a satisfação individual como impedir o desenvolvimento de talentos benéficos à sociedade.^{78,79} Em alguns países desenvolvidos demonstrou-se que a licença por doença nos pacientes com EA é alta, sendo quase o dobro nesses indivíduos.⁷⁹

Adiciona-se a alta frequência de infecções cutâneas (principalmente bacterianas, mas também virais), que exacerbam a atopia e podem demandar internação hospitalar.^{3,4,31}

O próprio tratamento pode trazer complicações, como sonolência excessiva, excitação paradoxal, comprometimento na aprendizagem³, atrofia cutânea, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hiperglicemia, hipertensão arterial, osteoporose e imunossupressão, dentre outros.⁸⁰

2 JUSTIFICATIVA

O EA é uma doença comum, de prevalência crescente e com grande impacto na saúde física e psicológica do indivíduo, refletindo na dinâmica familiar e nas relações sociais. Os gastos diretos e indiretos dessa condição geram grande peso econômico familiar e na sociedade. Entretanto, faltam dados estatísticos relacionados ao EA no nosso meio.

A validação do QEEA por via telefônica disponibiliza uma ferramenta padronizada capaz de fornecer dados epidemiológicos de forma rápida, segura e de baixo custo, capaz de discriminar casos de EA e possibilitar estudos de sua prevalência e fatores associados, além de facilitar melhor organização de estratégias de saúde pública. Vantagens adicionais do inquérito telefônico são: permitir melhor qualidade do processo de coleta de dados, principalmente na população mais jovem, onde a aplicação do método tradicional preenchido no domicílio pelo responsável se relaciona a alto número de perdas e facilitar monitoramento futuro da saúde desta população.

Além disso, não se pode deixar de enfatizar a importância desta forma de pesquisa remota como uma boa alternativa para diferentes cenários, como o que estamos vivendo na atualidade em vigência da pandemia pelo novo Coronavírus, que tornou o isolamento social de extrema importância para freiar a sua disseminação, diminuindo os deslocamentos para consultas ambulatoriais e dificultando ainda mais os estudos epidemiológicos convencionais com o preenchimento de questionários presencialmente.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Validar o questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para inquérito telefônico.

3.2 Objetivos específicos

- a) Realizar a validação do QEEA por via telefônica e verificar sua reprodutibilidade;
- b) Contribuir para o refinamento de estudos epidemiológicos sobre EA em crianças através da utilização de inquérito telefônico.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional de validação e reprodutibilidade do QEEA para inquérito telefônico.

4.2 População/amostra e local do estudo

A população estudada consistiu de crianças, de ambos os sexos, entre 6 e 7 anos de idade que frequentavam os ambulatórios de Dermatologia e de Pediatria por mais de 6 meses do Instituto Fernandes Figueira-FIOCRUZ (IFF-FIOCRUZ), na cidade do Rio de Janeiro. A maior parte da população (62,6%) que frequenta a instituição tem renda familiar igual ou inferior a 3 salários mínimos e 60% das mães têm até o 1º grau completo.¹⁰⁸

A amostra de conveniência e baseada em estudos anteriores de validação de questionários, foi dividida em dois grupos, um com crianças com diagnóstico de EA no ambulatório de Dermatologia e outro, grupo controle, com crianças sem dermatoses acompanhadas no ambulatório de Pediatria.^{28,109} O estudo foi realizado no ambulatório de Dermatologia do IFF-FIOCRUZ, especializado no atendimento terciário de dermatologia pediátrica. A presença de uma linha telefônica e dados clínicos foram confirmados por informações obtidas dos prontuários médicos de cada participante. Foram convidados a participar do estudo os responsáveis das crianças selecionadas nos ambulatórios citados.

4.3 Tamanho da amostra / cálculo amostral

Definiu-se um tamanho amostral de 100 crianças (50 para cada um dos dois grupos). Nesta etapa foram selecionados pacientes, como definidos abaixo:

- a) Grupo 1: Pacientes com EA - 50 crianças com diagnóstico clínico de EA de acordo com os critérios do Reino Unido^{94,95}, frequentadoras do ambulatório de Dermatologia do IFF-FIOCRUZ;

- b) Grupo 2: Controle - 50 crianças, sem EA ou outras dermatoses de acordo com os dados clínicos do prontuário médico, frequentadoras do ambulatório de Pediatria do IFF-FIOCRUZ.

4.4 Critérios de inclusão

- a) Crianças de seis a sete anos completos no período de realização do estudo;
- b) Crianças residentes em domicílios servidos por linha de telefone fixa ou móvel;
- c) Crianças com diagnóstico de EA para o grupo 1;
- d) Crianças cujos responsáveis concordaram em participar do estudo.

4.5 Critérios de exclusão

- a) Crianças com diagnóstico de EA e outras dermatoses crônicas (p.ex: psoríase, ictioses, colagenoses etc) para o grupo 2;
- b) Questionários respondidos por responsáveis diferentes para a mesma criança nas três entrevistas.

4.6 Coleta de dados

O processo de coleta de dados de pacientes previamente agendados consecutivamente em todos os dias e turnos da semana, ocorreu entre Agosto de 2019 e Janeiro de 2020, conforme os parâmetros acima descritos.

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados sobre a prevalência de EA, o QEEA (ANEXO B) para a faixa etária de 6 - 7 anos, validado para a língua portuguesa por Yamada *et al.*⁹⁸

Houve 03 etapas iguais nos dois grupos:

- a) etapa 1: Foi realizada ligação telefônica para os pais/responsáveis, quando foram explicados os objetivos da pesquisa, a garantia de sigilo e confidencialidade (através da codificação dos participantes) e solicitado o

- consentimento verbal, deixando claro que a criança não teria prejuízos nem seu tratamento interrompido na instituição se o responsável ou a criança desistissem de participar, e que os riscos eram de quebra de sigilo. Em seguida, o questionário via telefônica foi realizado, além do convite para o comparecimento ao ambulatório de Dermatologia para realização da etapa 2;
- b) etapa 2: Duas semanas após a ligação telefônica, foi aplicado o QEEA aos pais/responsáveis que participaram da etapa 1 no ambulatório sob supervisão do pesquisador principal e realizada pontuação do SCORAD dos pacientes do grupo EA;
- c) etapa 3: Duas semanas após o preenchimento do QEEA pelos pais/responsáveis, foi realizada uma segunda entrevista telefônica idêntica à primeira com o mesmo responsável mas por outro entrevistador.

4.7 Análise estatística

Para o estudo da reprodutibilidade do instrumento por via telefônica foi avaliada a concordância entre a primeira e a segunda entrevistas telefônicas utilizando-se o coeficiente kappa. Para o estudo da validação construtiva do questionário telefônico foram comparadas as respostas dos pais/responsáveis das crianças com EA e sem EA obtidas no primeiro inquérito telefônico utilizando para tal os cálculos de sensibilidade, especificidade, acurácia e seus respectivos intervalos de confiança de 95 %.¹¹⁰ Foi utilizado como padrão de referência o diagnóstico clínico da doença feito por um especialista, baseado em dados clínicos constando no prontuário da instituição, critério já adotado em outros estudos de validação de QE sobre EA em nosso meio.

Em seguida, com o objetivo de se avaliar o grau de concordância das respostas do questionário escrito preenchido pelos pais/responsáveis com aquelas obtidas na primeira entrevista telefônica foi utilizado o coeficiente kappa. Os resultados do coeficiente kappa foram classificados como: concordância quase perfeita, quando ≥ 0.81 ; concordância substancial, entre 0.61 e 0.80; concordância moderada, entre 0.41 e 0.60; concordância mínima, entre 0.21 e 0.40; concordância discreta, ≤ 0.20 .¹¹⁰

Todas as análises foram realizadas utilizando o aplicativo *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 para Windows.

5 ASPECTOS ÉTICOS

O Projeto foi aprovado (CAAE 13247119.3.1001.5269) pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira – IFF/FIOCRUZ, em 31 de Maio de 2019, com número de parecer 3.360.100 (ANEXO C).

6 RESULTADOS

Entre Agosto de 2019 e Janeiro de 2020, foram avaliados os dados de 88 crianças, 36.4% (32) do grupo EA e 59.1% (52) do sexo masculino (grupo controle: 64.3% (36) ; grupo EA: 50% (16)). Não foi possível completar o número total de casos em decorrência da pandemia do novo coronavírus, que impediu o comparecimento para a entrevista presencial. No grupo de estudo, as mães contabilizaram 86.4% (83) dos respondedores; os pais e avós, 6.25% (6) cada e, apenas 1% (1), outro cuidador diferente dos já citados. No grupo controle, as mães, os pais e as avós, foram os respondedores em 85% (142), 7.22% (12) e 7.22% (12) das vezes, respectivamente. Não houve diferença estatística na porcentagem nesta proporção entre os dois grupos. Foram excluídos 4 pacientes da análise da reprodutibilidade (um do grupo EA) e 4 (um do grupo controle) da análise da concordância entre entrevistas telefônicas e presenciais, seja pelo fato de diferentes responsáveis pela mesma criança terem respondido às respectivas entrevistas ou em função do último contato não ter ocorrido. A média de duração de cada entrevista telefônica foi de 5 minutos.

A avaliação do SCORAD no grupo EA demonstrou que a maioria das crianças, 62.5% (20) apresentavam EA leve (<25 pontos), 28.1% (9) eram moderado ($\geq 25-50$) e apenas 9.4% (3) apresentavam quadro grave da doença (>50).

