

BACHARELADO EM MEDICINA

**ANA FERNANDA VIEIRA RAMOS
CARLA MIKAELA BRANDÃO SANTOS
THIAGO SILVA DE OLIVEIRA DIAS**

**ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À SUSCETIBILIDADE A
INFECÇÕES CUTÂNEAS EM CRIANÇAS COM DERMATITE ATÓPICA: uma revisão
sistemática**

Jaboatão dos Guararapes

2025

ANA FERNANDA VIEIRA RAMOS
CARLA MIKAELA BRANDÃO SANTOS
THIAGO SILVA DE OLIVEIRA DIAS

**ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À SUSCETIBILIDADE A
INFECÇÕES CUTÂNEAS EM CRIANÇAS COM DERMATITE ATÓPICA: uma revisão
sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para o cumprimento da
disciplina de TCC II, para obtenção de título
em Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Ricardo Ferreira dos
Santos Junior

Jaboatão dos Guararapes
2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter guiado cada passo da minha trajetória, sustentando-me nos momentos de dificuldade e iluminando meu caminho até a conclusão deste trabalho. Expresso também minha profunda gratidão à minha família, especialmente aos meus pais, pelo amor, pelo apoio e pelo incentivo constantes ao longo de toda a minha vida acadêmica.

À minha mãe, agradeço de forma especial pelas orações, pelo apoio, por todo o suporte, pela paciência e pela fé inabalável, que sempre renovou minhas forças. Ela foi e continua sendo meu alicerce, meu porto seguro e meu maior exemplo de amor e resiliência. Ao meu pai, que já não está fisicamente presente, deixo um agradecimento carregado de amor e saudade. Seus ensinamentos, sua força e seu exemplo continuam guiando meus passos e inspirando cada conquista. Aos familiares que já se foram e aos que ainda estão aqui, deixo meu mais sincero muito obrigado, pois cada um, à sua maneira, contribuiu para que eu chegasse até este momento tão importante. Estendo ainda minha gratidão à minha família do coração, que sempre esteve ao meu lado com carinho, apoio e acolhimento. Aos irmãos da igreja pelas intercessões, pelo cuidado espiritual e por fortalecer minha fé ao longo desta caminhada tão desafiadora.

Aos meus amigos, deixo meu carinho e minha gratidão sincera, pois estiveram comigo em todos os momentos da faculdade, oferecendo apoio, companhia e motivação. Aos meus colegas de classe, meu agradecimento especial: no período mais doloroso da minha vida, com a perda do meu pai, vocês estiveram presentes, me dando força, acolhimento e ânimo quando eu mais precisava. Manifesto minha sincera gratidão ao meu orientador, Ricardo Ferreira, pela paciência, pelo cuidado e pelo zelo dedicados durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação atenciosa foi essencial para a construção desta pesquisa. Aos meus companheiros do TCC, agradeço pelo aprendizado compartilhado, pela troca de conhecimentos e pelo apoio durante todo o processo. Registro também minha gratidão aos professores e a todos os colegas que fizeram parte dessa jornada, tornando-a mais rica, leve e significativa.

Ana Fernanda Vieira Ramos

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter conduzido cada passo da minha caminhada, fortalecendo-me nos dias difíceis e iluminando meu percurso até que esta conquista se tornasse possível. Dedico a Ele minha gratidão mais sincera, pois foi Seu cuidado que me sustentou durante toda a jornada.

À minha mãe, se a vida é feita de pilares, você sempre foi o meu mais firme. É em você que encontro força quando me falta coragem, obrigada por ser meu chão, meu colo e a voz que me dizia para continuar mesmo quando eu duvidava. Cada conquista dessa caminhada tem um pedaço seu. Sem você, nada seria possível. Eu te amo eternamente.

À minha tia, Telma Brandão, minha segunda mãe, que acreditou nos meus sonhos como se fossem dela. Obrigada por cada gesto de amor, cada palavra de conforto e por tornar possível o que, para muitos, seria inalcançável. Você transformou dificuldade em caminho e caminho em possibilidade. Levo você em cada vitória. Para sempre, minha gratidão.

Aos meus amigos, Ana Fernanda, Eduarda Ursulino, Emanuely Alves, Thiago Dias e Silvana Moraes, minha segunda família, obrigada por segurarem minha mão nos dias difíceis e celebrarem comigo nas pequenas e grandes vitórias. Vocês foram abrigo, riso, força e descanso. Obrigada por me lembrarem quem eu sou quando o caminho parecia maior do que eu. Essa vitória também é de vocês.

Ao meu orientador, Ricardo Ferreira, pela orientação generosa, pela paciência e pelo olhar atento que guiou cada etapa deste trabalho. Obrigada por acreditar no meu potencial e por contribuir de forma tão significativa para o meu amadurecimento acadêmico e científico. Sua dedicação transformou este TCC em algo muito maior do que eu podia imaginar.

A todos que, de alguma forma, caminharam ao meu lado, deixo aqui meu agradecimento mais sincero.

Carla Mikaela Brandão Santos

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, a Ele toda honra, toda glória e todo louvor. Foi Sua luz que iluminou meus caminhos, Sua força que sustenta meus passos e Seu amor que acalmou meu coração nas horas de incerteza. Cada conquista desta jornada carrega um pouco da Sua presença em mim. A minha mãe, ofereço um agradecimento que nenhuma palavra consegue traduzir por completo. Mulher de coragem, fé e ternura, que lutou ao meu lado e nunca mediu esforços para me ver avançar. Suas orações me envolveram como abrigo, seu apoio foi o chão firme sobre o qual caminhei, e seu amor, a chama que nunca permitiu que eu desistisse. Ao meu pai, que sempre acreditou no meu potencial, que me apoiou materialmente e emocionalmente, e que, com seu exemplo de determinação, me mostrou que não há sonho grande demais para quem se dedica de verdade. Obrigada por me ensinar a enxergar minha própria força. Ao meu namorado, meu porto seguro, minha companhia nas noites silenciosas de estudo, cansaço e lágrimas. Obrigada por me acolher nos meus dias bons e ruins, por não soltar minha mão em momento algum e por me oferecer um amor tão gentil, tão bonito e tão cheio de cuidado. Você foi meu descanso e meu incentivo em meio ao caos.

Ao meu orientador, expresso minha profunda gratidão por sua sabedoria compartilhada com tanto zelo, pela paciência que transformou dúvidas em aprendizado e pelo incentivo que se fez farol em cada etapa dessa trajetória. Sua dedicação deixou marcas que levarei comigo para sempre. Às minhas amigas, minhas companheiras de batalha, meu apoio constante. Percorremos juntas uma estrada de esforço, noites exaustivas de leitura, reescritas intermináveis e desafios que pareciam maiores do que nós. Mas unidas, nos fortalecemos. Dividimos o peso e multiplicamos a coragem. Que orgulho é olhar para trás e ver que chegamos até aqui de mãos dadas. E ao meu querido avô, cuja memória permanece viva dentro de mim, deixo um agradecimento carregado de saudade e amor. Mesmo ausente fisicamente, sinto que ele caminhou comigo. Seus conselhos continuam ecoando em meu coração, seu carinho ainda me guia, e seu orgulho é a herança mais bonita que carrego. Ele vive em cada passo que dou. A todos vocês, minha eterna gratidão. Este trabalho, esta conquista, esta vitória... tudo isso é também de vocês. Obrigada por tornarem o impossível possível e por fazerem parte da história mais significativa da minha vida até aqui.

