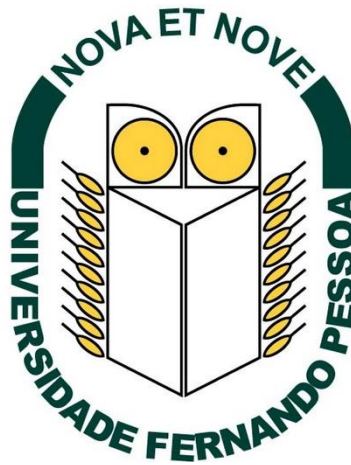


Carlos Filipe Rodrigues Machado



Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

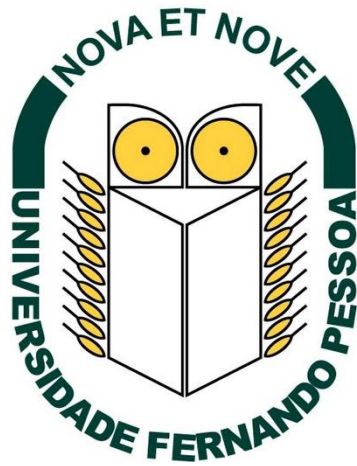
Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2018



Carlos Filipe Rodrigues Machado



Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2018

Carlos Filipe Rodrigues Machado

Atesto a originalidade do trabalho:

---

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para a obtenção do grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas

Orientadora:

Professora Doutora Rita Oliveira

**Resumo**

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta todas as faixas etárias com maior incidência nas idades mais jovens. É caracterizada pela xerose cutânea, as lesões eczematosas, eritematosas, exsudativas e crostosas com morfologia e distribuição característica. A disfunção da barreira cutânea e do sistema imunitário são os principais fatores que apresentam maior magnitude quando associados à colonização e infecção frequente pela bactéria patogénica *Staphylococcus aureus*. A prevenção de manifestações clínicas é o principal foco de tratamento da doença e é nesta perspectiva que surge o interesse na utilização de pré e probióticos quer com atuação a nível tópico como a nível intestinal. Estudos preliminares são otimistas para o seu uso mas são necessários estudos adicionais para determinar o efeito completo que os pré ou probióticos têm sobre a pele, indicando que existem desafios consideráveis pela frente, mas também muitas oportunidades.

Na primeira parte deste trabalho é efetuada a descrição da dermatite atópica, das suas características e complicações. Em seguida é apresentada uma revisão relativa à microbiota cutânea e a importância da manutenção de uma microbiota comensal equilibrada e funcional. Depois são apresentados os diversos tratamentos possíveis para a doença e a sua ordem de escolha e por último é explorado o possível uso de pré e probióticos na prevenção e atenuação dos sintomas atópicos com uma revisão bibliográfica a diferentes estudos clínicos e possibilidades futuras para a implementação destas novas terapêuticas na prática clínica.

**Palavras-chave:** Dermatite Atópica, Tratamento, Microbiota, Prebióticos, Probióticos, *Staphylococcus aureus*.

**Abstract**

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that affects all age groups with the highest incidence at younger ages. Is characterized by cutaneous xerosis, and eczematous, erythematous, exudative, and crusty lesions with characteristic morphology and distribution. The dysfunction of the skin barrier and the immune system are the main factors that present greater magnitude when associated to colonization and frequent infection by the pathogenic bacteria *Staphylococcus aureus*. The prevention of clinical manifestations is the main focus of treatment of the disease and it is in this perspective that the interest in the use of pre and probiotics appears with either topical or intestinal level performance. Preliminary studies are optimistic for its use, but further studies are needed to determine the full effect that pre or probiotics have on the skin, indicating that there are considerable challenges ahead, but also many opportunities.

In the first part of this work the description of atopic dermatitis, its characteristics and complications is made. The following is a review of the cutaneous microbiota and the importance of maintaining a balanced and functional commensal microbiota. Then the different possible treatments for the disease and its order of choice are presented and finally the possible use of pre and probiotics in the prevention and attenuation of the atopic symptoms is explored with a bibliographical revision to different clinical studies and future possibilities for the implementation of these new therapies in clinical practice.

**Key words:** Atopic Dermatitis, Treatment, Microbiota, Prebiotics, Probiotics, *Staphylococcus aureus*.

**Agradecimentos:**

Gostaria de agradecer à Professora Doutora Rita Oliveira, que enquanto orientadora sempre demonstrou disponibilidade, simpatia e assertividade.

Ao meu grande amigo Davide Freitas pela receptividade e paciência que sempre demonstrou e muito me ajudou durante todo este período.

Aos meus amigos Rui Silva, Pedro Costa, Ana Pinho, Graça Costa e Maria Ferreira que sempre me apoiaram, sem esquecer o incentivo e a disponibilidade demonstrada para me ajudar nesta fase.

À Dr.<sup>a</sup> Daniela Ponte e à Santa Casa da Misericórdia de Braga, que enquanto empregadores, me deram a possibilidade de frequentar o Mestrado em Ciências Farmacêuticas e sempre me apoiaram durante o tempo em que este decorreu.

Aos meus colegas de trabalho, que tiveram de compensar a minha ausência e em muitas situações abdicar dos seus dias livres para estar na farmácia durante os anos em que decorreu o curso.

Aos meus colegas de curso Catarina Paiva, Soraia Cunha, Ana Reis, Paulo Carvalho, Alexandra Ribeiro e Ana Silvestre pela entajuda e companheirismo que fizeram com que esta etapa fosse muito mais simples e alegre.

Aos meus familiares que sempre me ajudaram e acompanharam. Todo o apoio demonstrado foi muito importante e em muito ajudou na conclusão desta etapa.

A todos o meu mais sincero, obrigado!

**Índice**

Resumo .....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Índice de Figuras .....	vi
Índice de Abreviaturas.....	vii
I – Introdução.....	1
II - Dermatite Atópica.....	3
2.1 – Descrição .....	3
2.2 – Fisiopatologia.....	4
2.2.1 - Disfunção da Barreira Cutânea .....	6
2.2.2 - Disfunção do Sistema Imunitário.....	6
2.2.3 - Fatores Ambientais .....	7
2.3 – Sinais e Sintomas .....	8
2.4 – Diagnóstico.....	10
2.5 – Severidade .....	12
2.6 – Marcha Atópica .....	14
III – Microbiota Cutâneo .....	16
3.1 – Papel da Microbiota na Pele Normal.....	18
3.2 – Disbiose Cutânea.....	20
3.3 – <i>Staphylococcus aureus</i> e a Dermatite Atópica .....	22

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

3.4 – Microbiota intestinal e a Dermatite Atópica .....	23
IV – Tratamento.....	26
4.1 – Farmacológico.....	27
4.1.1- Tópicos.....	29
4.1.2- Sistêmicos .....	31
4.2 – Fototerapia.....	33
V – Novas Abordagens Terapêuticas .....	35
5.1 – Probióticos, Prebióticos e Simbióticos.....	36
VI – Possibilidades Futuras .....	46
VII – Conclusão.....	48
Bibliografia.....	50

**Índice de Figuras**

<b>Figura 1:</b> Aspectos clínicos da DA. ....	4
<b>Figura 2:</b> Fatores fisiopatológicos. ....	5
<b>Figura 3:</b> Aspecto clínico típico e localização da DA em diferentes idades .....	9
<b>Figura 4:</b> Características histopatológicas da DA. ....	10
<b>Figura 5:</b> Modelo representativo de folha de cálculo do SCORAD.....	13
<b>Figura 6:</b> Diferentes zonas cutâneas e microrganismos característicos. ....	17
<b>Figura 7:</b> Importância da interação entre hospedeiro e microbiota comensal no desenvolvimento da uma pele saudável.....	19
<b>Figura 8:</b> Diferenças entre homeostasia e disbiose cutânea .....	21
<b>Figura 9:</b> Bactérias mais importantes do trato intestinal humano .....	23
<b>Figura 10:</b> Reconhecer a importância da educação, prevenção e tratamento.....	26
<b>Figura 11:</b> Tratamento farmacológico por ordem de escolha e terapêutica adjuvante..	28
<b>Figura 12:</b> Modelo representativo da ação dos pré e probióticos sobre a microbiota cutânea .....	36

**Índice de Abreviaturas**

**AMP** - Peptídeos antimicrobianos

**DA** - Dermatite Atópica

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**FOS** - Fruto-oligossacarídeos

**IFN- $\gamma$**  - Interferão-gamma

**IgE** - Imunoglobulina E

**IL** - Interleucina

**ILC-2** - Célula linfoide inata

**S. aureus** - *Staphylococcus aureus*

**SCORAD** - Escala de severidade para a dermatite atópica

**TSLP** - Linfopoietina estromal tímica

**UV** – Ultravioleta

## I – Introdução

A dermatite atópica (DA) é a doença inflamatória crônica da pele mais comum (Silverberg, 2014; Wollina, 2017). Afeta todas as faixas etárias, mas é nas crianças que é mais comum afetando aproximadamente 15% a 20% da população infantil (Kim, 2013; Silverberg, 2014). As manifestações iniciais ocorrem, na maioria dos casos, antes dos 5 anos de vida e cerca de 20% dessas crianças iram prevalecer com DA durante a vida adulta (Wollina, 2017). Nos adultos a sua incidência encontra-se entre 1% a 3% da população (Kim, 2013). A DA pode, em alguns casos, surgir numa fase mais avançada da vida, entre os 18 e 20 anos de idade (Silverberg, 2014; Wollina, 2017).

A DA resulta de uma combinação de fatores genéticos e ambientais, que levam à disfunção da barreira cutânea e à desregulação da resposta imune (Peng and Novak, 2014). É uma doença heterogênea com diferentes subtipos levando a diferentes manifestações clínicas (Peng and Novak, 2014). A severidade dessas manifestações obrigam a diferentes níveis de tratamento (D'auria *et al.*, 2016). Os tratamentos mais comuns são direcionados para a reestruturação da barreira cutânea recorrendo a cremes, unguentos e corticosteroides para controlar a inflamação (Peng and Novak, 2014; D'auria *et al.*, 2016).

A resposta inflamatória da DA está associada à presença e multiplicação de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) na lesão e conseqüente redução da biodiversidade na microbiota da pele, levando ao agravamento da resposta inflamatória e da severidade da DA (Notay *et al.*, 2017). A redução da biodiversidade da microbiota e conseqüente agravamento do estado da DA aumentou o interesse em probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento e prevenção da patologia (Notay *et al.*, 2017; Wollina, 2017).

Tanto os probióticos como os prebióticos têm a capacidade de melhorar, manter e restaurar a microbiota da pele de formas diferentes (Al-Ghazzewi and Tester, 2014). Estes podem ser administrados por via oral ou aplicados topicamente (Al-Ghazzewi and Tester, 2014). A aplicação tópica de probióticos tem ação direta no local de aplicação melhorando as defesas naturais da pele e aumentam a seletividade ou o crescimento de bactérias benéficas (Al-Ghazzewi and Tester, 2014). A ingestão de probióticos e

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

prebióticos tem efeitos sobre a microbiota intestinal (Wollina, 2017). Estas alterações, por mecanismos ainda não totalmente compreendidos, levam a melhorias na severidade e prevenção da DA (Al-Ghazzewi and Tester, 2014; Wollina, 2017).