A tabela 1 mostra a reprodutibilidade do QEEA obtido das duas entrevistas telefônicas, por dois entrevistadores diferentes, discriminando as respostas concordantes entre elas. Concordância substancial (kappa variando de 0.660 até 0.809) foi observada em todas as questões, exceto na “Lesões em locais típicos”, que teve concordância quase perfeita (kappa = 0,812).

Tabela 1 - Reprodutibilidade dos indicadores de EA do QEEA para 6-7 anos de idade aplicados através de entrevistas telefônicas aos seus cuidadores

Indicador	Concordância <i>n</i> (%)*	<i>p</i> valor	Coefficiente Kappa (<i>k</i>)
Lesões pruriginosas recidivantes	76 (90.5)	< 0.0001	0.809
Lesões nos últimos 12 meses	74 (87.9)	< 0.0001	0.788
Lesões em locais típicos	76 (90.5)	< 0.0001	0.812
Idade de início	70 (83.4)	< 0.0001	0.712
Melhora completa nos últimos 12 meses	68 (81)	< 0.0001	0.660
Distúrbio do sono nos últimos 12 meses	72 (85.7)	< 0.0001	0.748
Presença de eczema	77 (91.0)	< 0.0001	0.709

*número total e percentual de respostas concordantes entre as 2 entrevistas telefônicas
Fonte: A autora, 2020.

A tabela 2 mostra os resultados da validação do QEEA obtido por entrevista telefônica com pais ou cuidadores comparados com os critérios diagnósticos de EA avaliados por especialista. As primeiras quatro questões e a sexta apresentaram alta sensibilidade ($\geq 87.5\%$) e especificidade ($\geq 80.4\%$). Por outro lado, os quinto e sétimo itens mostraram baixa sensibilidade (34.4% e 40.6%, respectivamente), mas alta especificidade (91.1% e 98.2%, respectivamente).

Tabela 2 - Validação dos indicadores de eczema do QEEA para 6-7 anos de idade obtidos por meio de entrevistas telefônicas com os cuidadores comparado com o diagnóstico clínico de EA.

Indicador	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Lesões pruriginosas recidivantes	93,8	80,4	85,0
Lesões nos últimos 12 meses	87,5	91,1	89,0
Lesões em locais típicos	87,5	96,4	93,0
Idade de início	87,5	91,1	89,0
Melhora completa nos últimos 12 meses	34,4	91,1	70,0
Distúrbio do sono nos últimos 12 meses	87,5	91,1	89,0
Presença de eczema	40,6	98,2	77,0

Fonte: A autora, 2020

Quando os 2 métodos de administração do QEEA foram comparados, discriminando as

respostas concordantes entre eles, ocorreu concordância quase perfeita (kappa variando de 0.810 até 0.857) nas primeiras 3 perguntas, e concordância substancial (kappa variando de 0.713 até 0.765) nos últimos 4 indicadores. (tabela 3).

Tabela 3 – Concordância entre as respostas ao QEEA fornecidas presencialmente pelos cuidadores de crianças entre 6-7 anos de idade e as respostas obtidas na 1ª entrevista telefônica.

Indicador	Concordância <i>n</i> (%)*	<i>p</i> valor	Coefficiente Kappa (<i>k</i>)
Lesões pruriginosas recidivantes	78 (92.9)	< 0.0001	0.857
Lesões nos últimos 12 meses	75 (89.3)	< 0.0001	0.810
Lesões em locais típicos	77 (91.7)	< 0.0001	0.833
Idade de início das lesões	73 (86.9)	< 0.0001	0.764
Melhora completa nos últimos 12 meses	71 (84.5)	< 0.0001	0.713
Distúrbios do sono nos últimos 12 meses	72 (85.7)	< 0.0001	0.738
Presença de eczema	79 (94.0)	< 0.0001	0.765

*número total e percentual de respostas concordantes entre a 1ª entrevistas telefônicas e presencial.

Fonte: A autora, 2020

7 DISCUSSÃO

No estudo ISAAC, o QEEA dirigido para adolescentes, preenchido diretamente por eles no colégio, apresentou alta taxa de retorno (superior a 95%); contrastando com taxa bem inferior (aproximadamente 60%), para os questionários dirigidos às crianças, que precisavam ser preenchidos pelos responsáveis no domicílio.⁹⁷ Com o objetivo de melhorar a qualidade dos dados e minimizar suas perdas em estudos epidemiológicos, os QE podem, por vezes, ser substituídos pelo inquérito telefônico. Esta ferramenta é mais rápida, menos custosa e mais prática do que os métodos convencionais.²⁷

Estudos que empregam entrevistas assistidas por computador mostraram vantagens em pesquisas epidemiológicas para DCNT, como as cardiovasculares, em regiões metropolitanas do Brasil, no sul, sudeste e centro-oeste.²⁷

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2018, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), verificou que em 9 de 10 domicílios brasileiros existem telefones móveis, 77.1% das pessoas acima de 10 anos de idade tinham telefone móvel em 2016, ultrapassando 80% em regiões como sul, sudeste e centro-oeste.¹¹²

Outro aspecto sócio-demográfico significativo em nossa pesquisa é que, de acordo com o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), em 2015, cerca de 45% dos domicílios eram sustentados por mulheres, que eram as provedoras de suas famílias.¹¹³ Além disso, um estudo conduzido no sudeste do Brasil apontou que as mães dos alunos de escolas públicas eram as responsáveis pela alimentação e higiene de seus filhos, sendo mais capazes de informar sobre as questões envolvendo a saúde deles.¹¹⁴ Na nossa amostra, mais de 80% dos respondedores de ambos os grupos eram as mães, sugerindo que as respostas obtidas sobre a presença ou não de sintomas de eczema na criança eram confiáveis.

O QEEA por via telefônica, aplicado aos responsáveis de crianças entre 6 e 7 anos de idade, em duas ocasiões diferentes com intervalo de 1 mês, mostrou excelente reprodutibilidade, já que houve concordância quase perfeita ou substancial para todos os indicadores de eczema. A reprodutibilidade analisa a extensão da variação inter e intra-observador. A primeira descreve a ausência de reprodutibilidade entre dois ou mais observadores.¹⁰⁴ Os resultados podem indicar que os respondentes compreenderam o questionário, fornecendo respostas consistentes, com alto nível de padronização a dois pesquisadores diferentes.

A validação telefônica do QEEA foi calculada através da comparação das respostas

obtidas na primeira entrevista telefônica com o diagnóstico clínico realizado por um especialista em EA, mostrando em que extensão ele forneceria a resposta adequada. Alta sensibilidade (proporção de pacientes com EA cujas respostas estavam corretas – verdadeiros positivos) e especificidade (proporção de pacientes sem EA cujas respostas estavam corretas – verdadeiros negativos)¹⁰⁴ foram obtidas para todos os quatro primeiros ítems, que contribuem para o diagnóstico clínico de EA recente (“Lesões pruriginosas recidivantes”, “Lesões nos últimos 12 meses”, “Lesões em locais típicos” e “Idade de início das lesões”), além daquele relacionado à morbidade (“Distúrbio do sono nos últimos 12 meses”). A questão que avalia a cronicidade (“Melhora completa nos últimos 12 meses”) e aquela que pode corresponder ao diagnóstico médico do EA apresentaram baixa sensibilidade, mas alta especificidade. Isto pode ter ocorrido no último ítem, pelo fato do termo “eczema”, e não “dermatite”, ter, aparentemente, uso limitado no nosso meio.

Persistem controvérsias a respeito da nomenclatura ideal para o EA. Em 2004, a Organização Mundial da Saúde publicou um consenso sugerindo o emprego do termo Eczema ao invés de EA ou DA. Apesar disso, há uma variedade de diferentes nomes ainda utilizados para se referir a esta doença. A terminologia não é apenas uma questão de discussão acadêmica. A nomenclatura adequada e consistente é importante para instruir e esclarecer o paciente sobre seu diagnóstico de forma apropriada. Constitui ainda um importante componente de critério de inclusão em estudos clínicos. Termos diferentes que se referem à mesma condição dificultam o registro de dados e podem induzir a erros sistemáticos. Um estudo procurou o termo mais utilizado para o EA na literatura científica, e encontrou maior uso de DA do que eczema, que foi ainda maior do que EA.¹¹¹

Quando os dois métodos de administração do questionário foram comparados, entrevista telefônica e presencial, houve concordância quase perfeita ou substancial, indicando que ambos os métodos são adequados para o diagnóstico epidemiológico de EA.

A questão 1 (“Alguma vez na vida seu filho(a), já teve manchas na pele que coçavam, que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?”), no estudo piloto do Reino Unido, obteve resposta positiva em todos os 36 casos de EA presente entre 5-19 anos, e em 91% dos 120 casos em todas as idades. Isoladamente, ela apresentou especificidade de apenas 44% na idades de 5 a 19 anos e 48% em todas as idades.²⁵ No nosso estudo, encontramos sensibilidade de 93.8%, especificidade de 80.4% e acurácia de 85%.