Thiago Silva De Oliveira Dias

Análise dos polimorfismos genéticos associados à suscetibilidade a infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica: uma revisão sistemática

Analysis of genetic polymorphisms associated with susceptibility to skin infections in children with atopic dermatitis: a systematic review

Análisis de los polimorfismos genéticos asociados a la susceptibilidad a infecciones cutáneas en niños con dermatitis atópica: una revisión sistemática

Ana Fernanda Vieira Ramos¹, Carla Mikaela Brandão Santos¹, Thiago Silva de Oliveira Dias¹, Ricardo Ferreira dos Santos Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar e sintetizar evidências recentes sobre a associação entre polimorfismos genéticos e o desenvolvimento de infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica. **Métodos:** Revisão sistemática realizada nas bases PubMed, SciELO e BVS conforme diretrizes PRISMA 2020, incluindo estudos publicados entre 2021 e 2024 que investigaram variantes genéticas associadas a infecções cutâneas em pacientes pediátricos. Dos 4.208 registros inicialmente identificados, oito atenderam aos critérios de elegibilidade e foram avaliados pela Escala Newcastle–Ottawa. **Resultados:** Variantes em FLG e FLG2 associaram-se a maior suscetibilidade a *Molluscum contagiosum*, *Malassezia spp.* e *Staphylococcus aureus*. Polimorfismos em TLR2 foram vinculados à redução da resposta antimicrobiana inata. Variantes em IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18 e IL-19 correlacionaram-se à maior gravidade inflamatória e predisposição a infecções secundárias. Genes como NOS3 e TLR4 também demonstraram relação com inflamação crônica e liquenificação. **Conclusão:** A interação entre genes da barreira epidérmica e da resposta imune influencia a suscetibilidade a infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica. O aprofundamento dessas relações pode contribuir para estratégias diagnósticas e terapêuticas mais individualizadas.

Palavras-chave: Dermatite atópica, Polimorfismos genéticos, Infecções cutâneas, Lactante, Criança.

ABSTRACT

Objective: To identify and summarize recent evidence on the association between genetic polymorphisms and the development of skin infections in children with atopic dermatitis. **Methods:** Systematic review conducted in the PubMed, SciELO, and BVS databases according to PRISMA 2020 guidelines, including studies published between 2021 and 2024 that investigated genetic variants associated with skin infections in pediatric patients. Of the 4,208 records initially identified, eight met the eligibility criteria and were evaluated using the Newcastle–Ottawa Scale. **Results:** Variants in FLG and FLG2 were associated with increased susceptibility to *Molluscum contagiosum*, *Malassezia spp.*, and *Staphylococcus aureus*. Polymorphisms in TLR2 were linked to reduced innate antimicrobial responses. Variants in IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18, and IL-19 correlated with greater inflammatory severity and predisposition to secondary infections.

¹ Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes (AFYA). Jaboatão dos Guararapes - PE.

Genes such as NOS3 and TLR4 also demonstrated associations with chronic inflammation and lichenification. **Conclusion:** The interaction between epidermal barrier genes and immune-response genes influences susceptibility to skin infections in children with atopic dermatitis. Deepening the understanding of these relationships may contribute to more individualized diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: Atopic dermatitis, Genetic polymorphisms, Skin infections, Infant, Children.

RESUMEN

Objetivo: Identificar y sintetizar la evidencia reciente sobre la asociación entre polimorfismos genéticos y el desarrollo de infecciones cutáneas en niños con dermatitis atópica. **Métodos:** Revisión sistemática realizada en las bases PubMed, SciELO y BVS según las directrices PRISMA 2020, incluyendo estudios publicados entre 2021 y 2024 que investigaron variantes genéticas asociadas a infecciones cutáneas en pacientes pediátricos. De los 4.208 registros identificados inicialmente, ocho cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron evaluados mediante la Escala Newcastle–Ottawa. **Resultados:** Las variantes en FLG y FLG2 se asociaron con mayor susceptibilidad a *Molluscum contagiosum*, *Malassezia* spp. y *Staphylococcus aureus*. Los polimorfismos en TLR2 se vincularon a una reducción de la respuesta antimicrobiana innata. Las variantes en IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18 e IL-19 se correlacionaron con mayor gravedad inflamatoria y predisposición a infecciones secundarias. Genes como NOS3 y TLR4 también demostraron relación con inflamación crónica y liquenificación. **Conclusión:** La interacción entre los genes de la barrera epidérmica y los de la respuesta inmunológica influye en la susceptibilidad a infecciones cutáneas en niños con dermatitis atópica. El profundizar en estas relaciones puede contribuir al desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más individualizadas.

Palabras clave: Dermatitis atópica, Polimorfismos genéticos, Infecciones cutáneas, Lactante, Niños

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica e recorrente da pele, de base imunológica e etiologia multifatorial, sendo considerada uma das condições dermatológicas mais prevalentes na infância. Estima-se que acometa aproximadamente 20% da população pediátrica mundial, impactando significativamente a qualidade de vida de crianças e seus familiares (FYHRQUIST, et al., 2025). Clinicamente, caracteriza-se por prurido intenso, ressecamento cutâneo e inflamação persistente, apresentando curso flutuante e tendência à cronicidade. Embora fatores ambientais, imunológicos e psicossociais desempenhem papel relevante na etiopatogênese, estudos indicam que a suscetibilidade genética exerce influência central no desenvolvimento e na gravidade da DA (NOWAK e CIEŚLA, 2025). Ademais, polimorfismos genéticos têm sido associados tanto à integridade da barreira epidérmica quanto à modulação da resposta imune, contribuindo para o fenótipo clínico e para a vulnerabilidade a infecções secundárias da pele (PARK M.J, 2021).

Nesse contexto, entre os genes mais estudados destaca-se o FLG (filagrina), essencial para a coesão do estrato córneo e para a manutenção da hidratação cutânea (ABDELMAGEED HE, et al., 2025). Mutações de perda de função nesse gene comprometem a barreira epidérmica, promovendo aumento da perda transepidérmica de água e predisposição à colonização microbiana, especialmente por *Staphylococcus aureus*. Crianças portadoras de mutações em FLG apresentam maior risco de infecções bacterianas e virais, como *molluscum contagiosum* (aOR 1,69; IC 95 %: 1,18–2,42), o que reforça o papel da integridade da barreira na defesa imunológica (KOJIMA, et al., 2024).

Além disso, variantes em genes imunorreguladores, como IL-4 e IL-18, estão associadas à ativação exacerbada da via Th2, processo central na inflamação da DA. Essas citocinas contribuem para o

agravamento da doença e aumentam a suscetibilidade a infecções cutâneas (VAFANAEIAN A, et al., 2025). Adicionalmente, receptores da imunidade inata, como os receptores Toll-like (TLRs), especialmente o TLR2, também estão implicados na fisiopatologia da DA (PATERNOSTER L, 2024). Polimorfismos nesse gene, particularmente nos genótipos CC, TT e TC, relacionam-se a níveis séricos elevados de TLR2 e a alterações no perfil de citocinas, como IL-6 e IL-10, favorecendo inflamação persistente e maior colonização por *S. aureus* (WANG Y, et al., 2023).