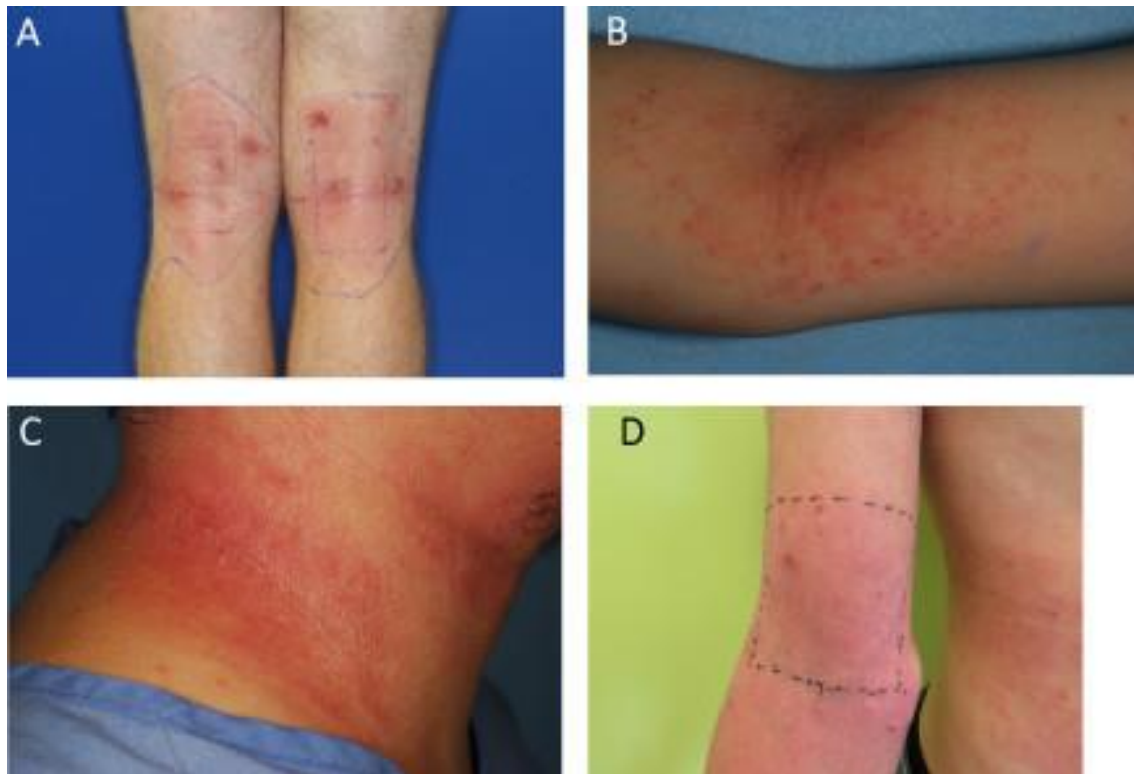
## II - Dermatite Atópica

A DA tem-se tornado num problema de saúde devido à sua crescente prevalência, impacto na qualidade de vida, custos associados e papel na progressão para outras doenças atópicas (Grice, 2014; Gómez-de la Fuente, 2015). Nesta patologia a qualidade de vida é frequentemente afetada, abrangendo adultos e crianças (Blome *et al.*, 2016). A qualidade de vida dos pais de bebés ou crianças com esta doença crónica também é afetada devido a problemas como dificuldade em dormir provocado por prurido e tratamentos (Blome *et al.*, 2016).

### 2.1 – Descrição

A DA é uma doença inflamatória da pele crónica e recidivante, que é comum ser associada a outras manifestações atópicas, como as alergias alimentares, rinite alérgica e asma (Kim, 2013; Blome *et al.*, 2016).

Morfologicamente a DA caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas, como eczema, escoriação, liquenificação, pápulas, exsudação e crostas (**Figura 1**), manifestações estas que variam consoante a idade (Udkoff *et al.*, 2017). Esta apresentação clássica pode variar em tipos de pele mais escuros, onde a liquenificação pode assemelhar-se a pápulas liquenoides de ponta achatada, e a acentuação folicular e a hiper ou hipopigmentação são comuns (Simpson *et al.*, 2016). O prurido é uma característica da DA que muitas vezes leva ao aparecimento de escoriações características, provocando um aumento da inflamação e um agravar geral da doença (Udkoff *et al.*, 2017).



**Figura 1:** Aspectos Clínicos da DA. (A) Fossa poplíteia; (B) Fossa antecubital; (C) Pescoço; (D) Fossa antecubital e tronco. A e D apresentam marcas de lápis feitas para avaliação clínica. (Retirado de Brüßow, H., 2016)

## 2.2 – Fisiopatologia

A DA é uma doença heterogênea e apresenta diferentes subtipos com manifestações clínicas variáveis (D'auria *et al.*, 2016). Essas manifestações variam com o grau de desequilíbrio da barreira cutânea (D'auria *et al.*, 2016).

São apresentadas duas teorias para explicar as causas da DA: extrínseca ou mediada por Imunoglobulina E (IgE) e intrínseca ou não mediada por IgE (Silverberg and Silverberg, 2015).

A hipótese extrínseca ou mediada por IgE propõe que existe uma barreira cutânea desregulada e enfraquecida (Silverberg and Silverberg, 2015). Este enfraquecimento na barreira cutânea e inadequada diferenciação de queratinócitos permite a penetração de

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

antígenos que provoca uma sensibilização imunológica ao antígeno e consequente ativação imunitária (Guttman-Yassky *et al.*, 2017).

A hipótese intrínseca ou não mediada por IgE propõe que a reação alérgica leva a um enfraquecimento da barreira cutânea, que promove a introdução e apresentação de alérgenos (Silverberg and Silverberg, 2015). A inflamação resultante provoca um aumento da permeabilidade da barreira cutânea e consequente penetração de alérgenos e microrganismos (Silverberg and Silverberg, 2015). A ativação de células Th2 e a cascata imunológica inerente caracterizam o fenótipo da DA (Guttman-Yassky *et al.*, 2017).

Estas teorias encontram-se correlacionadas na fisiopatologia da DA (Silverberg and Silverberg, 2015). A fisiopatologia da DA é complexa e multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos com fatores ambientais, que resultam na desregulação da função da barreira cutânea e sistema imunitário (**Figura 2**) (Guttman-Yassky *et al.*, 2017).



**Figura 2:** Fatores fisiopatológicos. (Segundo Guttman-Yassky *et al.*, 2017)

### **2.2.1 - Disfunção da Barreira Cutânea**

A desregulação da função da barreira cutânea é o principal fator fisiopatológico da DA (Peng and Novak, 2015). Numa pele atópica são encontradas várias supressões de proteínas e lípidos estruturais do estrato córneo que são essenciais para a função da barreira e retenção de água (Guttman-Yassky *et al.*, 2017).

Uma das principais proteínas estruturais dos corneócitos, a filagrina, encontra-se alterada numa pele atópica e em níveis deficitários (Kezic and Jakasa, 2016; Guttman-Yassky *et al.*, 2017). Esta é importante para a estrutura e manutenção mecânica do estrato córneo, bem como a manutenção da integridade das células da pele e a função de barreira através da agregação de filamentos de queratina, evitando a perda de água e bloqueando a entrada de substâncias estranhas (Kezic and Jakasa, 2016; Guttman-Yassky *et al.*, 2017). O déficit de filagrina reduz a disponibilidade dos seus metabolitos, como o fator de hidratação natural, que leva a alterações nos níveis de hidratação e do meio ácido da pele (Peng and Novak, 2015; Kezic and Jakasa, 2016). O aumento do pH da pele acelera a atividade das serina-proteases e calicreínas, responsáveis pela degradação dos corneodesmosomas e a aderência intercelular, destruindo o cimento intercorneocitário (Peng and Novak, 2015). Por outro lado, inibe a atividade de enzimas responsáveis pela síntese de ceramidas, reduzindo o seu teor e reduz a atividade de enzimas envolvidas na mediação da resposta inflamatória, da síntese de lípidos e na descamação da pele (Peng and Novak, 2015; Kezic and Jakasa, 2016). Todos estes mecanismos resultam no aumento da inflamação mediada por células Th2 e consequente perda de água transepidérmica, aumento da penetração de alérgenos e permitindo a colonização da pele por *S. aureus*, bactéria oportunista e patogénica, por deficiência de peptídeos antimicrobianos (AMP) endógenos (Peng and Novak, 2015; Guttman-Yassky *et al.*, 2017).

### **2.2.2 - Disfunção do Sistema Imunitário**

A alteração no gene que codifica a filagrina não é a única presente na DA (Peng and Novak, 2015). O estado de metilação do ácido desoxirribonucleico (ADN) ou variações do número de cópias de filagrina, a redução da expressão de filagrina por citocinas e alterações em genes que codificam citocinas envolvidas na síntese de IgE, também são alterações encontradas na DA (Homey *et al.*, 2006; Peng and Novak, 2015).

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

Ocorre o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a linfopoiética estromal tímica (TSLP), que está expressa em grandes quantidades nas lesões da DA e tem um papel importante na cascata inflamatória mediada por células Th2 (Guttman-Yassky *et al.*, 2017). Outras citocinas pró-inflamatórias com expressão elevada, como a interleucina (IL) -25 e IL-33, juntamente com a TSLP, desencadeiam a célula linfóide inata (ILC-2) e ativam as células Th2, as IL-5 e IL-13 (Guttman-Yassky *et al.*, 2017).

Na DA a apoptose dos queratinócitos mediada por interferão-gama (IFN- $\gamma$ ) encontra-se largamente ampliada (Peng and Novak, 2015). Alterações na expressão genética da filagrina, da loricina, da involucrina, da corneodesmosina ou das proteínas do envelope córneo, desorganizam a diferenciação dos queratinócitos nesta patologia (Peng and Novak, 2015).

### 2.2.3 - Fatores Ambientais

A DA é multifatorial e os fatores genéticos estão associados a fatores ambientais e ao estilo de vida no desencadear da doença (Nutten, 2015; Weidinger and Novak, 2016). O clima, ambiente urbano *versus* rural, dieta e exercício físico ou fumo de tabaco e poluição são alguns dos fatores ambientais que podem desencadear a doença (Nutten, 2015).

Os desencadeadores ambientais comuns incluem alimentos, por exemplo, leite, ovo, soja, peixe, amendoim e trigo, e uma dieta rica em açúcares e gorduras polinsaturadas (Nutten, 2015; Weidinger and Novak, 2016). Incluem alérgenos transportados pelo ar, por exemplo, fungos, poeira de ácaros, leveduras (Guttman-Yassky *et al.*, 2017). Viver em ambientes urbanos e regiões com baixa exposição a radiação ultravioleta (UV) e baixos níveis de humidade, muitas vezes característico de famílias pequenas e com grau de educação elevado, são também apresentados como fatores de risco (Weidinger and Novak, 2016).

Outros fatores são a redução da exposição a microrganismos ambientais, que são próprios de creches, quintas e animais domésticos como o cão (Flohr and Yeo, 2011; Nutten, 2015). O uso de antibióticos durante a gravidez e na infância está associado ao risco de desenvolver DA, por causarem modificações na microbiota (Nutten, 2015).

### 2.3 – Sinais e Sintomas

As manifestações da DA surgem em geral na infância, caracteristicamente nos primeiros 3 meses de idade, mas podem aparecer em qualquer idade (Weidinger and Novak, 2016).

Os primeiros sinais clínicos são a secura e a rugosidade cutânea (Weidinger and Novak, 2016). O prurido é o sinal mais comum e generalizado da DA (Tollefson and Bruckner, 2014). Os sintomas mais marcantes da DA são a xerose cutânea, as lesões eczematosas, eritematosas, exsudativas e crostosas com morfologia e distribuição característica (Davis *et al.*, 2017).

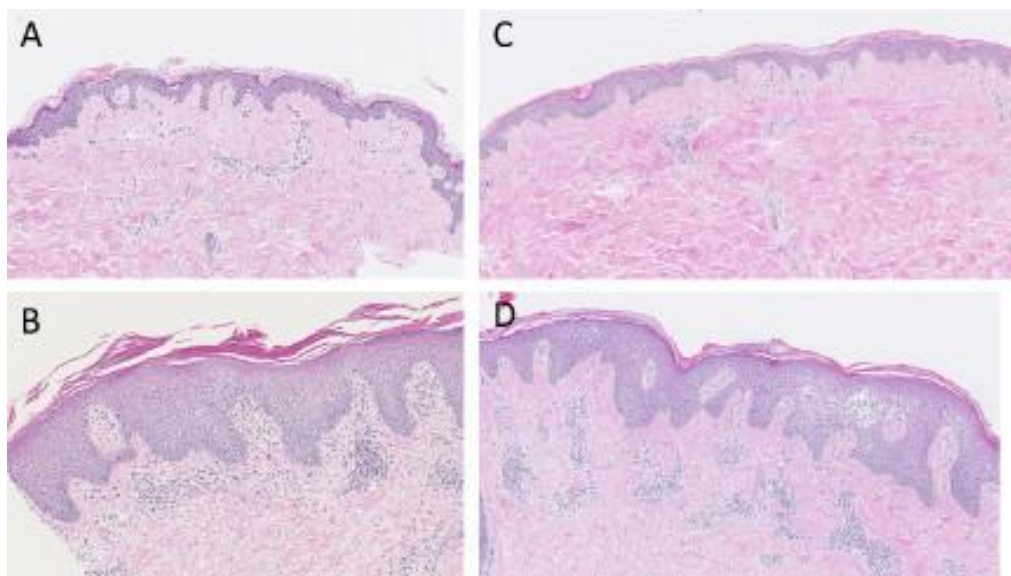
A distribuição das lesões vai modificando com a idade (**Figura 3**) (Tollefson and Bruckner, 2014; Davis *et al.*, 2017). Nos lactentes as zonas mais afetadas são o rosto, o couro cabeludo, o tronco e as extremidades (Tollefson and Bruckner, 2014; Davis *et al.*, 2017). Nas crianças as áreas de flexão, como a região da fossa antecubital e poplíteia, são as zonas mais afetadas (Tollefson and Bruckner, 2014; Davis *et al.*, 2017). Nos adolescentes e adultos as zonas características onde ocorrem manifestações atópicas são as zonas dorsais das mãos e pés, o rosto, o pescoço e zona superior das costas (Tollefson and Bruckner, 2014; Davis *et al.*, 2017).