A questão 2 (“Nos últimos 12 meses seu filho(a) teve essas manchas na pele?”), é considerada, pelo ISAAC, juntamente à questão 3 (“Alguma vez essas manchas com coceira

afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas, ou ao redor do pescoço, orelhas ou olhos?") as que melhor definem o EA, quando positivas, baseado no estudo de Williams *et al* em 1994.⁹⁴ A sensibilidade e especificidade da questão 2 para diagnóstico da doença foram estimadas no estudo de Williams *et al* em 1996, em crianças de 3 a 11 anos de idade, e foram de 84% e 93%, respectivamente. Em estudo realizado na Romênia, com crianças da mesma faixa etária, a sensibilidade para o diagnóstico dessa dermatose pela pergunta sobre eczema flexural nos últimos 12 meses foi de 74% e a especificidade de 97.7%.¹⁰¹ Na nossa pesquisa, a questão 2 obteve sensibilidade de 87.5%, especificidade de 91.1% e acurácia de 89%.

A presença de eczema nas áreas de dobras (questão 3) também aumenta a sensibilidade e especificidade do critério do Reino Unido para diagnóstico da doença, e foi de 76% e 89%, respectivamente no trabalho de Williams *et al* de 1996.⁹⁴ No grupo de 5-19 anos (baseado em 36 casos de EA e 27 controles), a sensibilidade foi de 94% e a especificidade foi de 81% se apenas o acometimento das flexuras fosse incluído.²⁵ No presente estudo, sua sensibilidade foi de 87.5%, especificidade de 96.4% e acurácia de 93%.

No estudo do Reino Unido, a especificidade foi substancialmente melhorada ao se considerar o envolvimento flexural (questão 3) e a idade de início (questão 4). Ao se considerar como definição de caso tanto o acometimento flexural quanto o início antes dos 5 anos de idade, a sensibilidade foi de 92% e a especificidade, de 96%.²⁵ A questão 4, obteve, nesta pesquisa, sensibilidade de 87.5%, especificidade de 91.1% e acurácia de 89%.

O estudo apresenta algumas limitações que podem dificultar a generalização de seus resultados como a seleção não aleatória, ausência de cálculo amostral e participação exclusiva de pacientes de hospital terciário. Entretanto, de acordo com a avaliação do SCORAD apenas 9,5% dos participantes apresentaram EA grave, percentual não muito distante da prevalência média de 6.0% de EA grave em escolares brasileiros de 6-7 anos obtida pelo ISAAC fase III.⁹⁹ Durante a execução da pesquisa, outro fator limitante, foi o contato telefônico com os potenciais participantes e responsáveis que já estavam inseridos nela, seja porque havia troca frequente de número telefônico ou por outros problemas que levavam a entaves de comunicação.

Por outro lado, o diagnóstico clínico de EA realizado por um especialista, a presença de somente um respondedor em todas as etapas da pesquisa e o treinamento prévio dos pesquisadores garantem uma boa qualidade dos dados.

Nossos resultados sugerem que as entrevistas obtidas pelo telefone têm excelente reprodutibilidade e alta concordância com o diagnóstico clínico de EA dado por especialistas.

O inquérito telefônico também foi capaz de discriminar crianças com e sem EA, provando ser uma ferramenta apropriada nos estudos epidemiológicos sobre EA.

Acreditamos que o QEEA por via telefônica é uma ferramenta padronizada capaz de fornecer dados epidemiológicos de forma rápida, segura e de baixo custo, capaz de discriminar casos de EA e possibilitar estudos de sua prevalência e fatores associados, além de facilitar organização de estratégias de saúde pública. Vantagens adicionais do inquérito telefônico são permitir melhor qualidade do processo de coleta de dados, principalmente na população mais jovem, onde a aplicação do método tradicional preenchido no domicílio pelo responsável se relaciona a alto número de perdas e facilitar monitoramento futuro da saúde desta população.

Além disso, não se pode deixar de enfatizar a importância desta forma de pesquisa remota como uma boa alternativa para diferentes cenários, como o que estamos vivendo na atualidade em vigência da pandemia pelo novo Coronavírus, que tornou o isolamento social de extrema importância para frear a sua disseminação, diminuindo os deslocamentos para consultas ambulatoriais e dificultando ainda mais os estudos epidemiológicos convencionais com o preenchimento de questionários presencialmente.

CONCLUSÕES

Nossos resultados atestam que as entrevistas obtidas pelo telefone têm excelente reprodutibilidade e alta concordância com o diagnóstico clínico de EA realizado por especialistas.

O inquérito telefônico também foi capaz de discriminar crianças com e sem EA, provando ser uma ferramenta apropriada nos estudos epidemiológicos sobre EA.

RECOMENDAÇÕES

Acreditamos que o QEEA por via telefônica é uma ferramenta padronizada capaz de fornecer dados epidemiológicos de forma rápida, segura e de baixo custo, capaz de discriminar casos de EA e possibilitar estudos de sua prevalência e fatores associados, além de facilitar organização de estratégias de saúde pública.

Vantagens adicionais do inquérito telefônico são permitir melhor qualidade do processo de coleta de dados, principalmente na população mais jovem, onde a aplicação do método tradicional preenchido no domicílio pelo responsável se relaciona a alto número de perdas e facilitar monitoramento futuro da saúde desta população.

Além disso, não se pode deixar de enfatizar a importância desta forma de pesquisa remota como uma boa alternativa para diferentes cenários, como o que estamos vivendo na atualidade em vigência da pandemia pelo novo Coronavírus, que tornou o isolamento social de extrema importância para frear a sua disseminação, diminuindo os deslocamentos para consultas ambulatoriais e dificultando ainda mais os estudos epidemiológicos convencionais com o preenchimento de questionários presencialmente.

REFERÊNCIAS

1. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 Aug;105(2):99-106.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014 Feb;70(2):338-51.
3. Knoell KA, Greer KE. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev* 1999 Feb;20(2):46-52.
4. Jaffe R. Atopic Dermatitis. *Prim Care* 2000 Jun;27(2):503-13.
5. Williams H. Disease definition and measures of disease frequency. *J Am Acad Dermatol* 2001 Jul;45(1 Suppl):S33-6.
6. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jan;103(1 Pt 1):125-38.
7. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol* 2014 Mar;70(3):569-75.
8. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Feb;131(2):428-33.
9. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):984-92.
10. Rudikoff D, Lebowitz M. Atopic dermatitis. *Lancet* 1998 Jun;351(9117):1715-21.
11. Huang JT, Abrams M, Tloutzan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009 May;123(5):e808-14.
12. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011 Oct;365(14):1315-27.
13. Julián-González RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, Palacios-Lopez C, Ruiz-Maldonado R, Sáez-de-Ocariz M. Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: prevalence by age. *Pediatr Dermatol* 2012 Sep;29(5):580-3.
14. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012 Jul 27;12:11.

- 15 Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;(9): CD000133.
- 16 Reid P, Lewis-Jones MS. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1995 Jan;20(1):38-41.
- 17 Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the Family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997 Feb;76(2):159-62.
- 18 Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. The cost of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996 Jul;135(1):20-3.
- 19 Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008 Apr;121(4):947-54.
- 20 Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011 Jan;131(1):67-73.
- 21 Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000 May;11(2):95-100.
- 22 Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014 Jul; 170 Suppl 1:2-6.
- 23 Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000 Nov;43(5 Pt 1):785-92.
- 24 Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7(7):e39803.
- 25 International Study of Asthma and Allergies in Childhood Manual. Auckland(NZ)/Münster (FRG) December 1993 (2nd edition).
- 26 Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Dec;124(6):1251-8.
- 27 Bernal RTI. Inquéritos por telefone: inferências válidas em regiões com baixa taxa de cobertura de linhas residenciais. 2011. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. doi:10.11606/T.6.2011.tde-09092011-120701.

- 28 Valle SOR, Kushnir FS, Solé D, Silva MA, Silva RI, Da Cunha AJ. Validity and reproducibility of the asthma core international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire obtained by telephone survey. *J Asthma*, 2012 May;49(4):390-4.
- 29 Valle SOR, Kushnir FS, Solé D, Silva MA, Silva RI, Caetano S, et al. Prevalence and severity of asthma and related symptoms in 6-7-year-old schoolchildren of Rio de Janeiro using of the ISAAC questionnaire by telephone survey. *J Asthma* 2014 Apr;51(3): 227-231.
- 30 Beltrani VC. Clinical features of atopic dermatitis. *Immunol Allerg Clin North America* 2002 Feb;2(1):25-42.
- 31 Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Aug;112(2):252-62.
- 32 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 May;32(5):657-682.
- 33 Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016 Oct;75(4):681-687.
- 34 Weston WL, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis [acesso em 4 mai 2020]. UpToDate [homepage na internet]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
- 35 Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Oct;134(4):781-791.
- 36 Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta* 2014 Mar;1841(3):280-94.
- 37 Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013 Jun;62(2):151-61.
- 38 Brandner JM, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck LA, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers* 2015 Apr;3(1-2):e974451.
- 39 Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbel LE, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010 Dec;163(6):1333-6.

- 40 Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Mar;121(3):725-730.
- 41 Mischke D, Korge BP, Marenholz I et al. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 1996 May;106(5):989-92.
- 42 Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009 May;122(Pt 9):1285-94.
- 43 Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfell S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Jun;123(6):1361-70.
- 44 Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2017 Mar;153(3):275-281.
- 45 Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118(1):3-21.
- 46 Sun LD, Xiao FL, Li Y, Zhou WM, Tang HY, Tang XF, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet* 2011 Jun 12;43(7):690-4.
- 47 Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duljts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2011 Dec 25;44(2):187-92.
- 48 Portelli MA, Hogge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy* 2015 Jan;45(1):21-31.
- 49 Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmer CN, Porter RM, Cole C, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Nov;132(5):1121-9.
- 50 Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, Wruck L, David G, Schlievert PM, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Allergy Immunol* 2011 Jan;127(1):186-93, 193.
- 51 De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junctions defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar;127(3):773-86.