Assim sendo, a interação entre genes responsáveis pela integridade da barreira epidérmica (FLG), pela resposta imune adaptativa (IL-4, STAT6) e pela imunidade inata (TLR2) compõe um eixo fisiopatológico complexo (SROKA-TOMASZEWSKA J e TRZECIAK M, 2021). Essa rede genética contribui para a maior vulnerabilidade de crianças com DA às infecções cutâneas, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas, que considerem o perfil genético individual como fator determinante na conduta clínica e no prognóstico da doença (DAHALL M, et al., 2024).

Desse modo, apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos, ainda há uma lacuna significativa na literatura quanto à correlação direta entre polimorfismos genéticos e risco de infecções cutâneas em crianças com DA (RODAK O, et al., 2024). A identificação de variantes genéticas associadas à maior predisposição infecciosa não apenas favorece o diagnóstico precoce, mas também abre perspectivas para o desenvolvimento de terapias direcionadas, voltadas à prevenção de complicações infecciosas e ao controle mais efetivo da inflamação cutânea (MOZYRSKA D, et al., 2022).

Diante desse contexto, torna-se fundamental integrar dados genéticos e clínicos para compreender de maneira abrangente os fatores que modulam a suscetibilidade a infecções em pacientes pediátricos com dermatite atópica (DA). Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo revisar os principais polimorfismos genéticos associados à DA infantil, com ênfase naqueles que afetam a integridade da barreira cutânea, a regulação da resposta imune e a predisposição a infecções secundárias. Espera-se, assim, contribuir para o entendimento dos mecanismos moleculares que conectam predisposição genética, disfunção imunológica e risco de infecções, fornecendo subsídios para estratégias terapêuticas mais individualizadas e para abordagens clínicas de precisão na dermatite atópica (HATMANE I, 2024).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de natureza qualitativa e descritiva, cujo objetivo é identificar, selecionar, avaliar criticamente e sintetizar evidências provenientes de estudos observacionais (caso-controle, coorte e transversais) que investiguem a relação entre polimorfismos genéticos e o desenvolvimento de infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica. A condução da revisão seguiu as diretrizes PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantindo maior transparência, reprodutibilidade e rigor metodológico. O método da pesquisa foi estruturado de acordo com o modelo PECOS (População, Exposição, Comparação, Desfecho e Tipo de estudo), conforme apresentado no **Quadro 1**. Dessa forma, definiu-se a seguinte pergunta norteadora: De que maneira a presença de polimorfismos genéticos em crianças com dermatite atópica influencia a predisposição às infecções cutâneas, incluindo sua frequência e gravidade, e quais são as possíveis implicações clínicas desses achados para a compreensão e manejo da doença?.

Quadro 1. Componentes da pergunta condutora segundo o modelo PECOS

Descrição	Abreviação	Componentes da Pergunta
População	P	Crianças com dermatite atópica

Exposição	E	Polimorfismos genéticos (ex.: <i>FLG</i> , <i>TLR2</i> , <i>IL4</i> , entre outros)
Comparação	C	Crianças com dermatite atópica sem infecções cutâneas ou portadoras de genótipos distintos
Desfecho	O	Desenvolvimento e/ou gravidade de infecções cutâneas (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Molluscum contagiosum</i> , <i>Malassezia spp</i>)
Tipo de estudo	S	Estudos observacionais (caso-controle, coorte e transversais)

Legenda: P (População); E (Exposição); C (Comparação); O (Desfecho); S (Tipo de estudo); FLG (filagrina); TLR2 (Receptor Toll-like 2); IL-4 (interleucina 4)

Fonte: Ramos, et al., 2026.

A estratégia de busca da literatura científica foi elaborada a partir dos descritores obtidos nas plataformas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), utilizando os seguintes termos e seus equivalentes em inglês: “*Atopic Dermatitis*”, “*Skin Infections*”, “*Genetic Polymorphism*” “*Child*” e “*Infant*”. Estes descritores foram combinados com os termos booleanos de adição (AND) e intersecção (OR) nas bases de dados PubMed (*National Library of Medicine*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) para o levantamento dos estudos que serão utilizados nesta revisão sistemática. Entretanto, não foram encontrados artigos que atendessem aos critérios de elegibilidade nas bases BVS e SciELO, razão pela qual a amostra final foi composta exclusivamente por estudos provenientes da base PubMed. Para a pesquisa foram selecionados estudos originais dos últimos 5 anos, delimitada ao período de 2021 a 2024, com o objetivo de contemplar as publicações mais recentes e atualizadas sobre o tema, refletindo os avanços da literatura na investigação de polimorfismos genéticos e sua associação com infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica.

Foram incluídos na presente revisão artigos científicos originais que abordassem crianças diagnosticadas com dermatite atópica e investigassem a associação entre polimorfismos genéticos e o desenvolvimento de infecções cutâneas, independentemente da etiologia infecciosa (bacteriana, viral ou fúngica). Consideram-se apenas estudos publicados em língua inglesa e que apresentassem metodologia claramente descrita e compatível com os objetivos da pesquisa. Foram excluídos estudos sem metodologia detalhada, bem como revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, relatos de caso, cartas ao editor, editoriais, resumos sem texto completo, teses e dissertações. Também foram desconsiderados estudos experimentais realizados em animais e aqueles que não abordaram diretamente a relação entre polimorfismos genéticos e infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica.

Excepcionalmente, foi incluído apenas um estudo que investigou cinco grupos distintos, dos quais alguns não se enquadravam na faixa etária estabelecida para esta revisão (IBBADI e MEJBEL, 2024). Para garantir a consistência metodológica, apenas os grupos que preencheram integralmente os critérios de inclusão, população pediátrica com dermatite atópica, foram considerados na extração de dados e na análise. O grupo que não correspondeu à faixa etária definida ou ao critério de DA foi excluído da síntese dos resultados, porém o artigo permaneceu listado nas referências do estudo, a fim de assegurar transparência metodológica e permitir a rastreabilidade completa da documentação utilizada.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, a fim de excluir artigos não pertinentes à pergunta de pesquisa; em seguida, foi realizada a leitura integral dos textos potencialmente elegíveis, para confirmar o atendimento aos critérios de inclusão e exclusão. Esse processo foi conduzido de forma independente por dois revisores, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso, assegurando o rigor metodológico e a fidedignidade dos resultados.

A qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos foi avaliada por meio da escala de Newcastle-Ottawa (NOS), adaptada conforme o tipo de delineamento (coorte, caso-controle ou transversal). Essa escala avalia aspectos relacionados à seleção da amostra, à comparabilidade entre os grupos e à avaliação da exposição e do desfecho, permitindo mensurar o risco de viés e a consistência metodológica das publicações incluídas. A extração dos dados foi realizada de forma sistemática, contemplando informações sobre autor, ano de publicação, país do estudo, delineamento, tamanho amostral, genes e polimorfismos analisados, tipo de infecção cutânea investigada e principais resultados. Nos casos em que o estudo não especificava faixa etária pediátrica, essa informação foi registrada como “não informada” ou “não aplicável”, conforme apropriado, mantendo a transparência quanto às características metodológicas de cada publicação. A síntese dos achados foi conduzida de maneira narrativa e descritiva, buscando identificar padrões de associação entre polimorfismos genéticos específicos e a suscetibilidade a infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica, permitindo uma compreensão mais ampla dos mecanismos genéticos envolvidos e de suas possíveis implicações clínicas. Por se tratar de revisão sistemática, sem coleta direta de dados com seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução CNS 510/2016.