**Figura 3:** Aspeto clínico típico e localização da DA em diferentes idades. (A) Aspeto em lactentes, manifestações de DA geralmente aguda; (B) Aspeto em crianças, manifestações polimórficas com diferentes tipos de lesões; (C) Aspeto em adolescentes e adultos, manifestações em adultos podem ser apenas eczema crônico da mão ou apresentar lesões semelhantes a prurigo. (Retirado de Weidinger and Novak, 2016)

## 2.4 – Diagnóstico

O diagnóstico da DA é baseado na história familiar e no exame físico, não existindo exames laboratoriais ou histológicos específicos (**Figura 4**) (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Weidinger and Novak, 2016).



**Figura 4:** Características histopatológicas da DA. (A) pele de um indivíduo controle; (B) Pele de uma lesão crônica de um paciente com DA; (C) Histologia de uma área de pele sem lesão de um paciente com DA; (D) Histologia de uma área de pele com lesão de um paciente com DA. (Retirado de Brüßow, H., 2016)

Os critérios de diagnóstico de Hanifin e Rajka (1980) são o conjunto de critérios mais reconhecidos e amplamente considerados como padrão para o diagnóstico da DA (Eichenfield *et al.*, 2014; Weidinger and Novak, 2016). Segundo estes existem critérios *major* ou principais e critérios *minor* ou secundários (Eichenfield *et al.*, 2014; Ring, 2016a). Para o diagnóstico são necessários três critérios *major* e três critérios *minor* (Eichenfield *et al.*, 2014; Ring, 2016a).

Os critérios *major* são: o prurido, dermatite afetando zonas flexoras em adultos ou zonas faciais e extensoras de lactentes, dermatite crônica ou recorrente, histórico pessoal ou familiar de alergia cutânea ou respiratória (Hanifin and Rajka, 1980). Os critérios *minor* são: alterações visíveis como palidez facial, eritema, manchas de hipopigmentação,

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

escurecimento infra-orbital, queilite, dobras infra-orbitais, conjuntivite recorrente, dobras anteriores do pescoço; desencadeadores como: fatores emocionais, fatores ambientais, alimentos e agentes irritantes da pele; agravantes como: suscetibilidade a infecções cutâneas, imunidade mediada por células, predisposição ao ceratocone e catarata subcapsular anterior e reatividade cutânea exacerbada; fatores vários como: idade precoce de início, pele seca, ictiose, palmas hiperlineares, queratose pilar, dermatite das mãos e pés, eczema dos mamilos, dermatografismo branco e acentuação perifolicular (Hanifin and Rajka, 1980).

Segundo Eichenfield *et al.* (2003), e reconhecido pela *American Academy of Dermatology*, os critérios são divididos em características essenciais, características importantes e características associadas (Eichenfield *et al.*, 2003, 2014):

- **Características essenciais:**
  - Prurido
  - Eczema (agudo, subagudo, crônico)
  - Morfologia característica e padrões específicos por idade
  - História crônica ou recidivante
  
- **Características importantes:**
  - Surgir em idade precoce
  - Atopia (histórico pessoal ou familiar/reatividade mediada por IgE)
  - Xerose
  
- **Características associadas:**
  - Respostas vasculares atípicas (palidez facial, dermatografismo branco, resposta retardada ao branqueamento)
  - Queratose pilar, pitiríase alba, palmas hiperlineares ou ictiose
  - Alterações oculares ou periorbitais
  - Lesões de acentuação perifolicular, liquenificação ou prurigo
  - Outros achados (alterações periorais ou lesões periauriculares)

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

As características essenciais têm de estar presentes para se realizar o possível diagnóstico, as características importantes dão suporte ao diagnóstico e as características associadas ajudam no diagnóstico mas não são específicas da DA (Eichenfield *et al.*, 2003).

É importante realizar um diagnóstico diferencial e excluir outras doenças inflamatórias da pele, como a dermatite de contacto, a dermatite seborreica, a psoríase, escabiose, linfoma cutâneo, ictiose e dermatose por fotossensibilidade ou imunodeficiência (Eichenfield *et al.*, 2014; Tollefson and Bruckner, 2014; Davis *et al.*, 2017).

### 2.5 – Severidade

A severidade da DA varia de pessoa para pessoa, e é evidente que em alguns pacientes as manifestações são leves, em outros as manifestações são muito severas e não são definidas com precisão (Ring, 2016a). Para se avaliar a severidade e diferenciar os diferentes casos de DA, através dos sinais e sintomas encontrados, quer sejam objetivos ou subjetivos, foi desenvolvido por uma equipa de trabalho da Sociedade Europeia para a Dermatologia Pediátrica uma escala de severidade para a DA (SCORAD) (Eichenfield *et al.*, 2014; Ring, 2016a).

O SCORAD incorpora avaliações e estimativas do médico quanto à extensão e gravidade/intensidade da doença e avaliações subjetivas do paciente quanto a prurido e perda de horas de sono (Eichenfield *et al.*, 2014). Na avaliação da extensão são usados valores de escala que vão de um até dezoito, e variam consoante a área de corpo afetada apresentando valores diferentes para crianças abaixo dos dois anos de idade (Oranje, 2011; Ring, 2016a). Na avaliação da intensidade são usados aspetos visuais como o eritema, edema/pápulas, exsudação/crostas, escoriação, liquenificação e secura da pele, com valores de escala de zero (ausência) a três (máximo) (Oranje, 2011; Ring, 2016a). Na avaliação subjetiva o paciente ou os seus parentes respondem, numa escala de zero a dez, quanto a perda de horas de sono e a irritabilidade, correspondendo o zero à ausência de sintoma e dez aos piores sintomas, em média, nas últimas três noites (**Figura 5**) (Oranje, 2011; Ring, 2016a). O resultado é expresso em atopia ligeira, se inferior a vinte e cinco, em atopia moderada, se compreendido entre vinte e cinco e cinquenta, e atopia severa, se superior a cinquenta (Ring, 2016a).

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

**SCORAD**  
Grupo de Trabalho Europeu sobre Dermatite Atópica

Nome  Sobrenome

Data de Nascimento       DD/MM/AA  
Data de Consulta

**INSTITUIÇÃO**

---

**MÉDICO**

Corticosteroides tópicos usados:  
Potência (Nome comercial)   
Quantidade/mês  (G)  
Número de crises/mês

PARA CRIANÇAS COM MENOS DE 2 ANOS – VALORES ENTRE PARENTESIS

**A: EXTENÇÃO:** Indicar a área envolvida

**B: INTENSIDADE**

CRITÉRIO	INTENSIDADE
Eritema	<input type="text"/>
Edema/pápulas	<input type="text"/>
Exsudação/crostas	<input type="text"/>
Escoriação	<input type="text"/>
Liquenificação	<input type="text"/>
Secura cutânea*	<input type="text"/>

**MÉTODOS DE CALCULO**

**INTENSIDADE**  
(área representativa média)

0 = Ausência  
1 = Suave  
2 = Moderado  
3 = Severo

\*Secura cutânea é avaliada nas áreas não envolvidas

**C: SINTOMAS SUBJETIVOS**  
**PRURIDO+PERDA DE SONO**

**SCORAD**  $A/5+7B/2+C$

Escala analógica visual (média para os últimos 3 dias ou noites)

PRURIDO (0 a 10)

PERDA DE SONO (0 a 10)

**TRATAMENTO**

**OBSERVAÇÕES**

VALOR TOTAL DE SCORAD: ECZEMA LIGEIRO <25 ; ECZEMA MODERADO >25 <50 ; ECZEMA SEVERO >50

**Figura 5:** Modelo representativo de folha de cálculo do SCORAD. (Adaptado de Oranje, 2011)

O seu uso para uma avaliação precisa é demorado e depende de fatores variáveis como a avaliação subjetiva do avaliador (Honda, Nomura and Kabashima, 2017). Biomarcadores objetivos que reflitam com precisão a gravidade da DA poderão ser o novo instrumento

para determinar com precisão a severidade da doença (Honda, Nomura and Kabashima, 2017).

## 2.6 – Marcha Atópica

O conceito de marcha atópica surgiu para descrever a progressão de desordens atópicas a partir da DA (Zheng *et al.*, 2011). É caracterizada como a progressão típica da doença atópica na infância, começando com DA em bebê e progredindo para outro distúrbio atópico em criança (Dharmage *et al.*, 2014).

A DA é a primeira manifestação clínica da perturbação alérgica, seguida por uma típica alergia alimentar, progredindo para rinite e asma, que se desenvolve em determinada idade (Spergel, 2010). Algumas manifestações podem vir a desaparecer com o avançar da idade, mas outras podem persistir, sendo que tipicamente, e na maior parte dos casos, a asma persiste até à adolescência e a rinite persiste até à idade adulta, com tendência para perdurar (Spergel, 2010).

A epiderme é a primeira defesa e um biossensor do ambiente externo, mas quando a barreira cutânea se encontra disfuncional e permite a perda de água e a entrada de partículas com peso molecular elevado, como agentes patogénicos, alérgenos e outros fatores ambientais, como toxinas, irritantes cutâneos, e poluentes, criam-se as condições primárias para desenvolver DA (Zheng *et al.*, 2011; Dharmage *et al.*, 2014). Esta disfunção da barreira cutânea predispõe para a sensibilização alérgica, pois os alérgenos são aprisionados e processados por células de *Langerhans* que migram para os nódulos linfáticos e interagem com células T nativas, promovendo a imunidade mediada por células Th2, iniciando a sensibilização sistémica e aumentando o risco de desenvolver asma e rinite alérgica (Spergel, 2010; Zheng *et al.*, 2011). Alguns estudos demonstraram que a sensibilização da IgE para alérgenos ambientais em DA é um fator determinante para o desenvolvimento de asma (Dharmage *et al.*, 2014).

Estudos clínicos, genéticos e experimentais sugerem que a expressão prévia de DA é um pré-requisito para o desenvolvimento de rinite alérgica, asma e sensibilização específica (Zheng *et al.*, 2011). A progressão da DA para outras doenças atópicas é assim conhecida

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

como a marcha atópica, caracterizando-se como a tríade das doenças atópicas (Spergel, 2010).

A progressão para outras doenças atópicas é característica em casos mais severos de DA, sendo que as evidências apontam para que mais de 50% das crianças com DA severa possam vir a desenvolver asma e aproximadamente 75% possam vir a desenvolver rinite alérgica (Spergel, 2010). Estes factos enaltecem a necessidade de prevenção primária, sendo a reposição da correta função da barreira cutânea nos primeiros anos de vida considerado como essencial para travar o avanço de desordens atópicas (Dharmage *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, tem-se registado um aumento do número de crianças que desenvolve alergia numa progressão clínica, correspondendo aproximadamente a 10% da população em geral (Sanders *et al.*, 2013).

### III – Microbiota Cutânea

O corpo humano possui o seu único e próprio ecossistema (Muszer *et al.*, 2015). A pele humana é um ecossistema complexo composto por diferentes *habitats* que são densamente colonizados por diferentes e ativos microrganismos (Egert and Simmering, 2016; Prescott *et al.*, 2017). Todos os microrganismos, desde bactérias, fungos, *archaea* ou vírus, residentes na pele humana constituem a microbiota cutânea, que juntamente com a pele formam uma barreira eficiente entre o organismo e o meio ambiente externo (Baviera *et al.*, 2014).

No mesmo indivíduo é encontrada uma enorme diversidade no ecossistema microbiológico consoante o local do corpo, sendo este um ecossistema altamente variável que possui diversos nichos microbiológicos (Muszer *et al.*, 2015). A microbiota é única de cada indivíduo e sofre alterações ao longo da vida (Wollina, 2017).