- 52 Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol* 2013 Apr;133(4):988-98.
- 53 Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012 May;22(5):850-9.
- 54 Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011 Mar;64(3):455-72.
- 55 Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011 Jul;242(1):233-46.
- 56 Leung D.Y. Immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin* 2002 Feb;22(1):73-90.
- 57 Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Oct;134(4):769-79.
- 58 Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jun;125(6):1403-1407.
- 59 Meng J, Moriyama M, Feld M, Buddenkotte J, Buhl T, Szöllösi A, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018 May;141(5):1677-1689.
- 60 Snyder LM, Kuzirian MS, Ross SE. An unexpected role for TRPV4 in serotonin-mediated itch. *J Invest Dermatol* 2016 Jan;136(1):7-9.
- 61 Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell* 2017 Sep 21;171(1):217-228.
- 62 Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin* 2002 Jan;22(1):1-24.
- 63 Harris JM, Cullinan P, Williams HC, Mills P, Moffat S, White C, et al. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol* 2001 Apr;144(4):795-802.
- 64 Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118(1):209-13.
- 65 Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996 Jun 29;347(9018):1792-6.

- 66 Matricard PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chlonne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997 Apr;314(7086):999-1003.
- 67 Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989 Nov;299(6710):1259-60.
- 68 Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* 2011 May;41:1-34.
- 69 Freeman GL, Johnson S. Allergic diseases in the adolescent: I. Description of survey; prevalence of allergy. *Am J Dis Child* 1964 Jun;107:549-559.
- 70 Williams HC, Strachan DP, Hay R. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ* 1994 Apr 30;308(6937):1132-1135.
- 71 Jones S.M. Triggers of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002 Feb;22(1):55-72.
- 72 Sampson HA, Broadbent KR, Bernheisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989 Jul 27;321(4):228-232.
- 73 Sampson HA: Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999 May;103(5 Pt 1):717-28.
- 74 Bruynzeel-Koomen CAFM, Bruynzeel PLB. A role for IgE in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1988;43 Suppl 5:15-21, 1988.
- 75 Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974 May;90(5):525-530.
- 76 Leung DYM, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993 Sep;92(3):1374-1380.
- 77 Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res.* 2013 May;98(2):153-7.
- 78 Sibbald C, Drucker AM. Patient burden of atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics* 2017 Jul;35(3):303-316.
- 79 Norreslet LB, Ebbelohj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life – a systematic review. *JEADV* 2018 Jan;32(1):23-38.
- 80 Ashbaugh AG, Kwatra SG. Atopic dermatitis disease complications. *Adv Exp Med Biol* 2017;1027:47-55.

- 81 Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017 Oct;77(4):634-40.
- 82 Bartinikas LM, Gurish MF, Burton OT, Leinsten S, Janssen E, Oettgen HC, et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Feb;131(2):451-60.
- 83 Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JW. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014 May-Jun;32(3):409-13.
- 84 Bremner SF, Hanifin JM, Simpson EL. Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: implications for allergic respiratory disease and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2008 Jul;59(1):72-8.
- 85 Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol* 2015 Apr;72(4):606-16.
- 86 Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr* 2016 Jan;170(1):29-34.
- 87 Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015 Jun;72(6):992-1002.
- 88 Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 2009 May;123(5):1111-6.
- 89 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. *J Invest Dermatol* 2007 Apr;127(4):808-16.
- 90 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;92(suppl.):44-7.
- 91 Diepgen TL, Fartasch M, Homstein OP. Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;144:50-4.
- 92 Svensson Å, Edman B, Möller H. A diagnostic tool for atopic dermatitis based on clinical criteria. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985;114:33-40.
- 93 Schultz Larsen F, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;176:7-12.

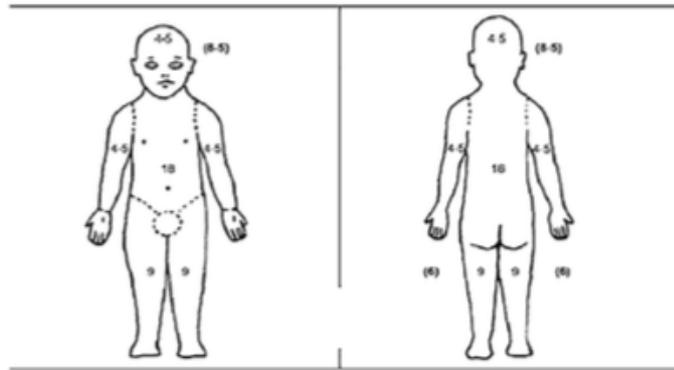
- 94 Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994 Sep;131(3):406-16.
- 95 Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005 Jun;352(22):2314-24.
- 96 Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995 Mar;8(3):483-91.
- 97 Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
- 98 Yamada E, Vanna AT, Naspitz C, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002,12(1):34-41.
- 99 Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC – Brazilian group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006 Sep-Oct;82(5):341-6.
- 100 Kang K, Polster AM, Nedorost St, et al. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. *Dermatology*. New York: Mosby; 2003. p.199.
- 101 Popescu CM, Popescu R, Williams H, Forsea D. Community validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in Romanian school children. *Br J Dermatol* 1998 Sep;138:436-442.
- 102 Behavioral Risk Factor Surveillance System – BRFSS. About BRFSS [online]2020. [acesso em 5 mai 2020]. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION [CDC]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/brfss/aboutbrfss.htm>.
- 103 <https://www.saude.gov.br> [ONLINE] 2020. [acesso em 5 mai 2020].
- 104 Gordis L. *Epidemiology*. 5th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 88-108.
- 105 Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing clinical research*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p173-174.
- 106 Tsai T-F, Rajagopalan M, Chu C-Y, Encarnacion L, Gerber RA, Santos-Estrella P, et al. *The Journal of Dermatology* 2019 Oct;46(10):825-34.

- 107 Huang E, Ong PY. Severe atopic dermatitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:35.
- 108 Xavier RB, Jannotti CB, Silva KS, Martins AC. Risco reprodutivo e renda familiar: análise do perfil de gestantes. *Ciência & Saúde Coletiva* 2013;18(4):1161-1171
- 109 Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998 Nov-Dec;8(6):376-82.
- 110 Szklo M, Javier Nieto F. Measuring associations between exposures and outcomes. In: Szklo M, Javier Nieto F, editors. *Epidemiology: beyond the basics*. Gaithersburg: Aspen Publishers;2000. p.91-121.
- 111 Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, Silverberg JI. Atopic dermatitis, atopic eczema or eczema? A systematic review, meta-analysis and recommendation for uniform use of “atopic dermatitis”. *Allergy* 2016 Oct;71(10):1480-5.
- 112 Mellis F. Available at: <http://www.noticias.r7.com> (R7 Economia, 21/02/2018 – accessed in 08/03/2020).
- 113 Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Retrato das desigualdades de gênero e raça. Available from: https://www.ipea.gov.br/retrato/indicadores_chefia_familia.html [last accessed 23 Aug 2020]
- 114 Silva LW, Tokumaru R. Parental and aloparental care received by children in public and private schools in Vitória-ES. *Psicol Reflex Crit*. 2008;21:133–141.

ANEXO A - SCORAD

ANEXO I. ÍNDICE SCORAD (SCORING ATOPIC DERMATITIS)²

A: Extensão da área envolvida: somatório dos valores das áreas envolvidas (áreas entre parêntesis para crianças < 2 anos)



B: Intensidade

Critérios	Intensidade (0=ausente 1 ligeiro 2= moderado 3 =grave)
Eritema	
Edema	
Exsudação/crosta	
Liquenificação	
Secura*	
Total	

* em áreas de pele não envolvida

C: Sintomas subjetivos (prurido e perturbação do sono) – média dos últimos 3 dias e noites



$$\text{SCORAD} = \text{A}/5 + 7\text{B}/2 + \text{C}$$

(reproduzido de Rev Port Imunoalergologia 2019;27(1):135-45)

ANEXO B – Questionário ISAAC – módulo eczema 6-7 anos

1) Alguma vez na vida seu filho(a) teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

Sim Não

Se a resposta for não, passe para a questão 7

2) Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho(a) teve essas manchas na pele (eczema)?

Sim Não

Se a resposta for não, passe para a questão 7

3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?

Sim Não

4) Com que idade essas manchas na pele (eczema) apareceram pela primeira vez?

Menos de 2 anos Entre 2 e 4 anos 5 anos ou mais

5) Alguma vez estas manchas com coceira (eczema) desaparecerem completamente nos últimos 12 meses?

Sim Não

6) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, seu filho(a) ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?

Nunca nos últimos 12 meses

Menos de 1 noite por semana

Uma ou mais noites por semana

7) Alguma vez seu filho teve eczema?