RESULTADOS

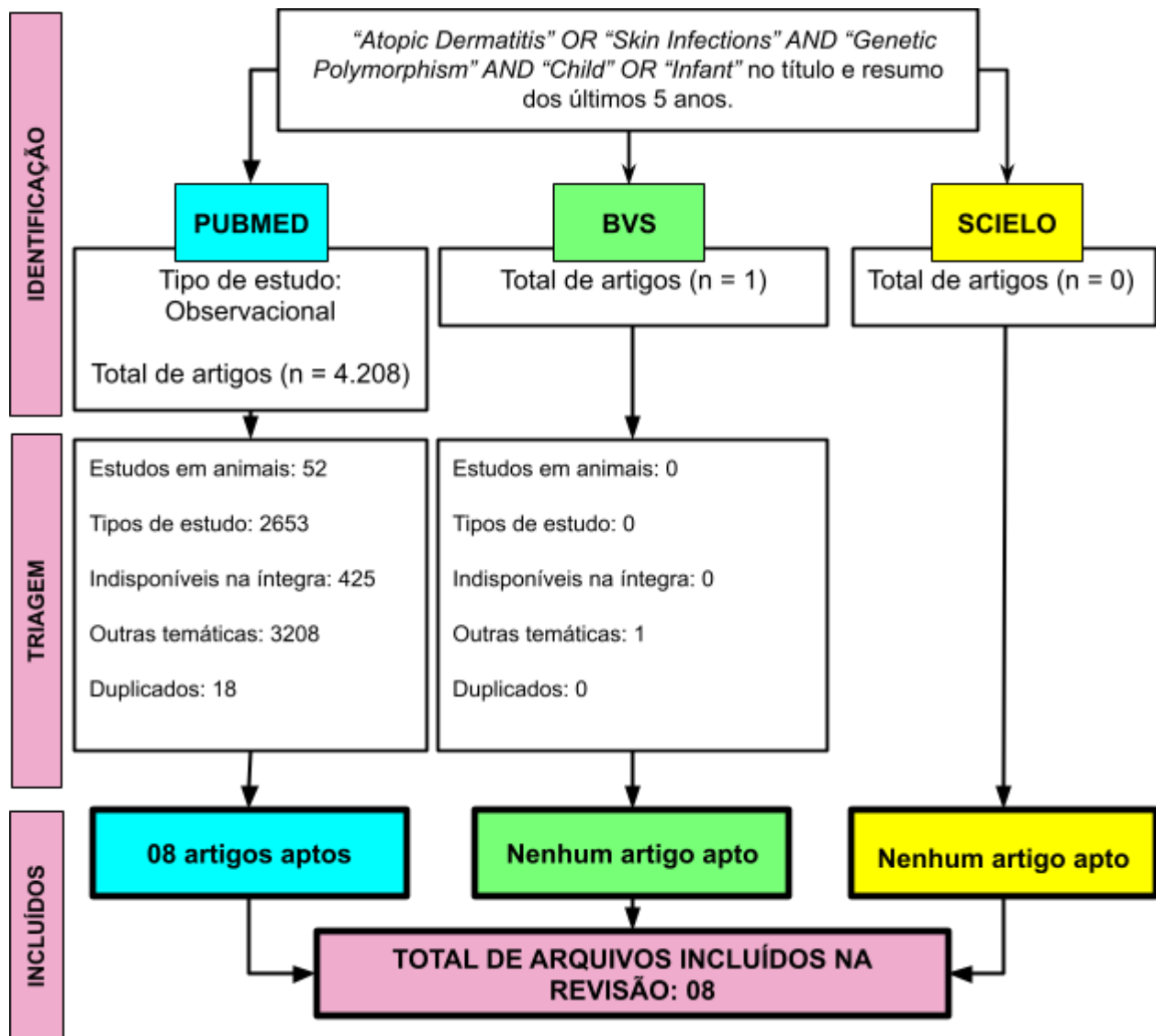
A estratégia de busca resultou na identificação de 0 artigos na SciELO, 1 na BVS e 4.208 na PubMed. Após a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão e da avaliação da aderência à questão norteadora, 9 estudos provenientes da PubMed foram considerados elegíveis para esta revisão sistemática. Entretanto, o único artigo identificado na BVS foi excluído por não contemplar a problemática investigada, e nenhum estudo da SciELO atendeu aos requisitos estabelecidos.

Desta forma, foram elencados 8 artigos para análise desta revisão os restantes foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, por se tratarem de revisões narrativas ou sistemáticas, ou meta análise, estudos por não abordarem diretamente a associação entre polimorfismos genéticos e infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica. O processo detalhado de triagem e seleção dos estudos está ilustrado na Figura 1, seguindo os critérios do PRISMA 2020.

As características gerais dos estudos selecionados estão descritas no Quadro 1. O número de participantes variou de 100 a 2.935 indivíduos de ambos os sexos, pertencentes a faixa etária pediátrica (< 20 anos). Quanto ao tipo de delineamento dos estudos, apenas dois se tratavam de coorte (KOJIMA et al., 2024; MOZYRSKA, O.V., 2022), os demais foram do tipo caso-controle. (**Quadro 1**). Além disso, foram identificados nos estudos incluídos os principais genes e polimorfismos sintetizados no **Quadro 2**.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela Escala Newcastle–Ottawa (NOS). Quatro estudos foram classificados como de alta qualidade, enquanto os outros quatro apresentaram qualidade moderada. Nenhum estudo foi classificado como fraco. Os escores detalhados estão apresentados no **Quadro 3**.

Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos.



Legenda: Adaptado de Página MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. DOI: 10.26633/RPSP.2022.112.

Fonte: Ramos, et al., 2026.

Quadro 1 - Características gerais dos estudos selecionados.

DOI	Autor, Ano e País	Título	Faixa Etária	Gene	Tipo de Estudo	N	Tipos de Infecção	Principais Achados
10.1111/1346-8138.17157	Kojima et al., 2024 – Japão	Associação entre mutações no gene da filagrina e as características clínicas do molusco contagioso: O Estudo Complementar de Yamanashi do Estudo Japonês sobre Meio Ambiente e Saúde Infantil.	4-8 anos	FLG	Coorte	2.935	Molluscum contagiosum (vírus poxvírus)	Mutações no gene FLG são fatores de risco significativo para a incidência de molusco contagioso em crianças. A incidência acumulada de MC aos 8 anos foi de 47,1%. Mutações FLG prejudicam função de barreira especificamente, predispondo a infecções virais.
10.1051/bioco/nf/202413906004	Ibbadi & Mejbil, 2024 – Iraque	Associação entre o polimorfismo genético do TLR2 e seu nível sérico em dermatite atópica na província de Al-Najaf, Iraque.	5 grupos (1-45+ anos)	TLR2	Caso-controle	100	Infecções bacterianas (<i>S. aureus</i>)	Polimorfismos do gene TLR2 (CC, TT, TC) podem causar dermatite atópica. Pacientes com DA apresentaram níveis séricos de TLR2 significativamente mais elevados que indivíduos saudáveis. TLR2 desempenha papel na resposta imune inata.