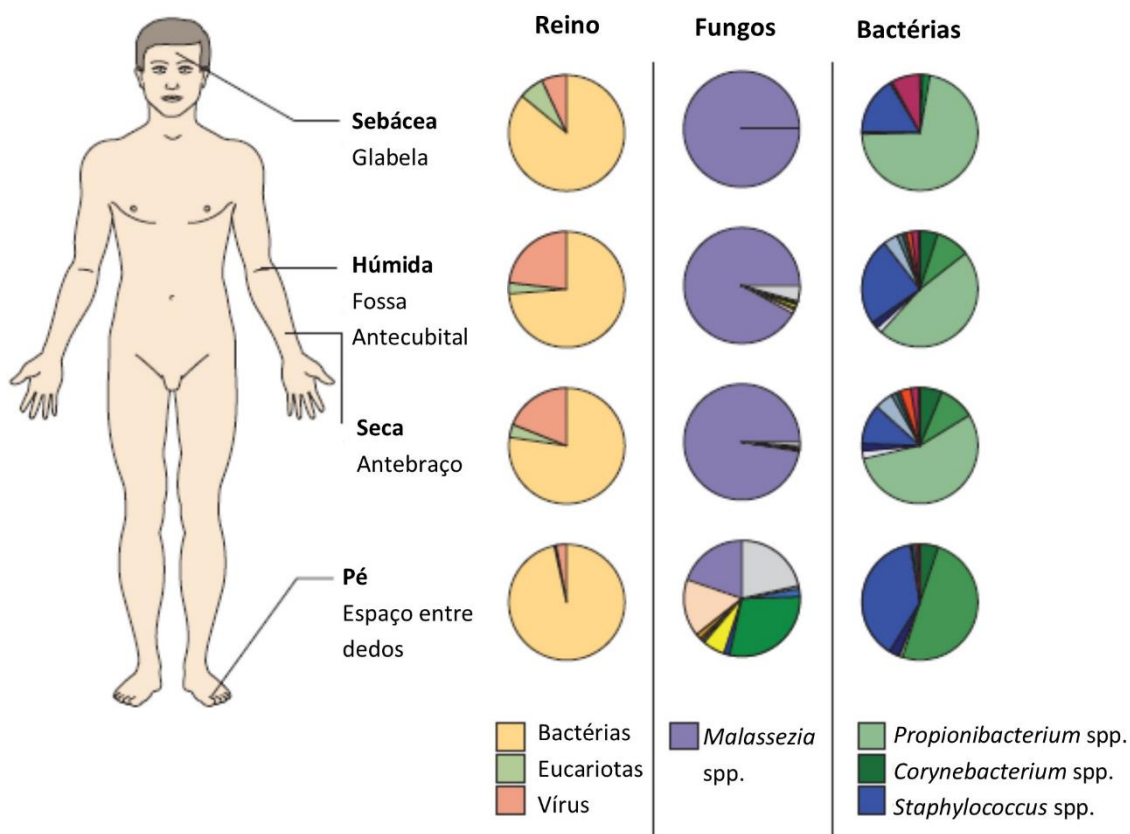
Fatores topológicos e endógenos da pele influenciam a microbiota residente que pode ser modulada por fatores externos, como roupas, higiene, tratamentos tópicos e produtos de cuidados com a pele (Wollina, 2017). Entre o sexo feminino e masculino são encontradas diferenças na microbiota, bem como entre crianças e adultos (Wollina, 2017).

Contudo é possível identificar zonas do corpo humano onde a composição da microbiota numa pele normal é prevista (Prescott *et al.*, 2017; Wollina, 2017). Vários estudos, nomeadamente Costello *et al.* (2009) apontam para três microambientes característicos consoante a área do corpo humano (Prescott *et al.*, 2017; Wollina, 2017):

- **Zonas sebáceas:** *Propionibacteria* spp., *Corynebacteria* spp., *Actinobacteriales* spp., *Staphylococci* spp.
- **Zonas húmidas:** *Corynebacteria* spp., *Staphylococci* spp.,  $\beta$ -*Proteobacteria*,  $\gamma$ -*Proteobacteria*
- **Zonas secas:**  $\beta$ -*Proteobacteria*, *Corynebacteria* spp., *Flavobacteriales*

Segundo Byrd, Belkaid e Segre (2018) para além das três zonas caracterizadas anteriormente, também nos pés é possível prever a população microbiana residente, sendo esta díspar (**Figura 6**) (Byrd, Belkaid and Segre, 2018).

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica



**Figura 6:** Diferentes zonas cutâneas e microrganismos característicos. (Adaptado de Byrd, Belkaid and Segre, 2018)

Entre as espécies de *Staphylococcus*, o *Staphylococcus epidermidis* é o tipo dominante em pele saudável, constituindo mais de 90% de toda microbiota aeróbica residente, com a capacidade de inibir o crescimento de *S. aureus* (Prescott *et al.*, 2017; Wollina, 2017).

A microbiota cutânea e suas diversas comunidades comensais atuam como uma unidade sensorial funcional capaz de produzir sinais sistêmicos previamente não reconhecidos através de queratinócitos, células apresentadoras de antígenos especializadas e as redes imunes cutâneas (Prescott *et al.*, 2017).

### 3.1 – Papel da Microbiota na Pele Normal

Para uma pele exercer a sua ação de barreira e proteção corretamente, ou seja, para ser considerada uma pele normal, esta está dependente da interação com a microbiota e do desenvolvimento do seu equilíbrio (Salava and Lauerma, 2014; Egert and Simmering, 2016).

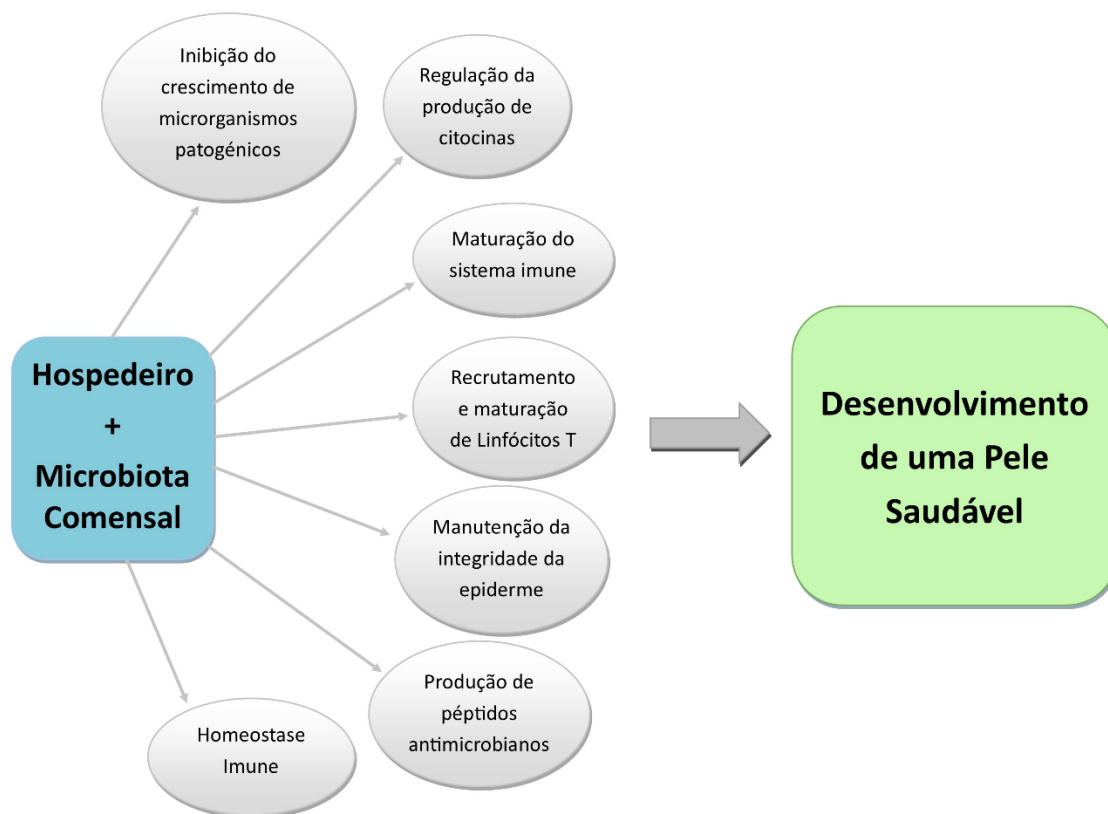
A pele do feto é estéril no útero, mas aquando do nascimento esta é colonizada, apresentando o recém-nascido uma microbiota bastante uniforme (Powers *et al.*, 2015; Weyrich *et al.*, 2015). Se o parto for um parto natural o recém-nascido herda a flora vaginal da mãe, maioritariamente composta por espécies de *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia* (Powers *et al.*, 2015; Weyrich *et al.*, 2015). Se o parto for por cesariana, o recém-nascido recebe uma flora bacteriana semelhante à flora cutânea da mãe, maioritariamente composta por espécies de *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, e *Propionibacterium* (Powers *et al.*, 2015; Weyrich *et al.*, 2015). A pele do recém-nascido é muito suscetível a alterações na sua microbiota cutânea (Weyrich *et al.*, 2015).

O contato com a microbiota ambiental e o desenvolvimento de diferentes e distintas zonas na pele vão permitir a formação de distintas comunidades microbianas, tornando-se cada vez mais diversificadas ao longo do tempo (Weyrich *et al.*, 2015; Williams and Gallo, 2015). A composição da microbiota vai ser influenciada pelo sistema imunológico inato e adaptativo da criança (Salava and Lauerma, 2014).

A interação entre a microbiota e o hospedeiro é estabelecida pela segregação de metabolitos pelos microrganismos e o sistema imune humano, que rastreia a microbiota obtendo informações sobre a colonização e o seu estado metabólico (Wollina, 2017). A maturação e função do sistema imune sistémico da criança é dependente da interação com microrganismos (Meropol and Edwards, 2015; Blaser and Dominguez-Bello, 2016).

As espécies microbianas encontradas em diferentes zonas da pele desempenham funções vastas e diversas (Powers *et al.*, 2015). A microbiota melhora a resposta imunitária inata da pele a micróbios indesejáveis através da produção de AMP, como as catelicidinas e  $\beta$ -defensinas (Powers *et al.*, 2015; Williams and Gallo, 2015). Atua inibindo a libertação de citocinas inflamatórias, aumenta o recrutamento de linfócitos T para a pele e influencia a

sua maturação (**Figura 7**) (Baviera *et al.*, 2014; Powers *et al.*, 2015; Williams and Gallo, 2015; Egert and Simmering, 2016).



**Figura 7:** Importância da interação entre hospedeiro e microbiota comensal no desenvolvimento de uma pele saudável. (Segundo Egert and Simmering, 2016)

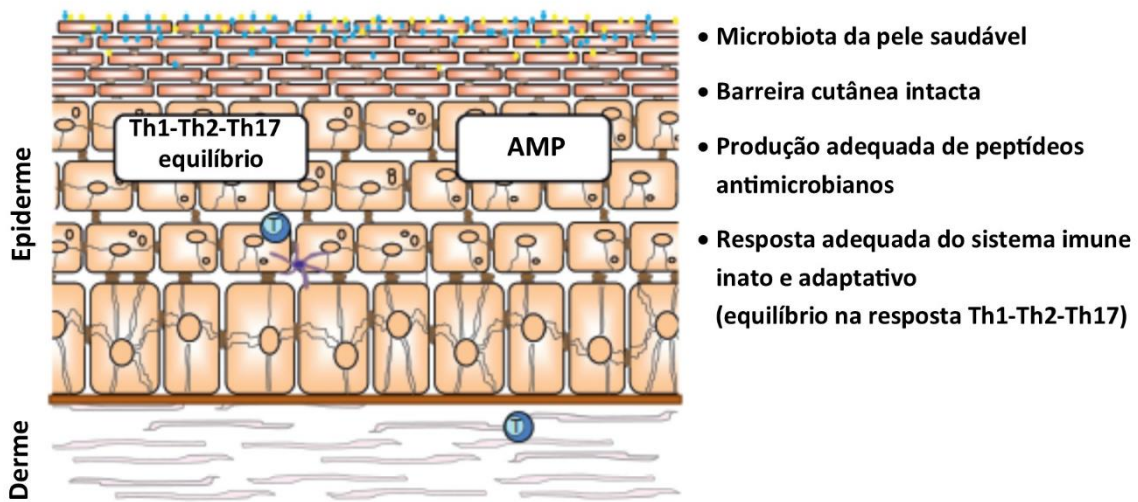
A interação entre a pele e bactérias comensais é a chave para o desenvolvimento da imunidade cutânea e na promoção de uma barreira cutânea mais forte (Salava and Lauerma, 2014; Williams and Gallo, 2015). A microbiota normal da pele tem múltiplas ações essenciais para manter a homeostase imune, e algumas bactérias comensais podem até ser consideradas como células imunes que funcionam em coordenação com as células imunes do hospedeiro (Williams and Gallo, 2015; Egert and Simmering, 2016).