Sim Não

ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para inquérito telefônico : Um estudo de prevalência do eczema atópico e fatores associados em escolares no município do Rio de Janeiro

Pesquisador: Elisa Fontenelle de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13247119.3.1001.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.360.100

Apresentação do Projeto:

Resposta às pendências apontadas no parecer número 3.330.402 de 16 de maio de 2019.

o PROJETO VISA CONTRIBUIR PARA O REFINAMENTO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE ECZEMA ATÓPICO (EA) EM CRIANÇAS NO MUNICÍPIO DO RJ ATRAVÉS DA UTILIZAÇÃO DE UMA NOVA METODOLOGIA DE INVESTIGAÇÃO, QUESTIONÁRIOS APLICADOS POR VIA TELEFONICA.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é validar o questionário ISAAC módulo eczema por via telefônica, verificando sua reprodutibilidade através da análise de concordância entre a primeira e a segunda entrevistas telefônicas utilizando-se o coeficiente kappa .

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

os benefícios são a colaboração para aperfeiçoamento de modelos de inqueritos epidemiologicos por via telefonica e investigação sobre a epidemiologica do eczema atopico na população estudada. O risco é a possível quebra de sigilo do fornecedor das informações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

pesquisa relevante e exequível com os recursos apresentados.

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@ffl.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 3.360.100

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

os termos de apresentação obrigatória estão corretos e as recomendações do CEP foram incorporadas.

Recomendações:

incluir o risco de quebra de sigilo no corpo do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

projeto aprovado tendo em vista que o pesquisador fez as alterações sugeridas pelo CEP em relação ao termo de consentimento esclarecido. Faltou apenas uma pequena correção sobre o risco de quebra de sigilo no corpo do texto de informações básicas anexado a Plataforma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1331921.pdf	20/05/2019 15:24:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOPESQUISAIFF.docx	20/05/2019 15:23:28	Elisa Fontenelle de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaBancoDados.pdf	16/05/2019 20:35:18	Elisa Fontenelle de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	RegistroProjeto.pdf	07/05/2019 14:41:54	Elisa Fontenelle de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoAprovHUPE.pdf	07/05/2019 14:37:07	Elisa Fontenelle de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoAprovIFF.JPG	07/05/2019 14:36:50	Elisa Fontenelle de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoSigiloIFF.JPG	07/05/2019 14:34:45	Elisa Fontenelle de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	07/05/2019 12:29:22	Elisa Fontenelle de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: RUI BARBOSA, 716
 Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@fl.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 3.360.100

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 31 de Maio de 2019

Assinado por:

**Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))**

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@fl.fiocruz.br

ANEXO D – Comprovação do aceite do artigo científico nos Anais Brasileiros de Dermatologia – Fator de Impacto 1.896 – Qualis B1

Decision on submission to Anais Brasileiros de Dermatologia

De: Anais Brasileiros de Dermatologia (em@editorialmanager.com)

Para: elisafontenelle@yahoo.com.br

Data: sábado, 27 de março de 2021 16:18 BRT

Manuscript Number: ABD-D-21-00033R1

Validação e reprodutibilidade do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para inquérito telefônico em crianças entre 6-7 anos

Dear Mrs Oliveira,

Thank you for submitting your manuscript to Anais Brasileiros de Dermatologia.

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication.

My comments, and any reviewer comments, are below.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department.

We will create a proof which you will be asked to check, and you will also be asked to complete a number of online forms required for publication.

If we need additional information from you during the production process, we will contact you directly.

We appreciate you submitting your manuscript to Anais Brasileiros de Dermatologia and hope you will consider us again for future submissions.

Kind regards,

Anais Brasileiros de Dermatologia Editor and Reviewer comments:

Reviewer #1: Satisfeito com as considerações e as alterações realizadas. Parabéns aos autores.

Reviewer #2: Os autores realizaram as adequações sugeridas no parecer, tornando o artigo adequado para publicação. More information and support FAQ: When and how will I receive the proofs of my article

ANEXO E – Artigo científico

Investigação

Validação e reprodutibilidade do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico para inquérito telefônico

Elisa Fontenelle de Oliveira, M.D.¹

Camila Penedo, M.D.²

Solange Oliveira Rodrigues Valle, M.D., PH.D.³

Fábio Chigres Kuschnir, M.D., PH.D.⁴

¹ Ambulatório de Dermatologia, Departamento de Pediatria, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) - FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-1722>

² Ambulatório de Alergia e Imunologia, Departamento de Pediatria, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) - FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6990-8904>

³ Departamento de Imunologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil and Programa de Saúde da Criança da Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5512-7349>

⁴ Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-2396>

Autor correspondente: Elisa Fontenelle de Oliveira, Rua Almirante Guillobel, 32/202 – Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22471-150, + 55 21 996029784, elisafontenelle@yahoo.com.br

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

Resumo

Introdução: A prevalência do eczema atópico (EA) é desconhecida em muitos países. O ISAAC constitui um marco epidemiológico no estudo das doenças alérgicas. **Objetivo:** Validar e avaliar a reprodutibilidade do questionário escrito ISAAC módulo eczema atópico (QEEA) para crianças entre 6 e 7 anos de idade administrado por via telefônica. **Métodos:** Estudo observacional através de entrevistas com os responsáveis de crianças entre 6 e 7 anos utilizando o QEEA em 3 ocasiões separadas por 2 semanas entre si: entrevistas telefônicas no primeiro e no terceiro contatos e entrevista presencial sob supervisão no segundo contato. Calculadas a reprodutibilidade pelo índice kappa (k) e a validação pelos coeficientes de sensibilidade e especificidade. **Resultados:** Dados de 88 crianças (32 do grupo EA) foram analisados. Reprodutibilidade mostrou concordância quase perfeita para “lesões em locais típicos” ($k=0.812$); enquanto concordância substancial foi observada para os outros indicadores (variação de k entre 0.660 e 0.809). Validação mostrou alta especificidade ($\geq 80.4\%$) e sensibilidade ($\geq 87.5\%$) para todas as questões, exceto as relacionadas à cronicidade e ao diagnóstico médico (34.4% e 40.6%, respectivamente). **Limitações do Estudo:** Seleção não aleatória, ausência de cálculo amostral, participantes de hospital terciário e período do estudo coincidente com a pandemia do novo Coronavírus. **Conclusões:** Nossos resultados mostram que o QEEA obtido por entrevistas telefônicas tem boa reprodutibilidade e alta concordância com o diagnóstico clínico de EA. Ele pode ser utilizado em estudos epidemiológicos em EA na infância quando houver disponibilidade de linhas telefônicas, principalmente em períodos de isolamento social que restringe a coleta de dados presencialmente.

Palavras-chave: Eczema Atópico. Epidemiologia. Questionário. Estudo de validação. Infância. Pediatria. Inquérito.

ABSTRACT

Background: The real prevalence of atopic eczema (AE) is unknown in many countries. The ISAAC is an epidemiological landmark in the study of allergic diseases. **Objective:** Assess the validity and reproducibility of the ISAAC writing questionnaire (IEWQ) for 6-7-year-old children administered through telephone interviews. **Methods:** Observational study using IEWQ for 6-7-year-old children. Interviews were conducted with the parents/caregivers' children in three different occasions fifteen days apart each other: the first and the third contacts through telephone interviews, and in person in the second contact. The reproducibility was

assessed using kappa (κ) coefficients and the construct validity used sensitivity and specificity coefficients. **Results:** Data from 88 children (32 from AE group) were analyzed. The reproducibility data showed almost perfect agreement for “*Itch in typical sites*” ($k=0.812$); while substantial agreement was observed for all other indicators (k range, 0.660-0.809). The results of construct validity showed that all questions presented high specificity ($\geq 80.4\%$) and sensitivity ($\geq 87.5\%$), except sensitivity referring to chronicity and medical diagnosis (34.4% and 40.6%, respectively). **Limitations:** non aleatory selection, absence of sample calculation, performance in a tertiary hospital and Coronavirus pandemic period. **Conclusions:** Our results show that the IEWQ obtained by telephone interview has good reproducibility and high concordance with clinical diagnosis of AE. This method could be utilized in epidemiological studies on childhood AE where telephone lines are available, especially in a pandemic scenario, when social isolation is extremely important and conventional in-person questionnaires become impossible to obtain.

Key words: Atopic Eczema. Epidemiology. Questionary. Validation study. Childhood. Pediatrics. Inquiry.

Introdução

O Eczema Atópico (EA), ou dermatite atópica (DA), é uma doença cutânea inflamatória, crônica e recidivante, bastante comum. Ela é mais frequente, mas não exclusiva, na infância.^{1,2,3}

A denominação DA foi dada em 1930 por Hill e Sulzberger em substituição à neurodermatite disseminada e ao EA.⁴ Na literatura médica pode-se encontrar tanto a primeira quanto a última, sendo consideradas sinônimos.⁵

Nos lactentes, a localização mais encontrada das lesões cutâneas se dá na face, no couro cabeludo e na superfície extensora dos membros, geralmente com aspecto de eczema agudo ou subagudo. Nas crianças maiores e nos adolescentes, a exsudação diminui, mas a liquenificação aumenta e afeta, predominantemente, as regiões flexurais.⁶ Entretanto, independente da faixa etária, o acometimento pode atingir praticamente qualquer local da pele nos casos exuberantes, se expressando inclusive como eritrodermia.