10.338 9/fped. 2023.1 202100	Shi, J. et al., 2023 – China	Associação dos polimorfismos genéticos de IL-4 e IL-18 com dermatite atópica em crianças chinesas.	< 18 anos (132 pacientes com DA + 100 controles)	IL-4 e IL-18	Caso-controle	232 crianças (132 DA + 100 controles)	Não informado (o foco é DA, não infecção específica)	Identificou que o alelo G de IL-4 rs2243283 (CG ou CG+GG) está associado à menor susceptibilidade à DA; e que o alelo A de IL-18 rs7106524 (AA ou AG+AA) está associado a maior gravidade da DA.
10.338 9/fped. 2023.1 156659	Huang, S. et al., 2023 – China (população Han)	Associação entre polimorfismos de IL-6 e dermatite atópica em crianças chinesas da etnia Han.	< 18 anos: 132 crianças com AD (~2,6 anos) + 100 crianças saudáveis como controle (~4,9 anos)	IL6	Caso-controle	232 crianças (132 DA + 100 controles)	Inflamação crônica/ autoimune	SNPs em <i>IL6</i> associados à inflamação persistente e maior gravidade da DA; potencial para aumentar susceptibilidade a infecções cutâneas.

10.1002/jcla.24385	Shi et al., 2022–China	Polimorfismos do TLR4 como potenciais preditores de dermatite atópica em crianças chinesas da etnia Han.	< 18 anos: Idade média – grupo DA: 2,6 ± 2,1 anos Idade média – controles: 4,9 ± 1,9 anos	TLR4	Caso-controle	232 crianças (132 DA + 100 controles saudáveis)	Infecção inespecífica	O polimorfismo TLR4 rs11536891 (alelo C; genótipos TC/CC) está associado a menor risco de dermatite atópica, sugerindo proteção da barreira cutânea e possível redução da suscetibilidade a infecções. Em contraste, o polimorfismo TLR4 rs7869402 (alelo T; genótipo TC) e o haplótipo GTTG foram associados à forma grave da doença, indicando maior comprometimento da barreira e maior predisposição a infecções cutâneas.
10.15574/pp.2022.92.28	Mozyrska, O.V., 2022 – Ucrânia	A associação do polimorfismo rs4696480 no gene TLR2 e a colonização cutânea por <i>Staphylococcus aureus</i> em crianças com dermatite atópica.	Crianças (idade não especificada)	TLR2 (rs4696480)	Transversal observacional (coorte)	185 crianças totais (101 DA + 84 controles)	<i>Staphylococcus aureus</i>	A variante AA (ou TT conforme estudo) de TLR2 rs4696480 está significativamente associada à maior prevalência de colonização por <i>S. aureus</i> entre crianças com DA (OR ~7 para o genótipo TT vs referência) e índice SCORAD mais elevado nos colonizados.

10.367 40/WL ek2022 05104	Mozyrska et al., 2022 – Ucrânia	O polimorfismo de nucleotídeo único RS4696480 do gene TLR2 está associado à gravidade da dermatite atópica em crianças, mas não à sensibilização por IgE à malassezia.	crianças de 6 meses a 18 anos	TLR2	Caso-controle	187 (103 crianças com DA + 84 controles saudáveis)	<i>Malassezia spp.</i>	O polimorfismo rs4696480 do TLR2, especialmente o genótipo AA, está associado a maior gravidade da dermatite atópica em crianças, sugerindo alteração da resposta imune cutânea e possível maior suscetibilidade a complicações infecciosas. Não houve associação com sensibilização a <i>Malassezia</i> . Esses achados indicam potencial uso do SNP como marcador de risco para estratificação clínica, apesar de limitações de amostra e variação entre populações.
10.1007 /s10517 -021-05 155-x	Svitich O.A. et al., 2021 – Rússia	Associação dos polimorfismos do gene NOS3 com o risco de dermatite atópica em crianças.	crianças (idade exata não detalhada)	NOS3	Caso-controle	Não informado (amostra total não explicitada)	Infecções secundárias inespecíficas	Encontrou que o polimorfismo T786C (genótipo CC) da NOS3 está associado com o tipo dermatite atópica eritemato-escamosa com liquenificação.

Legenda: FLG (filagrina); TLR2 ((Receptor Toll-like 2); IL-4 (interleucina 4); IL-18 (interleucina 18); IL-6 (interleucina 6); TLR4 (Receptor Toll-like 4); SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único); NOS3 (Óxido nítrico sintase endotelial); *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*); MC (molusco contagioso); CC (genótipo homozigoto); TT (genótipo homozigoto: Timina + Timina); TC (genótipo heterozigoto: Timina + Citosina); DA (dermatite atópica); alelo G (variante mutante do nucleotídeo Guanina); rs2243283 (identificador para um polimorfismo de nucleotídeo único no gene *IL-4*); CG (genótipo heterozigoto portador de um alelo C e um alelo G); GG (genótipo homozigoto portador de um alelo G, Guanina); Alelo A (variante mutante do nucleotídeo Adenina); rs7106524 (identificador para um polimorfismo de nucleotídeo único no gene *IL-18*); AA (genótipo homozigoto dois alelos adenina); AG (genótipo heterozigoto: alelo adenina e um alelo guanina); rs11536891 (identificador do polimorfismos de nucleotídeo único do gene *TLR4*); rs7869402 (identificador do polimorfismos de nucleotídeo único do gene *TLR4*); TC (Timina + Citosina); GTTG (Guanina + timina, timina + guanina); rs4696480 (identificador específico de uma variação genética no gene *TLR2*); OR (razão de chances); SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*); T786C (identificador para um dos marcadores polimórficos do gene NOS3).

Fonte: Ramos, et al., 2026.

Quadro 2 - Principais genes e polimorfismos associados à suscetibilidade infecciosa em crianças com dermatite atópica.

Grupo Gênico	Genes/Polimorfismos	Infecção Avaliada	Autoria
Barreira cutânea	FLG, FLG2	<i>Molluscum contagiosum</i> ; <i>S. aureus</i>	Kojima et al., 2024; Rodak et al., 2024
Imunidade inata	TLR2 (rs4696480)	<i>S. aureus</i> <i>Malassezia spp.</i>	Mozyrska, O.V., 2022 Mozyrska et al., 2022
Citocinas	IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18, IL-19	Infecções recorrentes e inflamação	Shi et al., 2023; Huang et al., 2023
Vascular/complementar	NOS3	Infecções secundárias	Svitich et al., 2021;

Legenda: FLG (filagrina); FLG2 (filagrina-2); IL-4 (interleuchina-4); IL-6(interleuchina-6); IL-18 (interleuchina-18); IL-17A (interleuchina-17A); IL-19 (interleucina-19); NOS3 (Óxido nítrico sintase endotelial); *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*).

Fonte: Ramos, et al., 2026.

Quadro 3 - Avaliação metodológica segundo a Escala Newcastle–Ottawa.