### 3.2 – Disbiose Cutânea

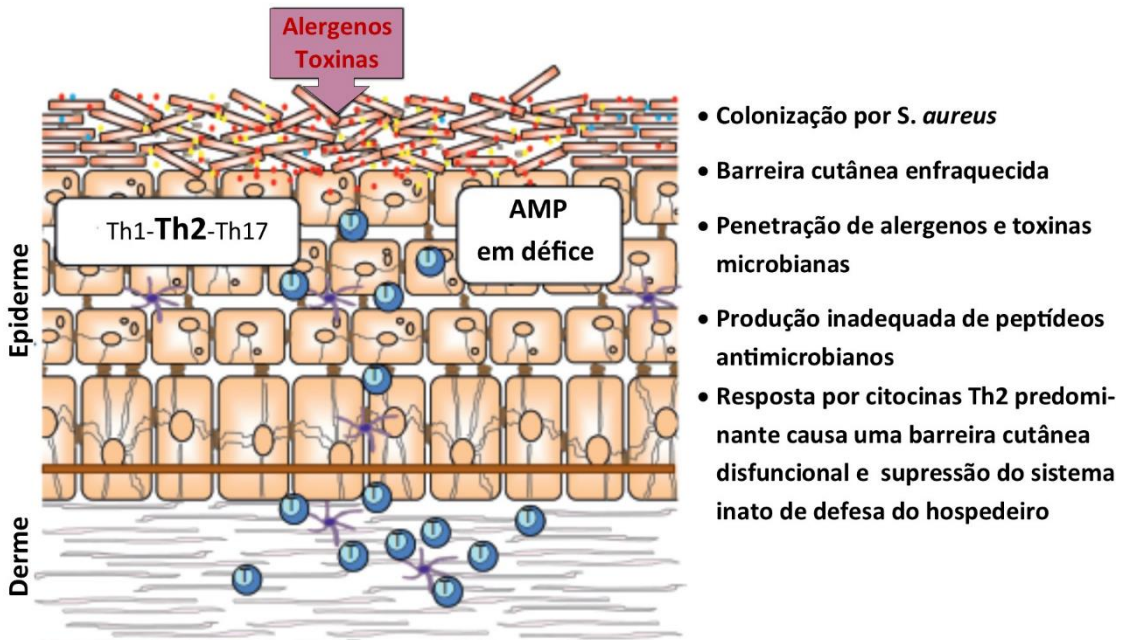
A pele com DA apresenta um meio ambiente para o crescimento microbiano diferente daquele que é encontrado na pele normal, o que influencia e leva à alteração da flora cutânea (Williams and Gallo, 2015). A diversidade microbiana é reduzida e espécies bacterianas não comensais são encontradas em maior número (Zeeuwen *et al.*, 2013).

Uma barreira cutânea disfuncional leva ao aumento do pH à superfície da pele o que favorece o crescimento de bactérias não comensais (Williams and Gallo, 2015). Estas bactérias, com particular destaque para o *S. aureus*, são responsáveis pela resposta inflamatória exacerbada característica da DA (Powers *et al.*, 2015). A barreira cutânea fica enfraquecida, ocorre a penetração na epiderme de alérgenos e toxinas microbianas, existe uma inadequada produção de AMP e a resposta imunológica mediada por citocinas Th2 predomina, que leva à supressão do sistema de defesa do hospedeiro (**Figura 8**) (Zeeuwen *et al.*, 2013).

### Homeostasia da pele normal



### Disbiose e infecção na dermatite atópica



**Figura 8:** Diferenças entre homeostasia e disbiose cutânea. (Adaptado de Zeeuwen et al., 2013)

O agravar da disbiose cutânea pode levar ao mau funcionamento do sistema imunológico, que pode originar uma resposta inadequada do hospedeiro a um patógeno ou levar a um estado inflamatório persistente (Salava and Lauerma, 2014).

### 3.3 – *Staphylococcus aureus* e a Dermatite Atópica

A DA está associada à colonização e infecção frequente pela bactéria patogénica *S. aureus*, que é encontrada em 90% das lesões cutâneas da DA, em comparação com menos de 5% de prevalência em indivíduos com pele normal (Kong *et al.*, 2012; Powers *et al.*, 2015; Brüßow, 2016; Egert and Simmering, 2016).

Na lesão provocada pela DA quanto maior for a abundância de *S. aureus*, e consequente perda da diversidade microbiana, pior será o grau de severidade apresentado (Weyrich *et al.*, 2015; Byrd, Belkaid and Segre, 2018). Este penetra na epiderme através de um mecanismo proteolítico associado à inexistência de AMP, que juntamente com a falha na barreira cutânea na epiderme permite que o *S. aureus* consiga chegar à derme (Nakatsuji *et al.*, 2016). Assim esta bactéria consegue estar em contacto direto com células imunes viáveis e estimular a produção de citocinas pró inflamatórias, que vão desregular a resposta imune e prejudicar ainda mais a função de barreira da pele (Nakatsuji *et al.*, 2016). A entrada do *S. aureus* na derme desencadeia as anormalidades imunológicas observadas na DA (Nakatsuji *et al.*, 2016).

O exacerbar da severidade da DA deve-se aos fatores de virulência que são secretados pelo *S. aureus* (Williams and Gallo, 2015).

#### **Fatores de virulência** (Williams and Gallo, 2015):

- Superantigénicos (enterotoxinas A e B; Toxina do síndrome do choque tóxico)
- $\alpha$ -Toxina
- $\delta$ -Toxina
- Toxina exfoliativa A e B; serina protease V8
- Proteína A
- Modulinas solúveis em fenol

Como a colonização por *S. aureus* aumenta durante as crises de DA e este facto está relacionado com a severidade da mesma, o foco sobre os seus mecanismos de virulência na pele têm sido alvo de vários estudos (Williams and Gallo, 2015). Os fatores de virulência por si só podem diretamente desregular a função da barreira cutânea e

potencialmente ser a razão para severidade das manifestações atópicas (Williams and Gallo, 2015).

### 3.4 – Microbiota Intestinal e a Dermatite Atópica

A microbiota intestinal humana é composta por aproximadamente  $10^{14}$  microrganismos, correspondendo a 10 vezes mais o número total de células humanas, que na sua maioria são de origem bacteriana ou viral (**Figura 9**) (J. Penders *et al.*, 2007; Vael and Desager, 2009; Carding *et al.*, 2015). Estes microrganismos são considerados não patogênicos e juntamente com as defesas do hospedeiro protegem contra a invasão e colonização de microrganismos patogênicos, para além de contribuírem para a maturação do sistema imunitário (Vael and Desager, 2009; Carding *et al.*, 2015). Têm também funções metabólicas essenciais, atuando como fonte de nutrientes essenciais e vitaminas, bem como na obtenção de energia de aminoácidos e ácidos gordos de cadeia curta (Bisgaard *et al.*, 2011; Carding *et al.*, 2015; Mischke and Plösch, 2016). Controlam o crescimento e diferenciação das células epiteliais do intestino e produzem hormonas intestinais (Bisgaard *et al.*, 2011).

#### Anaeróbios Facultativos

Lactobacilli	G+
Enterococci	G+
Streptococci	G+
Staphylococci	G+
Enterobacteria	G-

#### Anaeróbios Estritos

Bifidobacteria	G+
Clostridia	G+
Eubacteria	G+
Bacteroides	G-
Fusobacteria	G-

\*G+, gram-positivo; G-, gram-negativo

**Figura 9:** Bactérias mais importantes do trato intestinal humano. (Adaptado de Penders *et al.*, 2007)

O intestino do feto está inundado de líquido amniótico que se assumia ser estéril, mas estudos recentes têm sugerido que a colonização do intestino do feto ocorre ainda antes

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

do nascimento através da transmissão bacteriana pela barreira placentária (Penders *et al.*, 2014). Depois do nascimento o intestino é colonizado por variados microrganismos e continua em constante evolução durante a infância, sendo que o modo de parto, cesariana ou parto normal, determina uma diferente evolução nos microrganismos (Vael and Desager, 2009; Sanders *et al.*, 2013; Penders *et al.*, 2014). A colonização intestinal envolve uma sucessão de populações bacterianas que aumentam e diminuem à medida que a dieta muda e o hospedeiro se desenvolve (Penders *et al.*, 2014).

O período neonatal é particularmente crítico em termos de defesa da mucosa e imunização primária e uma distorção em qualquer uma das funções da microbiota poderia contribuir potencialmente para uma ampla gama de doenças (Vael and Desager, 2009; Bisgaard *et al.*, 2011). As interações entre o hospedeiro e a sua microbiota são cruciais para a preservação da homeostasia tecidual (Thaiss *et al.*, 2016). Na infância qualquer distorção das funções da microbiota é causada pela redução da diversidade bacteriana no intestino e resultam da exposição a vários fatores ambientais, incluindo dietas que não o leite materno, toxinas, fármacos, como uso de antibióticos em recém-nascidos, e agentes patogênicos (Bisgaard *et al.*, 2011; Sanders *et al.*, 2013; Carding *et al.*, 2015).

O desenvolvimento microbiano anormal durante a maturação do sistema imune inato resulta na incapacidade de induzir tolerância imunológica, o que leva a distúrbios autoimunes e autoinflamatórios numa fase posterior do desenvolvimento (Harmsen and de Goffau, 2016; Thaiss *et al.*, 2016). A redução da diversidade bacteriana na infância está associada à sensibilização alérgica, que é detetada por teste cutâneo e pelo doseamento sérico da IgE específica (Bisgaard *et al.*, 2011).

Os distúrbios alérgicos são associados à microbiota intestinal anormal (Sanders *et al.*, 2013; Harmsen and de Goffau, 2016). Estudos examinaram espécies bacterianas específicas em amostras de fezes e demonstraram que a sua abundância está correlacionada com o desenvolvimento de atopia e asma (Johnson and Ownby, 2017). Johnson e Ownby (2017) referem estudos onde é comparada a presença de diferentes espécies bacterianas em amostras de fezes e a sua relação com manifestações atópicas (Johnson and Ownby, 2017).

Sepp *et al.* (1997) acompanharam recém-nascidos prospectivamente durante os primeiros 2 anos de vida na Estónia e Suécia e os resultados indicaram que a população estónia

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

apresentava menor prevalência alérgica e as amostras de fezes continham mais *Lactobacilos* e *Eubacteria* em comparação com a outra (Sepp *et al.*, 1997; Johnson and Ownby, 2017). A população com maior prevalência alérgica era mais propensa a ser colonizada por *Clostridium difficile* (Sepp *et al.*, 1997; Johnson and Ownby, 2017).

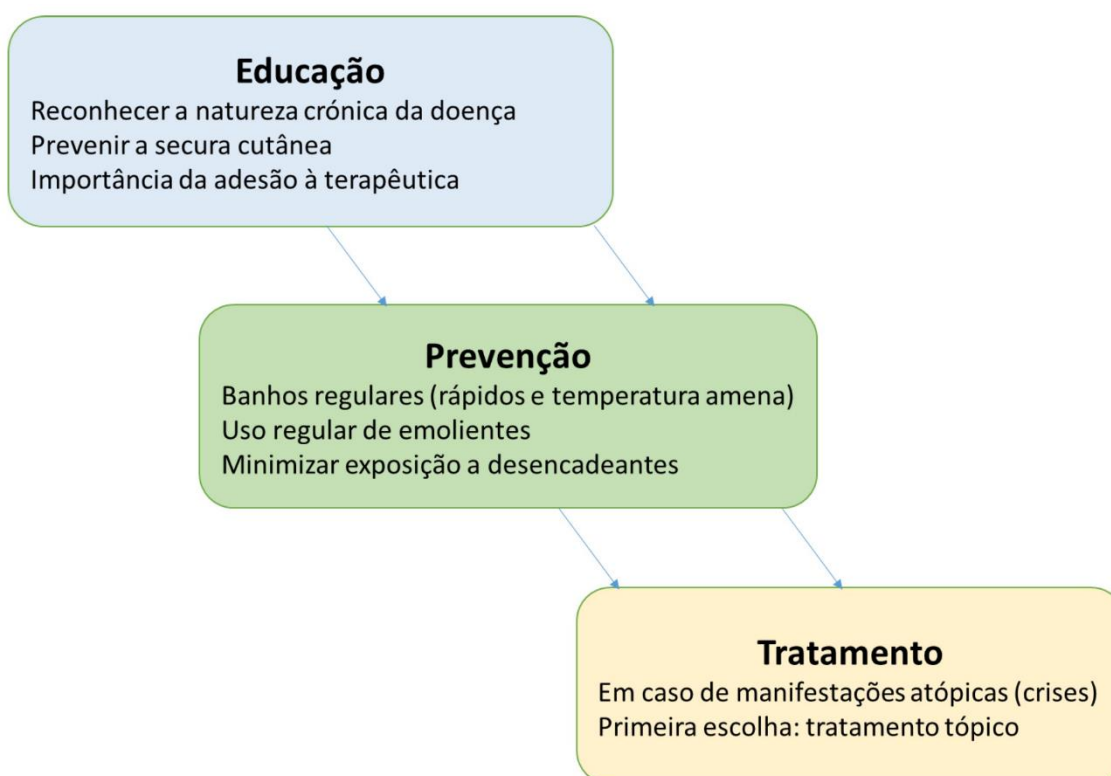
Björkstén *et al.* (2001) utilizando as mesmas populações e seguindo um estudo desde o primeiro ano de vida até aos três anos de idade demonstraram que aqueles que desenvolveram alergia apresentavam constantemente baixos níveis de *Bifidobacteria* nas amostras de fezes (Björkstén *et al.*, 2001; Johnson and Ownby, 2017).