Embora não seja uma condição potencialmente fatal, o prurido incessante pode resultar em escoriações, infecções cutâneas secundárias e distúrbios no sono, este último muitas vezes

repercutindo na vida familiar.^{7,8} O EA constitui preocupação global de saúde pública, considerando sua prevalência crescente e alto custo financeiro.^{9,10,11}

A prevalência mundial do EA é variável, de acordo com estudos epidemiológicos internacionais.¹² Afeta, aproximadamente, 5 a 20% das crianças em todo o mundo.⁸

A epidemiologia tem o poder de captar dados e fornecer maior entendimento sobre as doenças. O ideal é haver um instrumento que permita comparações em diferentes épocas e partes do mundo, sendo aplicados critérios diagnósticos padronizados, traduzidos, validados e reprodutíveis.¹³

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi criado com a intenção de valorizar o estudo epidemiológico nas doenças alérgicas, facilitando a colaboração internacional.¹⁴ Ele foi idealizado para permitir a comparação da prevalência de asma, rinite alérgica e EA em crianças (6-7 anos) e adolescentes (13-14 anos) - faixas etárias de maior morbi-mortalidade por asma - em diferentes partes do mundo, empregando métodos validados e padronizados, através de questionários escritos (QE) (para os pais, no caso das crianças, e auto-aplicável para os adolescentes) e/ou vídeo questionário.^{15,16,17}

O protocolo ISAAC consistiu de três fases: mapeamento da prevalência e da gravidade da asma, rinite alérgica e EA¹⁷ (completada em 156 centros de 56 países); estudo da relação com fatores de risco⁸; análise das tendências de prevalência das doenças alérgicas, repetindo o questionário da fase 1, 5-10 anos após.¹¹

Em 1999, 56 países colaboraram num estudo sobre prevalência e gravidade de EA empregando a metodologia ISAAC. A participação do Brasil ocorreu em cinco capitais (Porto Alegre, São Paulo, Curitiba, Salvador e Recife), com variações de prevalência entre 6.6-9.6% nas crianças de 6-7 anos e entre 3.7-9.2% nas de 13-14 anos.⁸

O QE padronizado do ISAAC foi validado para a língua portuguesa por Yamada e col. em 2002¹⁸, num estudo com alunos de colégios públicos e privados de São Paulo. Nesse, a taxa de prevalência de eczema variou de 10.5% (entre 6 e 7 anos) a 8.1% (adolescentes), sendo significativamente maior entre as crianças. Com relação à gravidade, as taxas variaram de 0.6% nas crianças a 0.8% nos adolescentes, que também apresentaram maior número referente à cronicidade, principalmente no sexo masculino.¹⁹

O questionário para EA do ISAAC (QEEA) (anexo) para a faixa etária entre 6 e 7 anos é constituído por sete questões desenhadas como uma base mínima para inclusão em pesquisa populacional sobre doença alérgica em criança. Nele, os sintomas progridem de relativamente leves a relativamente graves, e precedem a pergunta sobre diagnóstico. Por conta da flutuação

dos achados clínicos, o período de um ano é considerado adequado para se estimar a prevalência, evitando a perda daqueles casos que não estejam em atividade naquele momento.⁵

A justificativa individual para cada uma segue abaixo:

- a) Questão 1: avaliada como triagem, discriminando a dermatite leve a moderada “típica” do eczema não-atópico e de outras dermatoses inflamatórias;
- b) Questão 2: foca em casos recentes para minimizar vieses de memória, como dados incompletos ou memória seletiva;
- c) Questões 3 e 4: aumenta a especificidade ao se considerar o envolvimento flexural e a idade de início (antes dos 5 anos);
- d) Questões 5 e 6: medem a gravidade da doença, a primeira acessa a cronicidade e a última, a morbidade;
- e) Questão 7: pode necessitar de ajuste em países aonde denominações diferentes de eczema são usadas mais frequentemente. Uma questão suplementar foi considerada opcional: “Foi diagnosticada por médico?”.¹⁹

A administração do QEEA para crianças entre 6 e 7 anos de idade depende do preenchimento pelos seus responsáveis no domicílio, o que pode ter impactado nos resultados finais, que mostraram baixa taxa de resposta.²⁰

Num estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, Valle *et al.* validaram o questionário ISAAC escrito do módulo asma para crianças entre 6 e 7 anos de idade por meio de entrevistas telefônicas, mostrando boas concordância e reprodutibilidade deste método em relação ao original.²¹

Em 2006, em decorrência da importância das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na população brasileira, o Ministério da Saúde, por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, contando com o suporte técnico do Nupens/USP, implantou o sistema VIGITEL. Este sistema entrevista amostras probabilísticas de indivíduos com 18 anos ou mais, que possuam telefone em seus domicílios, empregando questionários que abordam fatores de risco ou proteção para DCNT.^{21,22} As entrevistas telefônicas são realizadas anualmente, entretanto não inclui dados sobre EA.²³

O inquérito epidemiológico por telefone, quando comparado ao domiciliar presencial, possui vários atrativos, em especial baixo custo operacional e rapidez do processo de divulgação de resultados.²²

Os objetivos deste estudo são validar e verificar a reprodutibilidade do QEEA por via telefônica e assim contribuir para o refinamento de estudos epidemiológicos sobre o EA em crianças através de uma ferramenta padronizada, rápida e de baixo custo.

Métodos

Estudo observacional que incluiu crianças, de ambos os sexos, entre 6 e 7 anos de idade que frequentavam os ambulatórios de Dermatologia e de Pediatria por mais de 6 meses, do Instituto Fernandes Figueira-FIOCRUZ (IFF-FIOCRUZ). O estudo foi realizado no ambulatório de Dermatologia do IFF-FIOCRUZ, especializado no atendimento terciário de dermatologia pediátrica, na cidade do Rio de Janeiro. A maior parte da população (62,6%) que frequenta a instituição tem renda familiar igual ou inferior a 3 salários mínimos e 60% das mães têm até o 1º grau completo.²⁴

A amostra foi de conveniência e baseada em estudos anteriores de validação de questionários^{21,25} Foram selecionados pacientes, previamente agendados consecutivamente em todos os dias e turnos da semana. Definiu-se um tamanho amostral de 100 crianças, dividido em dois grupos: Grupo EA - pacientes com diagnóstico clínico de EA de acordo com os critérios do Reino Unido, frequentadoras do ambulatório de Dermatologia do IFF-FIOCRUZ ; Grupo controle - pacientes sem EA ou outras dermatoses de acordo com os dados clínicos do prontuário médico, frequentadoras do ambulatório de Pediatria do IFF-FIOCRUZ .

A presença de uma linha telefônica (fixa ou móvel) e dados clínicos foram confirmados por informações obtidas dos prontuários médicos de cada participante. Foram convidados a participar do estudo os responsáveis das crianças selecionadas nos ambulatórios citados.

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados, o QEEA (anexo) para a faixa etária de 6 - 7 anos, validado para a língua portuguesa por Yamada e col.¹⁸ Houve 03 etapas iguais nos dois grupos, que ocorreram quinzenalmente:

Etapa 1: Realizada ligação telefônica para os responsáveis, quando foram explicados os objetivos da pesquisa, a garantia de sigilo e solicitado o consentimento verbal. Em seguida, o QEEA foi realizado por via telefônica, além do convite para o comparecimento ao ambulatório de Dermatologia para realização da etapa 2.

Etapa 2: Aplicado o QEEA aos responsáveis que participaram da etapa 1 no ambulatório sob supervisão do pesquisador principal e realizada pontuação do SCORAD dos pacientes do grupo EA.

Etapa 3: Realizada a segunda entrevista telefônica idêntica à primeira, mas desta vez por outro entrevistador.

Foram excluídos os questionários respondidos por responsáveis diferentes para a mesma criança nas três entrevistas.

O Projeto foi aprovado (CAAE 13247119.3.1001.5269) pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira – IFF/FIOCRUZ, em 31 de maio de 2019, com número de parecer 3.360.100.

Para o estudo da reprodutibilidade do instrumento por via telefônica foi avaliada a concordância entre a primeira e a segunda entrevistas telefônicas utilizando-se o coeficiente *kappa*. Para o estudo da validação construtiva do questionário telefônico foram comparadas as respostas dos responsáveis das crianças com EA e do grupo controle obtidas no primeiro inquérito telefônico utilizando para tal os cálculos de sensibilidade, especificidade, acurácia e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.²⁶ Foi utilizado como padrão de referência o diagnóstico clínico da doença feito por um especialista, baseado em dados clínicos constando no prontuário da instituição, critério já adotado em outros estudos de validação de QE sobre EA em nosso meio.

Em seguida, com o objetivo de se avaliar o grau de concordância das respostas do questionário escrito preenchido pelos responsáveis com aquelas obtidas na primeira entrevista telefônica foi utilizado o coeficiente *kappa*.

Os resultados do coeficiente *kappa* foram classificados como: concordância quase perfeita, quando ≥ 0.81 ; concordância substancial, entre 0.61 e 0.80; concordância moderada, entre 0.41 e 0.60; concordância pobre, entre 0.21 e 0.40; concordância discreta, ≤ 0.20 .²⁶

Resultados

Entre Agosto de 2019 e Janeiro de 2020, foram avaliados os dados de 88 crianças, 36.4% (32) do grupo EA e 59.1% (52) do sexo masculino (grupo controle: 64.3% (36); grupo EA: 50% (16)). Não foi possível completar o número total de casos por conta da pandemia do novo Coronavírus, que impediria o comparecimento para a entrevista presencial.