Autoria	Seleção (0-4)	Comparabilidade (0-2)	Exposição / Desfecho (0-3)	Resultado global
Kojima T, et al., 2024	★★★★	★★	★★★	Forte
Shi L, et al., 2023	★★★★	★★	★★★	Forte
Huang S, et al., 2023	★★★★	★★	★★★	Forte
Shi L, et al., 2022	★★★★	★★	★★★	Forte
Mozyrska D, et al., 2022	★★★	★	★★	Forte
Ibbadi e Mejbél, 2024	★★★	0	★★★	Forte
Svitich OA, et al., 2021	★★★	0	★★	Moderado
Mozyrska O.V., 2022	★★★	0	★★	Moderado

Legenda: ★ = 1 ponto por critério atendido; “Forte” = 6–9 pontos; “Moderado” = 4–5 pontos; “Fraco” = até 3 pontos.

Fonte: Ramos, et al., 2026.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática sintetizou as evidências mais recentes sobre a associação entre polimorfismos genéticos e a suscetibilidade a infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica, abrangendo oito estudos publicados entre 2021 e 2024. Os resultados demonstram que variantes em genes relacionados à barreira cutânea (FLG), à imunidade inata (TLR2) e às vias inflamatória (IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18, IL-19), além de genes complementares como NOS3 e TLR4, estão entre as alterações mais investigadas, refletindo a importância de vias moleculares distintas, porém complementares, na patogênese da doença. De forma geral, os achados indicam que alterações genéticas que comprometem a integridade da barreira epidérmica e a regulação imunológica aumentam a vulnerabilidade à colonização e às infecções, especialmente por *Staphylococcus aureus*, *Malassezia spp.* e *Molluscum contagiosum*, os agentes mais frequentemente relatados na população pediátrica (KOJIMA T, et al., 2024; MOZYRSKA D, et al., 2022). Essa convergência de evidências reforça o papel determinante da genética na heterogeneidade clínica da DA e destaca a importância de integrar mecanismos de barreira cutânea, imunidade inata e resposta inflamatória para compreender o risco infeccioso associado à doença.

As mutações no gene FLG foram as alterações mais consistentemente associadas à vulnerabilidade infecciosa. O estudo de Kojima T, et al. (2024) demonstrou que variantes de perda de função comprometem a coesão do estrato córneo e a capacidade de retenção hídrica, facilitando a penetração de microrganismos e alérgenos e contribuindo para alterações no microbioma cutâneo. Crianças portadoras dessas variantes apresentaram maior incidência de *Molluscum contagiosum*, com risco quase duas vezes superior em comparação às não portadoras, reforçando que o déficit estrutural da filagrina constitui um determinante primário da disfunção de barreira e da predisposição a infecções tegumentares. Adicionalmente, a interação entre variantes em FLG e FLG2 demonstra que defeitos combinados da barreira epidérmica podem amplificar a vulnerabilidade infecciosa, reforçando a importância desses genes na expressão clínica da dermatite atópica.

Entre os genes da imunidade inata, o TLR2 se destaca por seu papel no reconhecimento de patógenos e na ativação da resposta antimicrobiana. O estudo de Mozyrska O.V., et al. (2022) identificou que o polimorfismo rs4696480 está significativamente associado à colonização cutânea por *S. aureus*, aumentando significativamente o risco estimado entre crianças com dermatite atópica. Essa associação reforça a hipótese de que alterações funcionais no TLR2 podem comprometer o reconhecimento bacteriano, reduzindo a eficiência da resposta imune inata, favorecendo a colonização persistente. Adicionalmente, o estudo de Ibbadi e Mejbel (2024) demonstrou que pacientes com dermatite atópica apresentam níveis séricos significativamente mais elevados de TLR2 do que controles, sugerindo que a ativação exacerbada desse receptor pode contribuir para a inflamação cutânea e para a maior susceptibilidade infecciosa observada na doença. Esses resultados reforçam que a disfunção do TLR2 pode ocorrer tanto por alterações genéticas quanto por mecanismos regulatórios epigenéticos, destacando sua importância na fisiopatologia da doença e no aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas recorrentes em pacientes pediátricos.

Os polimorfismos em genes de citocinas também desempenham papel importante na modulação da inflamação cutânea e da resposta imunológica associada à DA. O estudo de Shi L, et al. (2023) demonstrou que variantes em IL-4 e IL-18 estão associadas à suscetibilidade e à gravidade da doença, evidenciando a hiperativação da via Th2 como fator que, ao mesmo tempo em que mantém o processo inflamatório, compromete a defesa antimicrobiana da pele. Polimorfismos em IL-6 foram igualmente vinculados à inflamação crônica e à maior gravidade clínica (HUANG et al., 2023), sugerindo que sua expressão exacerbada contribui para a manutenção de um microambiente cutâneo propício à colonização bacteriana. Além disso, o estudo de Shi L, et al. (2022) evidenciou que variantes no gene TLR4 também influenciam a resposta inflamatória e a suscetibilidade a formas mais graves de dermatite atópica, reforçando o papel integrado entre vias de citocinas e receptores da imunidade inata. Esses resultados reforçam que a interação entre genes de barreira e de resposta imune é determinante para a gravidade clínica e para a

probabilidade de ocorrência de infecções secundárias, sustentando o caráter poligênico e multifatorial da dermatite atópica.

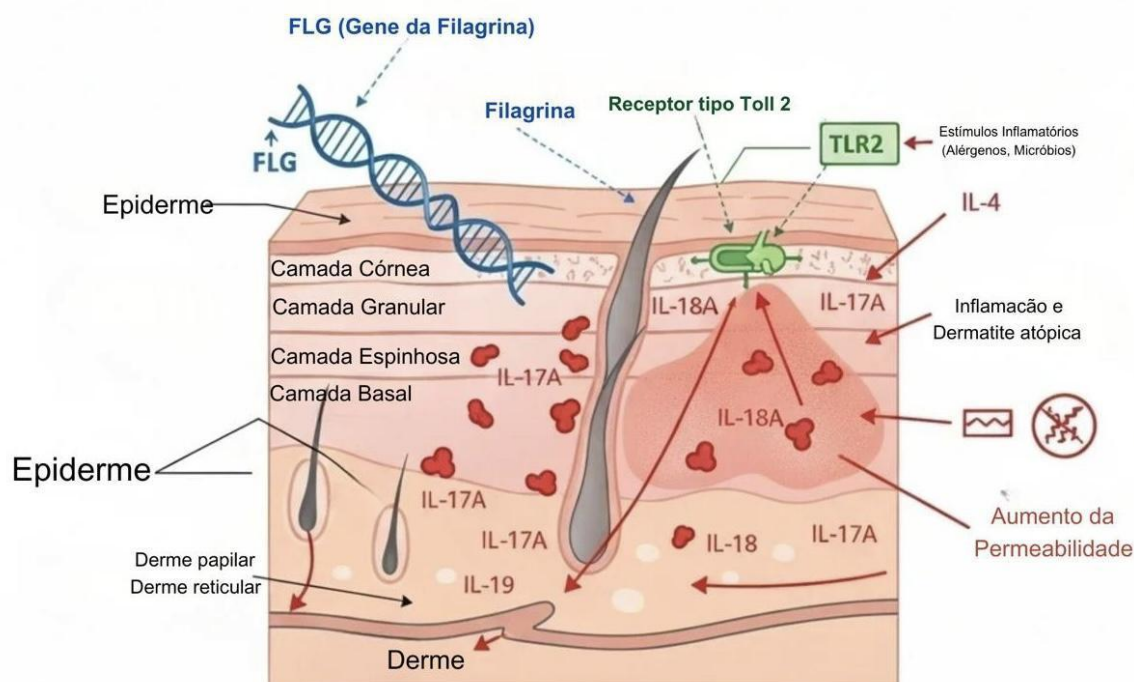
Além dos genes clássicos relacionados à barreira cutânea e à imunidade inata, outros loci genéticos também foram associados à DA e às suas complicações infecciosas. Polimorfismos no gene NOS3, que codifica a óxido nítrico sintase endotelial, foram relacionados a formas liquenificadas da doença (SVITICH, et al., 2021), sugerindo que alterações na produção de óxido nítrico podem comprometer a integridade vascular e a capacidade de reparo tecidual, contribuindo indiretamente para maior vulnerabilidade cutânea. De forma complementar, o estudo de Shi L, et al. (2022) evidenciou que variantes no gene TLR4 estão associadas tanto à suscetibilidade quanto à gravidade da dermatite atópica, incluindo o SNP rs7869402, relacionado a maior risco de formas graves, e o SNP rs11536891, cujo alelo C apresenta efeito protetor. Em conjunto, esses resultados indicam que componentes adicionais da imunidade inata, além do TLR2, influenciam a expressão clínica da dermatite atópica e contribuem para a variabilidade genética observada, reforçando que alterações estruturais, inflamatórias e vasculares atuam de forma integrada e moldam o risco aumentado de infecções cutâneas em pacientes pediátricos.