John Penders *et al.* (2007) analisaram amostras de fezes de 957 bebés com 1 mês de idade e participantes do *KOALA Birth Cohort Study* demonstraram que a alta abundância de *Escherichia coli* estava associada com o risco elevado de desenvolver eczema, e o risco aumentava com o maior número de *Escherichia coli* (John Penders *et al.*, 2007; Johnson and Ownby, 2017). O *Clostridium difficile* foi associado ao maior risco de desenvolver sensibilização alérgica e a um maior risco de diagnóstico de DA (John Penders *et al.*, 2007; Johnson and Ownby, 2017).

Bisgaard *et al.* (2011) estudaram a microbiota intestinal em bebés no *Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood* e demonstraram que a diversidade bacteriana, em amostras de fezes aos 1 e 12 meses, foi inversamente associado com atopia, eosinófilos e rinite alérgica aos 6 anos de idade (Bisgaard *et al.*, 2011; Johnson and Ownby, 2017).

#### IV – Tratamento

A DA é caracterizada pelas suas lesões cutâneas e eczema e muitos daqueles que são afetados terão um decurso crónico da doença (Thomsen, 2014). Nesse sentido, o tratamento visa minimizar o número de exacerbações da doença, as chamadas de crises, e reduzir a duração e o grau da exacerbação, caso ocorra (**Figura 10**) (Thomsen, 2014).



**Figura 10:** Reconhecer a importância da educação, prevenção e tratamento. (Segundo Thomsen, 2014)

O primeiro passo na terapêutica é a prevenção (Thomsen, 2014). A melhor forma de prevenção é reduzir a xerose (secura cutânea), evitar irritantes específicos e não específicos, e desencadeadores alérgicos cutâneos (Thomsen, 2014; Tollefson and Bruckner, 2014). A xerose é recorrentemente encontrada na DA, e muitos pacientes afirmam que o controle da sua xerose prolonga o espaçamento entre crises (Berke, Singh

and Guralnick, 2012). Quando a xerose é reduzida, o prurido reduz e o risco de infecção na pele também (Thomsen, 2014).

Para o controlo da xerose cutânea o doente deve aplicar no final do banho um emoliente em todo o corpo, devendo a sua aplicação ser uma prática regular quer existam sintomas ou não (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Thomsen, 2014). Os banhos são importantes para remoção de possíveis irritantes da pele, mas deve-se evitar banhos longos e muito quentes, pois estes podem agravar a secura cutânea (Thomsen, 2014; Eichenfield *et al.*, 2017). Deve ser usado para lavagem um creme de banho que seja emoliente e em casos de secura mais intensa pode ser usado um óleo de banho (Berke, Singh and Guralnick, 2012).

Como tratamento adjuvante são usadas medidas antissépticas, como o uso de hipoclorito de sódio a 0,005% em pacientes com tendência para infeções, com DA moderada a severa (Tollefson and Bruckner, 2014; Gonzalez *et al.*, 2016; Eichenfield *et al.*, 2017). Os banhos com hipoclorito de sódio têm a capacidade de reduzir a severidade, controlar o prurido e reduzir a colonização das lesões por *S. aureus* (Wong, Ng and Baba, 2013; Gonzalez *et al.*, 2016). Por último o paciente deve minimizar a exposição a fatores desencadeantes comuns, como aeroalergenos ou alergenios ambientais, infeções (particularmente doenças virais), sabonetes e detergentes agressivos, fragrâncias, tecidos de roupas ásperos ou não respiráveis, suor, excesso de saliva e *stress* psicossocial (Tollefson and Bruckner, 2014; Eichenfield *et al.*, 2017).

Em situações em que as manifestações de DA estão ativas é necessário tratamento farmacológico (Eichenfield *et al.*, 2017). A terapêutica direcionada para a pele deve ser a primeira abordagem no tratamento da DA (Tollefson and Bruckner, 2014).

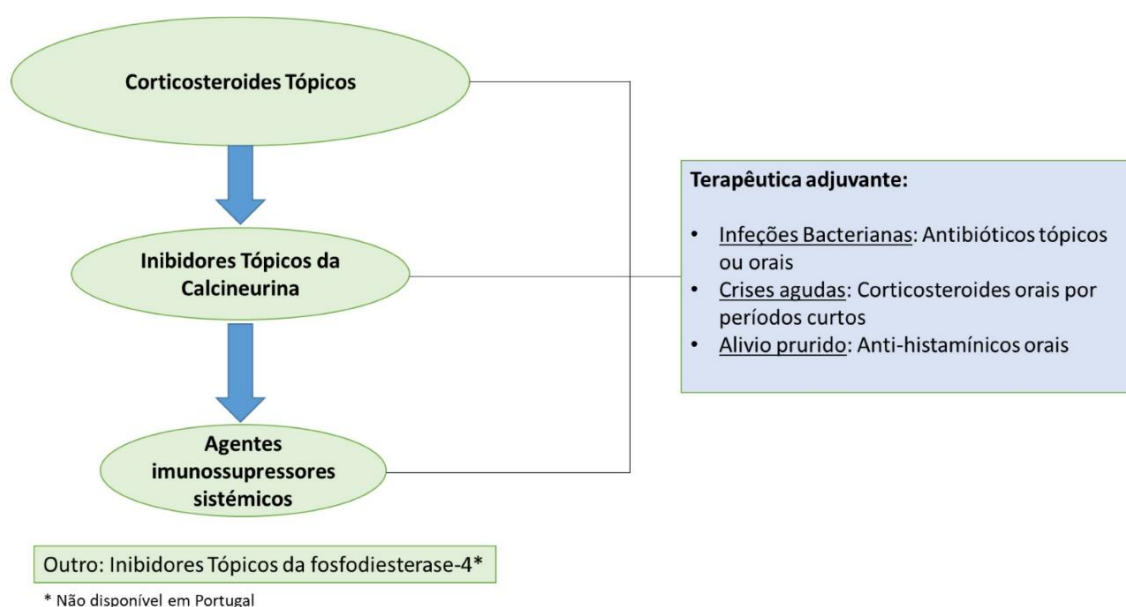
### **4.1 – Farmacológico**

Os tratamentos farmacológicos na DA podem ser tópicos ou sistémicos (Thomsen, 2014). De entre os tratamentos tópicos farmacológicos e considerados como de primeira linha, encontra-se os anti-inflamatórios, nomeadamente os corticosteroides tópicos (Berke, Singh and Guralnick, 2012). Outros tratamentos de segunda linha são os inibidores

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

tópicos da calcineurina, alcatrão de carvão tópico, inibidores da fosfodiesterase-4 tópicos e antibióticos tópicos (Eichenfield *et al.*, 2017; LeBovidge *et al.*, 2017).

Em casos mais severos de DA poderá ser necessário recorrer a terapia farmacológica sistémica (Weidinger and Novak, 2016). Entre os tratamentos sistémicos encontra-se o uso de agentes imunomoduladores/imunossuppressores sistémicos (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Weidinger and Novak, 2016). O uso de corticosteróides orais, por curtos períodos de tempo, e antibióticos para combater a infeção por *S. aureus* é também usado quando a terapia tópica não é suficiente (Thomsen, 2014). Para alívio do prurido é, em muitos casos, prescrito o uso de anti-histamínicos orais (**Figura 11**) (Eichenfield *et al.*, 2017).



**Figura 11:** Tratamento farmacológico por ordem de escolha e terapêutica adjuvante. (Segundo Eichenfield *et al.*, 2017)

#### 4.1.1- Tópicos

**Corticosteróides Tópicos** (Tollefson and Bruckner, 2014; Eichenfield *et al.*, 2017):

- **Classe I (Muito Alta Potência):**
  - Propionato de Clobetasol 0,05% (creme, pomada, emulsão) (Dermovate®; Etrivex®)
  
- **Classe II (Alta Potência):**
  - Dipropionato de Betametasona 0,05% (creme, pomada, solução cutânea) (Diprosone®; Soluderme®)
  - Furoato de Mometasona 0,1% (pomada) (Desdek®; Elocom®)
  
- **Classe III (Moderada Potência):**
  - Valerato de Betametasona 0,1% (creme, pomada, solução cutânea) (Betnovate®; Cilestoderme®)
  - Propionato de Fluticasona 0,005% (pomada) (Cutivate®)
  - Propionate de Fluticasona 0,05% (creme) (Cutivate®)
  
- **Classe IV (Moderada Potência):**
  - Furoato de Mometasona 0,1% (creme, solução cutânea) (Desdek®; Elocom®)
  - Acetonido de fluocinolona 0,025% (pomada) (Synalar®)
  
- **Classe V (Moderada Potência):**
  - Butirato de hidrocortisona 0,1% (creme, pomada, emulsão) (Locoid®)
  - Acetonido de fluocinolona 0,025% (creme) (Synalar®)
  
- **Classe VI (Baixa Potência):**
  - Dipropionato de alclometasona 0,05% (creme, pomada) (Miloderme®)
  - Desonida 0,1% (creme, solução cutânea) (Zotinar®)

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

- Classe VII (Muito Baixa Potência):
  - Hidrocortisona 1% (creme, pomada) (Pandermil®)
  - Valerato de dexametasona 0,1% (creme) (Dexaval®)

O Miloderme® tem a sua autorização revogada em Portugal desde 07 de outubro de 2011 (Infomed, 2018a).

Os corticosteróides tópicos são indicados quando o uso de emolientes isoladamente não consegue controlar os sintomas da DA, devendo ser aplicados uma a duas vezes por dia e para pessoas com sintomas recorrentes da patologia podem ser usados em manutenção uma a duas vezes por semana (Berke, Singh and Guralnick, 2012). Apresentam efeitos adversos como atrofia, estrias, telangiectasia, acne corticosteróide, risco potencial de supressão adrenal e retardamento do crescimento com o uso a longo prazo de corticosteróides de alta potência em crianças, sendo as principais vantagens a sua eficácia e o custo-efetividade (Berke, Singh and Guralnick, 2012).

**Inibidores da Calcineurina Tópicos** (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Tollefson and Bruckner, 2014):

- Tacrolímus 0,03% e 0,1% (pomada) (Protopic®)
- Pimecrolímus 1% (creme) (Elidel®)

Os inibidores da calcineurina tópicos são agentes imunossupressores que inibem a função das Células T e mastócitos (Berke, Singh and Guralnick, 2012; D'auria *et al.*, 2016). São indicados para uso em curtos períodos de tempo em pessoas com DA moderada a severa, especialmente quando existe a preocupação que o uso continuado de corticosteróides tópicos leve a atrofia e outras complicações (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Tollefson and Bruckner, 2014).