No grupo de estudo, as mães contabilizaram 86.4% (83) dos respondentes; os pais e avós, 6.25% (6) cada e, apenas 1% (1), outro cuidador diferente dos já citados. No grupo controle, as

mães, os pais e as avós, foram os respondentes em 85% (142), 7.22% (12) e 7.22% (12) das vezes, respectivamente. Não houve diferença estatística na porcentagem desta proporção entre os dois grupos.

Foram excluídos 4 pacientes da análise da reprodutibilidade (1 do grupo EA) e 4 (1 do grupo controle) da análise da concordância entre entrevistas telefônicas e presenciais, seja pelo fato de diferentes responsáveis pela mesma criança terem respondido às respectivas entrevistas ou em função do último contato não ter ocorrido. A média de duração de cada entrevista telefônica foi de 5 minutos.

A avaliação do SCORAD no grupo EA demonstrou que a maioria das crianças (62.5% - 20) apresentavam EA leve (<25 pontos), 28.1% (9) eram moderado ($\geq 25-50$) e apenas 9.4% (3) apresentavam quadro mais grave da doença (>50).

A tabela 1 mostra a reprodutibilidade do QEEA obtido das duas entrevistas telefônicas, discriminando as respostas concordantes entre elas. Concordância substancial (k variando de 0.660 até 0.809) foi observada em todas as questões, exceto na “Lesões em locais típicos”, que teve concordância quase perfeita ($k = 0,812$).

Tabela 1. Reprodutibilidade dos indicadores de EA do QEEA para 6-7 anos de idade aplicados através de entrevistas telefônicas aos seus cuidadores. Rio de Janeiro, 2020.

Indicador	Concordância <i>n</i> (%)*	<i>p</i> valor	Coefficiente Kappa (<i>k</i>)
Lesões pruriginosas recidivantes	76 (90.5)	< 0.0001	0.809
Lesões nos últimos 12 meses	74 (87.9)	< 0.0001	0.788
Lesões em locais típicos	76 (90.5)	< 0.0001	0.812
Idade de início	70 (83.4)	< 0.0001	0.712
Melhora completa nos últimos 12 meses	68 (81)	< 0.0001	0.660
Distúrbio do sono nos últimos 12 meses	72 (85.7)	< 0.0001	0.748
Presença de eczema	77 (91.0)	< 0.0001	0.709

*número total e percentual de respostas concordantes entre as 2 entrevistas telefônicas

A tabela 2 mostra os resultados da validação do QEEA obtido por entrevista telefônica com os responsáveis comparados com os critérios diagnósticos de EA avaliados por especialista. As primeiras quatro questões e a sexta apresentaram alta sensibilidade ($\geq 87.5\%$) e especificidade ($\geq 80.4\%$). Por outro lado, os quinto e sétimo itens mostraram baixa sensibilidade (34.4% e 40.6%, respectivamente), mas alta especificidade (91.1% e 98.2%, respectivamente).

Tabela 2. Validação dos indicadores de eczema do QEEA para 6-7 anos de idade obtidos por meio de entrevistas telefônicas com os cuidadores comparado com o diagnóstico clínico de EA. Rio de Janeiro, 2020.

Indicador	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Lesões pruriginosas recidivantes	93,8	80.4	85.0
Lesões nos últimos 12 meses	87.5	91.1	89.0
Lesões em locais típicos	87.5	96.4	93.0
Idade de início	87.5	91.1	89.0
Melhora completa nos últimos 12 meses	34.4	91,1	70.0
Distúrbio do sono nos últimos 12 meses	87.5	91.1	89.0
Presença de eczema	40.6	98.2	77.0

*número total e percentual de respostas concordantes entre as 2 entrevistas telefônicas

Quando os 2 métodos de administração (via telefônica e presencial) do QEEA foram comparados, discriminando as respostas concordantes entre eles, ocorreu concordância quase perfeita (k variando de 0.810 até 0.857) nas primeiras 3 perguntas, e concordância substancial (k variando de 0.713 até 0.765) nos últimos 4 indicadores. (tabela 3).

Tabela 3 – Concordância entre as respostas ao QEEA fornecidas presencialmente pelos cuidadores de crianças entre 6-7 anos de idade e as respostas obtidas na 1ª entrevista telefônica. Rio de Janeiro, 2020.

Indicador	Concordância <i>n</i> (%)*	<i>p</i> valor	Coefficiente Kappa (<i>k</i>)
Lesões pruriginosas recidivantes	78 (92.9)	< 0.0001	0.857
Lesões nos últimos 12 meses	75 (89.3)	< 0.0001	0.810
Lesões em locais típicos	77 (91.7)	< 0.0001	0.833
Idade de início das lesões	73 (86.9)	< 0.0001	0.764
Melhora completa nos últimos 12 meses	71 (84.5)	< 0.0001	0.713
Distúrbios do sono nos últimos 12 meses	72 (85.7)	< 0.0001	0.738
Presença de eczema	79 (94.0)	< 0.0001	0.765

*número total e percentual de respostas concordantes entre a 1º entrevista telefônica e a presencial.

Discussão

O QEEA dirigido para adolescentes, preenchido diretamente por eles no colégio, apresentou alta taxa de retorno (superior a 95%); contrastando com taxa bem inferior (aproximadamente 60%), para os questionários dirigidos às crianças, que precisavam ser preenchidos pelos responsáveis no domicílio.¹⁷ A fim de melhorar a qualidade dos dados e minimizar suas perdas em estudos epidemiológicos, os QE podem, por vezes, ser substituídos pelo inquérito telefônico. Esta ferramenta é mais rápida, menos custosa e mais prática do que os métodos convencionais.²⁷

Estudos que empregam entrevistas assistidas por computador mostraram vantagens em pesquisas epidemiológicas para DCNT, como as cardiovasculares, em regiões metropolitanas do Brasil, no sul, sudeste e centro-oeste.²⁷

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2018, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), verificou que em 9 de 10 domicílios brasileiros existem telefones móveis, 77.1% das pessoas acima de 10 anos de idade tinham telefone móvel em 2016, ultrapassando 80% em regiões como sul, sudeste e centro-oeste.²⁸

Outro aspecto sócio-demográfico significativo em nossa pesquisa é que, de acordo com o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), em 2015, cerca de 45% dos domicílios eram sustentados por mulheres, que eram as provedoras de suas famílias.²⁹ Além disso, um estudo conduzido no sudeste do Brasil apontou que as mães dos alunos de escolas públicas eram as responsáveis pela alimentação e higiene de seus filhos, sendo mais capazes de informar sobre as questões envolvendo a saúde deles.³⁰ Na nossa amostra, mais de 80% dos respondentes de ambos os grupos eram as mães, sugerindo que as respostas obtidas sobre a presença ou não de sintomas de eczema na criança eram confiáveis.

Embora a pesquisa tenha sido realizada em um hospital terciário, a frequência de 9.5% de EA grave de acordo com o SCORAD na nossa amostra, não se distanciou muito da prevalência de 6% de doença grave obtida na fase 3 do ISAAC em estudantes brasileiros entre 6 e 7 anos de idade.²⁰

O QEEA por via telefônica, aplicado aos responsáveis de crianças entre 6 e 7 anos de idade, em duas ocasiões diferentes com intervalo de 1 mês, mostrou excelente reprodutibilidade, já que houve concordância quase perfeita ou substancial para todos os indicadores de eczema. A reprodutibilidade analisa a extensão da variação inter e intra-observador. A primeira descreve a ausência de reprodutibilidade entre dois ou mais observadores.³¹ Os resultados podem indicar que os respondentes compreenderam o questionário, fornecendo respostas consistentes, com alto nível de padronização a dois pesquisadores diferentes.

A validação telefônica do QEEA foi calculada através da comparação das respostas obtidas na primeira entrevista telefônica com o diagnóstico clínico realizado por um especialista em EA, mostrando em que extensão ele forneceria a resposta adequada. Alta sensibilidade (proporção de pacientes com EA cujas respostas estavam corretas – verdadeiros positivos) e especificidade (proporção de pacientes sem EA cujas respostas estavam corretas – verdadeiros negativos)³¹ foram obtidas para todos os quatro primeiros itens, que contribuem para o diagnóstico clínico de EA recente (“Lesões pruriginosas recidivantes”, “Lesões nos últimos 12 meses”, “Lesões em locais típicos” e “Idade de início das lesões”), além daquele relacionado à morbidade (“Distúrbio do sono nos últimos 12 meses”). A questão que avalia a cronicidade (“Melhora completa nos últimos 12 meses”) e aquela que pode corresponder ao diagnóstico médico do EA apresentaram baixa sensibilidade, mas alta especificidade. Isto pode ter ocorrido no último item, pelo fato do termo “eczema”, e não “dermatite”, ter, aparentemente, uso limitado no nosso meio.

Persistem controvérsias a respeito da nomenclatura ideal para o EA. Em 2004, a Organização Mundial da Saúde publicou um consenso sugerindo o emprego do termo Eczema ao invés de EA ou DA. Apesar disso, há uma variedade de diferentes nomes ainda utilizados para se referir à esta doença. A terminologia não é apenas uma questão de discussão acadêmica. A nomenclatura adequada e consistente é importante para instruir e esclarecer o paciente sobre seu diagnóstico de forma apropriada. Constitui ainda um importante componente de critério de inclusão em estudos clínicos. Termos diferentes que se referem à mesma condição dificultam o registro de dados e podem induzir a erros sistemáticos. Um estudo procurou o termo mais utilizado para o EA na literatura científica, e encontrou maior uso de DA do que eczema, que foi ainda maior do que EA.³²

Quando os dois métodos de administração do questionário foram comparados, entrevista telefônica e presencial, houve concordância quase perfeita ou substancial, indicando que ambos os métodos são adequados para o diagnóstico epidemiológico de EA.