Do ponto de vista clínico, a identificação de polimorfismos associados ao risco infeccioso pode contribuir para estratégias de estratificação e acompanhamento mais precisas em crianças com dermatite atópica. A genotipagem de variantes em FLG e TLR2, por exemplo, pode auxiliar na identificação precoce de indivíduos com maior vulnerabilidade à colonização e às infecções cutâneas, favorecendo intervenções preventivas direcionadas. Paralelamente, a compreensão da sinergia entre defeitos de barreira e vias inflamatórias abre espaço para o desenvolvimento de terapias-alvo, incluindo moduladores de TLR, reposição de proteínas de barreira e agentes anti-inflamatórios seletivos, que podem otimizar a abordagem terapêutica. Embora essas possibilidades ainda não integrem a prática de rotina, elas evidenciam o potencial da genética para aprimorar abordagens personalizadas no manejo da dermatite atópica.

Apesar do avanço da literatura, ainda há limitações significativas nas evidências disponíveis. A maioria das pesquisas apresenta amostras pequenas, variações metodológicas e heterogeneidade populacional, o que dificulta comparações diretas entre os resultados e limita a generalização dos achados. Além disso, poucos trabalhos distinguem adequadamente colonização de infecção ativa, podendo superestimar ou subestimar a real associação genética. Há também escassez de investigações que considerem interações gene-ambiente, fator crucial em uma doença multifatorial como a DA. A ausência de painéis genéticos combinados e de análises integradas de barreira e imunidade restringe a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Essas lacunas apontam para a necessidade de estudos multicêntricos, longitudinais e de grande escala, com padronização de critérios clínicos e genéticos, capazes de estabelecer relações causais mais consistentes e resultados representativos da diversidade populacional.

A integração dos achados apresentados demonstra que alterações em genes relacionados à barreira cutânea, à imunidade inata e às vias inflamatórias compõem um arcabouço fisiopatológico interdependente que influencia a susceptibilidade a infecções cutâneas na dermatite atópica pediátrica. Essa convergência de mecanismos evidencia a complexidade biológica da doença e reforça a importância de abordagens que considerem múltiplos eixos genéticos de forma integrada, ampliando a compreensão sobre a heterogeneidade clínica observada.

Figura - Mecanismos Genéticos e Imunológicos Envolvidos nas Infecções Cutâneas na Dermatite Atópica Infantil.



Legenda: Interação entre genes de barreira (FLG), componentes da imunidade inata (TLR2) e citocinas inflamatórias (IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18, IL-19) na fisiopatologia das infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica.

Fonte: Ramos, et al., 2026.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências reunidas, esta revisão sistemática evidenciou que polimorfismos genéticos em genes da barreira cutânea (FLG) e da imunidade inata (TLR2) estão fortemente associados à suscetibilidade a infecções cutâneas em crianças com dermatite atópica, enquanto variantes em citocinas inflamatórias (IL-4, IL-6, IL-17A, IL-18 e IL-19) modulam a gravidade e a persistência da inflamação. Além disso, genes complementares, como NOS3 e TLR4, também contribuem para a variabilidade fenotípica observada, reforçando o caráter multifatorial da doença. A interação entre esses eixos genéticos contribui para a heterogeneidade clínica da doença e indica que o aprofundamento dessas relações em estudos futuros poderá orientar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas individualizadas, com potencial de aprimorar o manejo clínico da dermatite atópica e reduzir complicações infecciosas.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

À instituição AFYA/FCM Jaboatão dos Guararapes, pelo suporte acadêmico e pela oportunidade de desenvolvimento pessoal e profissional ao longo desta jornada. Ao nosso orientador, Dr. Ricardo Ferreira, por nos orientar com maestria, pela paciência constante e pelo incentivo que nos guiou durante todas as etapas deste trabalho. Ressaltamos, ainda, que este trabalho não contou com qualquer tipo de financiamento.

REFERÊNCIAS

1. ABDELMAGEED HE, et al. Filaggrin gene mutations and skin barrier dysfunction in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2025; 42(2): 151–158. DOI:10.1111/pde.15677.
2. DAHAL M, et al. Gene–environment interactions in the pathogenesis of atopic dermatitis: an integrative overview. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024; 12(3): 732–744. DOI:10.1016/j.jaip.2023.12.017.
3. FYHRQUIST N, et al. Global epidemiology and immunopathogenesis of atopic dermatitis: current insights and future perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2025; 68(1): 1–16. DOI:10.1007/s12016-024-08922-4.
4. HATMANE I. Study of genetic mutations and their association with the development of atopic dermatitis and other skin diseases. *Plast Aesthet Nurs*, 2024; 44(3): 200–209. DOI:10.1097/PSN.0000000000000564.
5. HUANG Y, et al. Association between IL-6 polymorphisms and atopic dermatitis in Chinese Han children. *Front Pediatr*, 2023; 11: 1156659. DOI:10.3389/fped.2023.1156659.
6. IBBADI ZA, MEJBEL SA. Association between gene polymorphism of TLR2 and serum level of it in atopic dermatitis in Al-Najaf Governorate, Iraq. *BIO Web Conf*, 2024; 139: 06004. DOI:10.1051/bioconf/202413906004.
7. KLONOWSKA J, et al. Combination of FLG mutations and SNPs of IL-17A and IL-19 influence on atopic dermatitis occurrence. *Adv Dermatol Allergol*, 2022; 39(1): 78–86. DOI:10.5114/ada.2021.105412.
8. KOJIMA T, et al. Association between filaggrin gene mutations and the clinical features of molluscum contagiosum. *J Dermatol*, 2024; 51(2): 125–134. DOI:10.1111/1346-8138.17157.
9. MOZYRSKA D, et al. The association of rs4696480 polymorphism in TLR2 gene and *Staphylococcus aureus* skin colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatrics of Ukraine*, 2022; 92(4): 28–34. DOI:10.15574/pp.2022.92.28.
10. MOZYRSKA OV. Features of the clinical course of atopic dermatitis in children with different TLR polymorphisms. *Pediatrica Polska*, 2022; 97(2): 65–72.
11. NOWAK J, CIEŚLA M. Genetic basis of atopic dermatitis: recent discoveries and clinical implications. *Int J Mol Sci*, 2025; 26(4): 1562. DOI:10.3390/ijms26041562.
12. PARK MJ, et al. Effect of early-life antibiotic exposure and IL-13 polymorphism on atopic dermatitis phenotype. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021; 32(7): 1445–1454. DOI:10.1111/pai.13531.
13. PATERNOSTER L. Genetic landscape of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2024 Oct;24(5):409–415.doi:10.1097/ACI.0000000000001005.
14. RODAK O, et al. Genetic polymorphisms associated with skin barrier integrity and susceptibility to microbial infections in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2024; 33(1): e11524. DOI:10.1111/exd.11524.
15. SHI L, et al. TLR4 polymorphisms and their association with susceptibility to atopic dermatitis in Chinese children. *J Clin Lab Anal*, 2022; 36(9): e24385. DOI:10.1002/jcla.24385.