O pimecrolímus e o tacrolímus a 0,03% podem ser usados em crianças a partir dos 2 anos de idade, enquanto o tacrolímus 0,1% apenas está indicado para adultos (Berke, Singh and Guralnick, 2012). A sua aplicação é realizado duas vezes por dia e a principal vantagem é não causarem atrofia da pele, risco reduzido de causar estrias, telangiectasia e supressão das glândulas suprarrenais (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Tollefson and Bruckner, 2014). No entanto apresenta desvantagens superiores aos corticosteróides

tópicos, como um custo relativo mais alto e os possíveis efeitos adversos de queimadura e de picada (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Tollefson and Bruckner, 2014; Ring, 2016b). Além disso, a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu uma chamada “caixa negra” ou aviso aos inibidores da calcineurina, citando um potencial risco de cancro com a medicação, com base na observação de animais de laboratório expostos a altas doses de inibidores sistêmicos de calcineurina que desenvolveram malignidades mais frequentemente e em relatos de casos raros de pacientes adultos sob terapia com inibidores da calcineurina que desenvolveram linfomas e cancros de pele (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Tollefson and Bruckner, 2014; Ring, 2016b).

### **Antibióticos Tópicos**

Os antibióticos tópicos só devem ser usados em indicações específicas, como infecção secundária evidente, presença de estreptococos  $\beta$ -hemolíticos ou de superinfecções visuais da pele por *S. aureus* (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Ring, 2016b). O uso de antibióticos tópicos não apresenta efeito na melhoria dos sintomas da DA, nem na redução da severidade dos mesmos (Ring, 2016b). Para além disso podem causar dermatite de contacto e apresentam o risco de aumentar a prevalência de resistência a antibióticos (Ring, 2016b; Eichenfield *et al.*, 2017).

**Inibidores da fosfodiesterase-4 tópicos** (Jarnagin *et al.*, 2016; Eichenfield *et al.*, 2017):

- Crisaborole 2% (pomada) (Eucrisa®)

Este fármaco ainda não tem aprovação para o seu uso em Portugal, apenas tendo aprovação da FDA para o uso nos Estados Unidos da América, em crianças com idade superior a dois anos (Eichenfield *et al.*, 2017). O crisaborole não está associado à atrofia, telangiectasia ou hipopigmentação, sendo as suas desvantagens o seu custo e dor no local de aplicação (Jarnagin *et al.*, 2016; Eichenfield *et al.*, 2017).

### **4.1.2- Sistémicos**

#### **Corticosteróides Orais**

Pela sua ação anti-inflamatória os corticosteróides são usados em administração oral, em tratamentos de curta duração, sendo recomendados para crises agudas de DA severa e

disseminada, de preferência em combinação com corticosteroides tópicos (Simon and Bieber, 2014; Thomsen, 2014). Geralmente não são indicados devido ao seu perfil de efeitos colaterais adversos e à alta probabilidade de causarem dermatite de retorno, dificultando o seu uso (Simon and Bieber, 2014; Tollefson and Bruckner, 2014).

### **Anti-histamínicos**

Estes fármacos são recomendados em administração oral para alívio do prurido, apesar do seu efeito ser limitado e não apresentarem qualquer efeito sobre o eczema provocado pela DA (Berke, Singh and Guralnick, 2012; Thomsen, 2014). Os anti-histamínicos são seguros de usar, também por um longo período de tempo, e a maior vantagem parece ser o alívio dos sintomas de outras manifestações atópicas, como asma alérgica e rinite alérgica (Ring, 2016b).

### **Antibióticos Orais**

Os antibióticos orais apenas apresentam interesse clínico na DA quando a infecção, principalmente por *S. aureus*, atinge as camadas mais profundas da pele, podendo ser prescritos em associação com antibióticos tópicos (Thomsen, 2014; Ring, 2016b). O seu interesse surge particularmente quando a pele eczematosa apresenta lesões com crostas esbranquiçadas e amarelas, que são mais típicas para a DA na infância (Simon and Bieber, 2014).

### **Imunossupressores**

Os imunossupressores surgem devido ao risco de efeitos secundários provocados pelos corticosteróides orais (Thomsen, 2014). Neste caso para manifestações muito severas de DA são utilizados imunossupressores como, a ciclosporina, a azatioprina, o micofenolato de mofetil e o metotrexato, que devem ser administrados sobre controlo hospitalar e os seus efeitos devem ser monitorizados (Thomsen, 2014; Chong and Koh, 2017).

A ciclosporina é um potente inibidor sistémico da calcineurina que é utilizado como tratamento para DA grave em adultos (D'auria *et al.*, 2016). A sua eficácia tem sido demonstrada para o tratamento de DA severa e refratária em crianças e adultos (D'auria *et al.*, 2016; Chong and Koh, 2017). Devido a potenciais efeitos adversos, em particular a toxicidade renal e a hipertensão, o seu uso a longo prazo é limitado e a monitorização

dos parâmetros da função renal e tensão arterial são obrigatórios (Simon and Bieber, 2014; D'auria *et al.*, 2016). Os eventos adversos apareceram mais provavelmente em pacientes tratados com doses mais altas e devido ao aumento do risco de cancro de pele, a terapia com ciclosporina não deve ser combinada à fototerapia (Simon and Bieber, 2014).

Antimetabólicos, incluindo o micofenolato de mofetil, um inibidor da biossíntese de purinas, metotrexato e azatioparina, também têm sido utilizados para DA grave e recalcitrante, embora o potencial para toxicidades sistémicas restrinja o seu uso e exija monitorização rigorosa (D'auria *et al.*, 2016; Chong and Koh, 2017). O uso do micofenolato de mofetil leva a uma significativa redução da severidade da DA com uma melhoria sustentada, mas apresenta efeitos adversos significativos, como náusea, fadiga, sintomas semelhantes aos da gripe, alterações nas enzimas hepáticas e infeções, por *Herpes Zóster*, *Herpes Simplex* e estafilococos (Simon and Bieber, 2014). O metotrexato é um análogo do ácido fólico e apresenta eficácia na DA moderada a severa, contudo os seus efeitos adversos, como náuseas, toxicidade hepática e teratogenicidade podem aconselhar a descontinuidade transitória ou total da terapia com metotrexato (Simon and Bieber, 2014). A azatioprina tem sido usada eficazmente na melhora dos sintomas da pele, reduzindo o prurido, a perda do sono e diminuindo a colonização por estafilococos (Simon and Bieber, 2014). No entanto, a azatioprina pode causar efeitos colaterais graves, incluindo distúrbios gastrointestinais, disfunção hepática e leucopenia (Simon and Bieber, 2014).

### **4.2 – Fototerapia**

O eczema generalizado beneficia do tratamento com luz UV, sendo a banda estreita UVB aquela que é mais favorável (Thomsen, 2014; Ring, 2016b). O uso de fototerapia pode reduzir a necessidade do uso de corticosteróides e inibidores tópicos da calcineurina (Sidbury, Davis, *et al.*, 2014). A luz UVB é particularmente adequada para o tratamento de adultos com eczema recalcitrante (Thomsen, 2014). A luz de banda larga UVA e uma combinação de luz UVA e psoraleno, um medicamento fotossensibilizante, também podem ser usados para tratar o eczema recalcitrante grave (Thomsen, 2014).

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

A fototerapia pode ser usada em monoterapia, em combinação com emolientes ou corticosteróides tópicos (Sidbury, Davis, *et al.*, 2014). A DA de difícil tratamento geralmente desaparece com fototerapia de 1 a 2 meses, três a cinco vezes por semana, preferencialmente combinada com corticosteróides tópicos (Thomsen, 2014).

A associação da fototerapia com inibidores tópicos da calcineurina deve ser usada com precaução, pois a exposição a luz natural ou artificial durante a administração destes fármacos deve ser limitada (Sidbury, Davis, *et al.*, 2014). A fototerapia provoca o envelhecimento prematuro da pele e aumenta o risco de cancro da pele a longo prazo, deve portanto ser prescrita com cautela e seguir um controlo rigoroso do dermatologista (Thomsen, 2014).

## V – Novas Abordagens Terapêuticas

Novas abordagens terapêuticas têm sido estudadas para a prevenção e tratamento da DA (Osinka *et al.*, 2018). Numa linha mais direcionada à prevenção vem sendo estudado o uso de prebióticos, probióticos e suplementos na dieta (Vael and Desager, 2009; Nutten, 2015; D’auria *et al.*, 2016). Como tratamento de casos moderados a severos de pacientes com DA, que não respondem a tratamentos tópicos, tem estado em foco a implementação do uso de medicamentos biológicos (Osinka *et al.*, 2018).

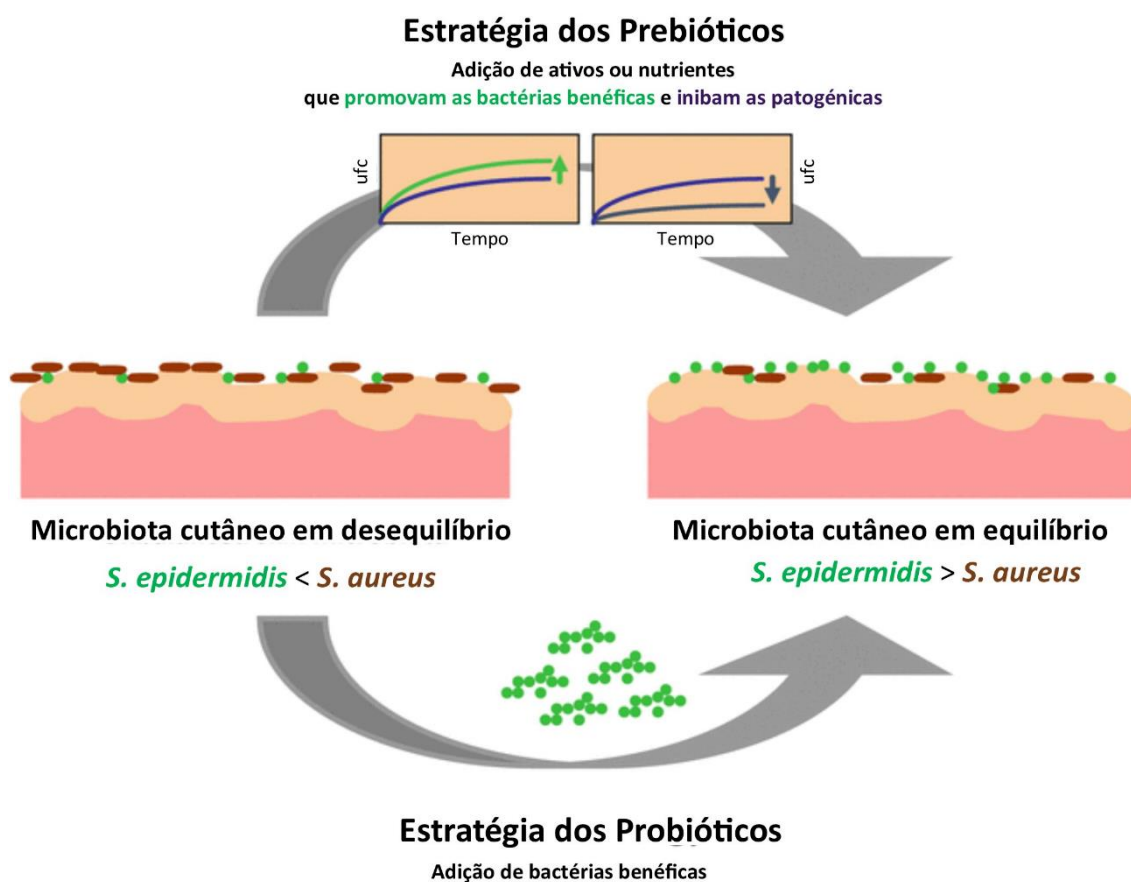
Os medicamentos biológicos têm sido amplamente utilizados na dermatologia, em particular para o tratamento da psoríase e doenças autoimunes (Simon and Bieber, 2014). Os estudos terapêuticos em andamento com foco da DA procuram dar resposta a três aspectos principais: reduzir a inflamação de forma não específica, intervir na resposta imune mediada por linfócito *T-helper* e bloquear o prurido (D’auria *et al.*, 2016). Vários medicamentos biológicos têm vindo a ser testados, apresentando mecanismos de ação diversos (Taïeb, Seneschal and Mossalayi, 2012).

As diversas abordagens insurgem sobre terapia contra IgE (Omalizumab); terapia diretamente dirigida contra IL-4/IL-13 (Dupilumab, Pitrakinra); contra IL-31 (Nemolizumab); contra IL-5 (Mepolizumab); contra a TSLP (Tezepelumab); contra IL-12/IL-23 (Ustekinumab); contra IL-22 (Fezakinumab); contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Adalimumab); contra IL-1 (Anakinra); contra ativação/recrutamento de Linfócitos-T (Efalizumab, Alefacept) (Taïeb, Seneschal and Mossalayi, 2012; Simon and Bieber, 2014; D’auria *et al.*, 2016; Osinka *et al.*, 2018).