A questão 1 (“Alguma vez na vida seu filho(a), já teve manchas na pele que coçavam, que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?”), no estudo piloto do Reino Unido, obteve resposta positiva em todos os 36 casos de EA presente entre 5-19 anos, e em 91% dos 120 casos em todas as idades. Isoladamente, ela apresentou especificidade de apenas 44% nas idades de 5 a 19 anos e 48% em todas as idades.³³ No nosso estudo, encontramos sensibilidade de 93.8%, especificidade de 80.4% e acurácia de 85%.

A questão 2 (“Nos últimos 12 meses seu filho(a) teve essas manchas na pele?”), é considerada, pelo ISAAC, juntamente à questão 3 (“Alguma vez essas manchas com coceira afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas, ou ao redor do pescoço, orelhas ou olhos?”) as que melhor definem o EA, quando positivas, baseado no estudo de Williams e *col.* em 1994.¹⁹ A sensibilidade e especificidade da questão 2 para diagnóstico da doença foram estimadas no estudo de Williams e *col.* em 1996, em crianças de 3 a 11 anos de idade, e foram de 84% e 93%, respectivamente. Em estudo realizado na Romênia, com crianças da mesma faixa etária, a sensibilidade para o diagnóstico dessa dermatose pela pergunta sobre eczema flexural nos últimos 12 meses foi de 74% e a especificidade de 97.7%.³⁴ Na nossa pesquisa, a questão 2 obteve sensibilidade de 87.5%, especificidade de 91.1% e acurácia de 89%.

A presença de eczema nas áreas de dobras (questão 3) também aumenta a sensibilidade e especificidade do critério do Reino Unido para diagnóstico da doença, e foi de 76% e 89%, respectivamente no trabalho de Williams *et al* de 1996.¹⁹ No grupo de 5-19 anos (baseado em

36 casos de EA e 27 controles), a sensibilidade foi de 94% e a especificidade foi de 81% se apenas o acometimento das flexuras fosse incluído.³³ No presente estudo, sua sensibilidade foi de 87.5%, especificidade de 96.4% e acurácia de 93%.

No estudo do Reino Unido, a especificidade foi substancialmente melhorada ao se considerar o envolvimento flexural (questão 3) e a idade de início (questão 4). Ao se considerar como definição de caso tanto o acometimento flexural quanto o início antes dos 5 anos de idade, a sensibilidade foi de 92% e a especificidade, de 96%.³³ A questão 4, obteve, nesta pesquisa, sensibilidade de 87.5%, especificidade de 91.1% e acurácia de 89%.

O estudo apresenta algumas limitações que podem dificultar a generalização de seus resultados como a seleção não aleatória, ausência de cálculo amostral e participação exclusiva de pacientes de hospital terciário. Entretanto, de acordo com a avaliação do SCORAD apenas 9,5% dos participantes apresentaram EA grave, percentual não muito distante da prevalência média de 6.0% de EA grave em escolares brasileiros de 6-7 anos obtida pelo ISAAC fase 3.²⁰

Por outro lado, o diagnóstico clínico de EA realizado por um especialista, a presença de somente um respondente em todas as etapas da pesquisa e o treinamento prévio dos pesquisadores garantem uma boa qualidade dos dados.

Nossos resultados mostram que as entrevistas obtidas pelo telefone têm excelente reprodutibilidade e alta concordância com o diagnóstico clínico de EA dado por especialistas. Elas também foram capazes de discriminar crianças com e sem EA, sugerindo ser uma ferramenta apropriada nos estudos epidemiológicos sobre EA.

Conclusão

Acreditamos que com a validação do QEEA por via telefônica teremos uma ferramenta padronizada capaz de fornecer dados epidemiológicos de forma rápida, segura e de baixo custo, capaz de discriminar casos de EA e possibilitar estudos de sua prevalência e fatores associados, além de facilitar organização de estratégias de saúde pública. Vantagens adicionais do inquérito telefônico são permitir melhor qualidade do processo de coleta de dados, principalmente na população mais jovem, onde a aplicação do método tradicional preenchido no domicílio pelo responsável se relaciona a alto número de perdas e facilitar monitoramento futuro da saúde desta população.

Além disso, não se pode deixar de enfatizar a importância desta forma de pesquisa remota como uma boa alternativa para diferentes cenários, como o que estamos vivendo na atualidade em vigência da pandemia pelo novo Coronavírus, que tornou o isolamento social de

extrema importância para frear a sua disseminação, diminuindo os deslocamentos para consultas ambulatoriais e dificultando ainda mais os estudos epidemiológicos convencionais com o preenchimento de questionários presencialmente.

Anexo – Questionário ISAAC escrito módulo Eczema Atópico para crianças entre 6 e 7 anos de idade (QEEA)

<p>1) Alguma vez na vida seu filho(a) teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses? () Sim () Não</p> <p>Se a resposta for não, passe para a questão 7</p> <p>2) Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho(a) teve essas manchas na pele (eczema)? () Sim () Não</p> <p>Se a resposta for não, passe para a questão 7</p> <p>3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos? () Sim () Não</p> <p>4) Com que idade essas manchas na pele (eczema) apareceram pela primeira vez? Menos de 2 anos () Entre 2 e 4 anos () 5 anos ou mais ()</p> <p>5) Alguma vez estas manchas com coceira (eczema) desaparecerem completamente nos últimos 12 meses? () Sim () Não</p> <p>6) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, seu filho(a) ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele? Nunca nos últimos 12 meses () Menos de 1 noite por semana () Uma ou mais noites por semana ()</p> <p>7) Alguma vez seu filho teve eczema? () Sim () Não</p>
--

Referências bibliográficas:

1. Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:785-792
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338-351
3. Knoell KA, Greer KE. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev* 1999 Feb;20(2):46-52.
4. Jaffe R. Atopic Dermatitis. *Prim Care* 2000 Jun;27(2):503-13.
5. Williams H. Disease definition and measures of disease frequency. *J Am Acad Dermatol* 2001 Jul;45(1 Suppl):S33-6.
6. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol* 2014 Mar;70(3):569-75.
7. Reid P, Lewis-Jones MS. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1995 Jan;20(1):38-41.
8. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jan;103(1 Pt 1):125-38.
9. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the Family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997 Feb;76(2):159-62.
10. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. The cost of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996 Jul;135(1):20-3.
11. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008 Apr;121(4):947-54.
12. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7(7):e39803.
13. Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin* 2002 Jan;22(1):1-24.

14. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012 Jul 27;12:11.
15. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;(9): CD000133.
16. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995 Mar;8(3):483-91.
17. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
18. Yamada E, Vanna AT, Naspitz C, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002,12(1):34-41.
19. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994 Sep;131(3):406-16.
20. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, et al. ISAAC – Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study Of Asthma And Allergies In Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr. (Rio J)* 2006;82(5):341-346
21. Valle SOR, Kuschnir FS, Solé D, et al. Validity and reproducibility of the asthma core International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire obtained by telephone survey. *J Asthma*. 2012 May;49(4):390-394.
22. Bernal RTI. Inquéritos por telefone: inferências válidas em regiões com baixa taxa de cobertura de linhas residenciais. 2011. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. doi:10.11606/T.6.2011.tde-09092011-120701.
23. <https://www.saude.gov.br> [ONLINE] 2020. [acesso em 5 mai 2020].
24. Xavier RB, Jannotti CB, Silva KS, Martins AC. Risco reprodutivo e renda familiar: análise do perfil de gestantes. *Ciência &Saúde Coletiva* 2013;18(4):1161-1171

25. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998 Nov-Dec;8(6):376-82.
26. Szklo M, Javier Nieto F. Measuring associations between exposures and outcomes. In: Szklo M, Javier Nieto F, editors. *Epidemiology: beyond the basics*. Gaithersburg: Aspen Publishers;2000. p.91-121
27. Bernal R, Silva NN. Home landline telephone coverage and potential bias in epidemiological surveys. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(3):422-426.
28. Mellis F. Available at: <http://www.noticias.r7.com> (R7 Economia, 21/02/2018 – accessed in 08/03/2020).
29. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Retrato das desigualdades de gênero e raça. Available from: https://www.ipea.gov.br/retrato/indicadores_chefia_familia.html [last accessed 23 Aug 2020]
30. Silva LW, Tokumaru R. Parental and aloparental care received by children in public and private schools in Vitória-ES. *Psicol Reflex Crit*. 2008;21:133–141.
31. Gordis L. *Epidemiology*. 5th Ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2014. p. 88-108.
32. Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, Silverberg JI. Atopic dermatitis, atopic eczema or eczema? A systematic review, meta-analysis and recommendation for uniform use of “atopic dermatitis”. *Allergy* 2016 Oct;71(10):1480-5.
33. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Manual. Auckland (NZ)/Münster (FRG) December 1993 (2nd edition).
34. Popescu CM, Popescu R, Williams H, Forsea D. Community validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in Romanian school children. *Br J Dermatol* 1998 Sep;138:436-442