16. SHI L, et al. Association of IL-4 and IL-18 genetic polymorphisms with atopic dermatitis in Chinese children. *Front Pediatr*, 2023; 11: 1202100. DOI:10.3389/fped.2023.1202100.
17. SROKA-TOMASZEWSKA J, TRZECIAK M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(8): 4130. DOI:10.3390/ijms22084130.
18. SVITICH OA, et al. Association of the NOS3 gene polymorphisms with the risk of atopic dermatitis in children. *Bull Exp Biol Med*, 2021; 172(6): 705–708. DOI:10.1007/s10517-021-05155-x.
19. VAFAEIAN A, et al. Toll-like receptors in atopic dermatitis: pathogenesis and therapeutic implications. *Heliyon*, 2025; 11(3): e42226. DOI:10.1016/j.heliyon.2025.e42226.
20. WANG Y, et al. Association of IL-4 and IL-18 genetic polymorphisms with atopic dermatitis in Chinese children. *Front Pediatr*, 2023; 11: 1202100. DOI:10.3389/fped.2023.1202100.

ANEXOS

Conforme as normas estabelecidas por esta instituição de ensino superior, o presente trabalho seguirá rigorosamente o modelo editorial da **Revista Eletrônica Acervo Saúde (REAS)**, periódico de ISSN 2178-2091, adotando integralmente suas exigências estruturais, de formatação e de organização científica. As diretrizes oficiais descritas no documento incluem orientações obrigatórias para preparação, padronização e submissão do manuscrito, conforme detalhado a seguir.

Condições e Requisitos de Submissão

Os autores devem confirmar que o manuscrito cumpre integralmente as seguintes normas, pois qualquer descumprimento implica devolução para ajustes:

- O trabalho deve ser totalmente original e inédito, não podendo ser submetido simultaneamente em outro periódico.
- O manuscrito deve estar em formato Word, incluindo todas as tabelas, quadros, gráficos e figuras dentro do corpo do texto, e não como anexos.
- O texto deve seguir a formatação específica determinada pela REAS: Arial, tamanho 14 em negrito para o título em português;
- Títulos em inglês e espanhol em Arial 12;
- Corpo do texto e seções internas em Arial 10;
- Estrutura do resumo entre 150 e 200 palavras, contendo Objetivo, Métodos, Resultados/Relato/Detalhamento e Conclusão;
- Palavras-chave: mínimo de 3 e máximo de 5.
- As referências devem seguir rigorosamente o Estilo Acervo+, com formato específico para artigos, livros, leis, dissertações e páginas da internet.
- Em caso de avaliação cega, todas as identificações dos autores devem ser removidas do arquivo e das propriedades do documento.

Diretrizes Estruturais para Autores

1. Elementos Obrigatórios do Manuscrito

A REAS exige que o artigo contemple obrigatoriamente as seções abaixo, com organização rígida:

1.1 Título e Autores

- O título em português deve ser conciso, informativo e apresentado em Arial 14 negrito.
- Títulos em inglês e espanhol devem usar Arial 12.
- São permitidos até 10 autores, listados com a numeração institucional correspondente.
- Autores da mesma instituição compartilham o mesmo número de afiliação.

1.2 Resumo (150–200 palavras)

O resumo é altamente padronizado e deve conter:

- **Objetivo:** iniciado com verbo no infinitivo, apresentando o propósito central do estudo.
- **Métodos:** descrição breve da população, local, coleta de dados e instrumento utilizado.
- **Resultados:** Escolher o subtítulo adequado ao tipo de artigo.
 - Apresentar os achados principais, lembrando que esta é a seção mais relevante do resumo.
- **Conclusão:** objetiva, com até 2 frases, coerente com os resultados.
- **Palavras-chave:** 3 a 5 termos.

1.3 Introdução

- Definir de forma clara o problema estudado.
- Justificar sua importância científica.
- Apontar lacunas do conhecimento.
- Ser concisa, mas suficientemente informativa.
- Siglas devem aparecer por extenso na primeira ocorrência.
- Citações seguem modelo REAS:
 - Início de frase: *Baptista DR (2002)*
 - Final de frase: *(PORTO AS, et al., 1989)*
- Citação direta somente quando indispensável, com recuo de 3 cm e itálico.

1.4 Métodos

Devem ser descritos com clareza e objetividade, incluindo:

- Fontes e tipo de dados.
- População e amostragem.
- Critérios de inclusão e exclusão.
- Procedimentos analíticos.
- Aspectos éticos, incluindo aprovação do Comitê de Ética quando aplicável.

1.5 Resultados

- Apresentar apenas dados, sem interpretações.
- Não repetir textual ou numericamente o que está nas tabelas, figuras ou gráficos.
- Elementos gráficos permitidos: no máximo seis (tabelas, figuras, quadros e gráficos).
- Cada elemento deve conter:
 - Título claro,
 - Fonte obrigatória,
 - Citação no texto

Tipos de elementos aceitos:

- **Figuras:** imagens qualitativas (fotos, colagens, esquemas).
- **Tabelas:** dados quantitativos com valores absolutos e porcentagens.
- **Quadros:** dados qualitativos, sempre com bordas fechadas.
- **Gráficos:** recomendados para estudos epidemiológicos.

1.6 Discussão

Deve conter:

- Interpretação crítica dos resultados.
- Comparações com literatura atual.
- Implicações teóricas e práticas.
- Limitações do estudo.
- Possibilidades futuras de pesquisa.

Pode ser unificada à seção de resultados, caso os autores desejem.

1.7 Conclusão

- Deve ser breve, clara, direta e correspondendo aos achados.
- Limitada a um parágrafo final.

1.8 Agradecimentos e Financiamento

- Destinados a instituições ou colaboradores não autores.
- Se houver financiamento, informar o nome da agência de fomento e o número da concessão.

1.9 Referências (números mínimo 20, máximo 40)

- Ordenadas alfabeticamente.
- Devem seguir estritamente o Estilo Acervo+.
- Exemplos do documento incluem modelos para artigos, livros, leis, dissertações e páginas web.
- Os artigos não exigem URL nem data de acesso.
- Páginas de internet só devem ser utilizadas em casos excepcionais.