Até ao ano de 2017, nenhum dos medicamentos biológicos disponíveis tinha sido aprovado para terapia da DA (Simon and Bieber, 2014; Osinka *et al.*, 2018). No entanto a, 28 de março de 2017, a FDA aprovou o uso do Dupilumab para tratamento da DA moderada a severa em adultos, particularmente quando não é possível controlar a DA com tratamento tópico ou quando estes não são aconselhados (Kraft and Worm, 2017; Osinka *et al.*, 2018). Isso foi possível devido aos resultados positivos na sua segurança em estudos de fase I e II, e em estudos de fase III comprovaram-se melhorias significativas em comparação com o placebo (E. L. Simpson *et al.*, 2016; Simpson, 2017). Em Portugal o tratamento para a DA com o Dupilumab não está aprovado, sendo o seu uso indicado como antiasmático de ação profilática (Xolair®) (Infomed, 2018b).

### 5.1 – Probióticos, Prebióticos e Simbióticos

Os probióticos, prebióticos e simbióticos têm ganho maior relevância e interesse em patologias como a DA e estudos clínicos têm demonstrado o seu benefício, pelo que o interesse no seu uso tem aumentado nos últimos anos (Baquerizo Nole, Yim and Keri, 2014; Notay *et al.*, 2017). Os probióticos e prebióticos desempenham um papel importante na resposta inflamatória e na função de barreira, além das propriedades antimicrobianas (**Figura 12**) (Baquerizo Nole, Yim and Keri, 2014).



**Figura 12:** Modelo representativo da ação dos pré e probióticos sobre a microbiota cutânea. (Adaptado de Egert, M. and Simmering, R., 2016)

Os probióticos são microrganismos vivos que modificam a composição geral da microbiota e potencialmente modulam a resposta imune do hospedeiro (Lew and Liong, 2013; Sidbury, Tom, *et al.*, 2014). Para estes apresentarem efeitos benéficos na pele podem ser utilizados de duas formas diferentes: por ingestão dos microrganismos vivos

ou por aplicação tópica (Al-Ghazzewi and Tester, 2014). Os probióticos mais comuns pertencem aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, embora outras espécies de outros gêneros bacterianos como *Bacillus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, além da levedura *Saccharomyces*, também tenham sido classificadas como probióticas (Lew and Liong, 2013; Al-Ghazzewi and Tester, 2014). Nos últimos anos intensificou o interesse no uso de probióticos, a nível intestinal ou cutâneo, para prevenção do desenvolvimento de doenças atópicas e, no caso específico da DA, prevenir o aparecimento dos seus sintomas e espaçar o intervalo entre crises (Notay *et al.*, 2017). Os mecanismos de ação podem ser variados, incluindo inibição da resposta imune mediada por células Th2 e estimulação da resposta imune mediada por células Th1, normalização das células T reguladoras, restituição da função de barreira cutânea e mucosa, aumento na diversidade da microflora intestinal, redução de produtos de fermentação e inibição da fixação de *S. aureus* (Baquerizo Nole, Yim and Keri, 2014).

Os prebióticos são um composto fermentado seletivamente que permite mudanças específicas, tanto na composição ou na atividade da microflora gastrointestinal que confere benefícios ao bem-estar e saúde do hospedeiro (Al-Ghazzewi and Tester, 2014). Os prebióticos são hidratos de carbono e os principais exemplos são: fruto-oligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeos, oligossacarídeos de glucomanano, inulina, isomalto-oligossacarídeos, lactosacarose, lactulose, neosugar, isomaltulose, rafinose, sorbitol, oligossacarídeos de soja, xilitol e xilo-oligossacarídeos (Al-Ghazzewi and Tester, 2014). Em formulações cutâneas, a estratégia dos prebióticos é reequilibrar a composição da microbiota da pele, inibindo o crescimento de bactérias patogénicas e estimulando seletivamente a atividade e o crescimento da microbiota benéfica da pele normal (Krutmann, 2012; Al-Ghazzewi and Tester, 2014).

Os simbióticos são a combinação de probióticos e prebióticos, que se complementam quando usados em conjunto, onde os substratos (prebióticos) podem aumentar a sobrevivência das estirpes probióticas e prolongar o período de retenção de probióticos específicos (Al-Ghazzewi and Tester, 2014; Silverberg, 2014).

**Exemplos de estudos com terapias visando a microbiota cutânea**

→ Blanchet-Réthoré *et al.* (2017) estudaram o efeito de uma loção cosmética contendo *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 tratado termicamente na colonização por *S. aureus* em pacientes com DA (Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017). Para o efeito, 31 pacientes, homens ou mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 75 anos com DA diagnosticada, foram tratados duas vezes por dia durante 3 semanas com uma loção contendo o probiótico e foram monitorizados os índices SCORAD, a carga de *S. aureus* e analisado a microbiota nas lesões antes e depois do tratamento (Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017). Os resultados mostram que a loção cosmética contendo *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 é bem tolerada e induz uma melhora clínica das lesões de AD em associação com um controlo da colonização por *S. aureus* (Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017).

→ Seité, Zelenkova e Martin (2017) estudaram se um emoliente suplementado com uma biomassa de bactérias não patogénicas, o *Vitreoscilla filiformis*, cultivadas em meio contendo água termal poderia ter um efeito benéfico para pacientes com DA (Seite, Zelenkova and Martin, 2017). Para o efeito foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, comparativo com 60 pacientes diagnosticados com DA moderada e idades compreendidas entre os 6 meses e os 73 anos, que aleatoriamente foram selecionados para aplicar um emoliente contendo o probiótico ou um emoliente tradicional, sendo instruídos a aplicar o produto duas vezes ao dia, uma vez pela manhã e outra à noite, realizando-se o controlo do SCORAD antes do tratamento e depois de 28 dias (Seite, Zelenkova and Martin, 2017). Concluíram que este prebiótico é uma nova abordagem terapêutica para modular ou equilibrar o sistema imunitário e permitir a normalização da microbiota cutânea que pode ser benéfico em várias doenças da pele, como a DA (Seite, Zelenkova and Martin, 2017).

→ Rosignoli *et al.* (2018) estudaram o efeito de um tratamento tópico contendo *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 tratados termicamente na redução da adesão de *S. aureus* e indução da expressão de AMP num modelo de epiderme humana reconstruída *in vitro* (Rosignoli *et al.*, 2018). Para o efeito os modelos de epiderme humana reconstruída foram colocados em placas de 24 poços e tratados topicamente com 50 µL de suspensão de *S. aureus* radiomarcada e 50 µL de suspensão de *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 tratados termicamente (0,1%, 0,3% ou 1% p/p numa solução salina estéril

tamponada com fosfato) ou 50 µL de solução salina estéril tamponada com fosfato (controle negativo), analisando-se a expressão de nove genes codificadores de AMP, incluindo aqueles que codificam β-defensinas e proteínas S100 (Rosignoli *et al.*, 2018). Concluíram que o probiótico apresenta benefícios na sua capacidade de reduzir a adesão de *S. aureus* e na capacidade de estimular a resposta imune inata (Rosignoli *et al.*, 2018).

→ Outros estudos *in vitro* têm revelado possíveis indicações benéficas na utilização de probióticos a nível tópico (Nwanodi, 2018). Nomeadamente o estudo de Mohammedsaeed *et al.* (2014) permitiu concluir que *Lactobacillus rhamnosus* GG inibem os efeitos tóxicos do *S. aureus* nos queratinócitos epidérmicos (Mohammedsaeed *et al.*, 2014; Nwanodi, 2018). O estudo de Prince, McBain e O'Neill (2012) permitiu concluir que o *Lactobacillus reuteri* protege os queratinócitos epidérmicos de morte celular induzida pelo *S. aureus* por exclusão competitiva (Prince, McBain and O'Neill, 2012; Nwanodi, 2018).

A atividade de um probiótico está limitada pela possibilidade de crescer e sobreviver na pele e em muitas situações a colonização cutânea é difícil de garantir devido à exposição ambiental do corpo, higiene, constante associação com roupas, idade, constituição genética e resposta imune (Al-Ghazzewi and Tester, 2014; Mohammedsaeed *et al.*, 2014). Existem portanto desafios consideráveis para assegurar qualquer funcionalidade desejável, mas ao contrário dos probióticos, qualquer potencial eficácia de um prebiótico é garantida numa formulação devido à relativa estabilidade dos hidratos de carbono (Al-Ghazzewi and Tester, 2014).

Como a utilização de um probiótico não é em muitos casos viável, é recorrente utilizar-se o lisado bacteriano (Mohammedsaeed *et al.*, 2014). Vários estudos recorrem a esta prática com resultados satisfatórios, demonstrado que o lisado bacteriano é uma alternativa à bactéria viva, podendo os efeitos "probióticos" ser exercidos por bactérias não replicantes aplicadas topicamente na pele e potencialmente oferecer uma opção mais segura para os tratamentos (Mohammedsaeed *et al.*, 2014; Nwanodi, 2018; Rosignoli *et al.*, 2018). O uso de lisados bacterianos aumentará o interesse na utilização de *Lactobacillus* em formulações para uso tópico (Mohammedsaeed *et al.*, 2014; Rosignoli *et al.*, 2018).

O potencial uso profilático de probióticos ou seus lisados em emolientes e cremes barreira pode ajudar no combate à colonização da pele por *S. aureus* e infecções subsequentes, sendo por este motivo são uma promessa terapêutica para o tratamento da DA (Prince, McBain and O'Neill, 2012; Rosignoli *et al.*, 2018).

Novos dermocosméticos, como emolientes, começam a incorporar prebióticos e/ou probióticos nas suas formulações, sendo um exemplo o Lipikar Baume AP+ da La Roche Posay® (Al-Ghazzewi and Tester, 2014; Seite, Zelenkova and Martin, 2017). Apesar destes avanços são necessários novos estudos para determinar o efeito completo que os prebióticos/probióticos têm sobre a pele, indicando que existem desafios consideráveis pela frente, mas também muitas oportunidades (Prince, McBain and O'Neill, 2012; Al-Ghazzewi and Tester, 2014).

### **Exemplos de estudos com terapias direcionadas à microbiota intestinal**

→ Wu, Li e Peng (2012) realizaram um estudo usando um simbiótico, *Lactobacillus salivarius*, que tem a capacidade de modular a resposta imune, associado a um FOS, no tratamento de crianças com DA moderada a grave (Chuang *et al.*, 2007; Wu, Li and Peng, 2012). Para o efeito foram aleatoriamente distribuídas 60 crianças entre 2 e 14 anos com DA moderada a grave, que receberam uma cápsula duas vezes por dia durante 8 semanas, contendo *Lactobacillus salivarius* mais FOS (tratamento) ou FOS somente (controle) (Wu, Li and Peng, 2012). Os índices SCORAD foram monitorizados nas semanas 0, 4, 8 e 10 (pós-tratamento) (Wu, Li and Peng, 2012). Concluíram que a combinação do simbiótico é superior ao prebiótico isolado para o tratamento da DA moderada a grave na infância, no entanto, um acompanhamento continuado será necessário para verificar os benefícios a longo prazo (Wu, Li and Peng, 2012).

→ Iemoli *et al.* (2012) estudaram a eficácia clínica da ingestão de uma combinação de dois probióticos (*Lactobacillus salivarius* LS01 e *Bifidobacterium breve* BR03) para o tratamento de pacientes adultos com DA (Iemoli *et al.*, 2012). Para o efeito 48 pacientes, de modo aleatório, foram tratados com a combinação de probióticos ou com placebo por um período 12 semanas e foram realizadas análises da barreira de permeabilidade do intestino, parâmetros imunológicos, mudanças na microbiota fecal e recuperação de

probióticos, realizadas no início, no final do tratamento e 2 meses depois (Iemoli *et al.*, 2012). Concluíram que esta mistura de probióticos foi bem tolerada e resultou na colonização da microbiota intestinal e efeitos clínicos benéficos na DA que estão associados a uma modulação imunológica benéfica (Iemoli *et al.*, 2012). Acrescentam que dados gerais sugerem que este tratamento pode ser uma terapia adjunta benéfica para o tratamento da DA em adultos (Iemoli *et al.*, 2012).

→ Drago *et al.* (2012) estudaram a alteração da flora fecal e o efeito clínico do probiótico *Lactobacillus salivarius* LS01 em adultos com DA (Drago *et al.*, 2012). Para o efeito 38 pacientes com idade entre 18 e 46 anos com DA moderada a severa foram recrutados e randomizados em um estudo duplo-cego controlado por placebo para receber tratamento ativo com o probiótico ou placebo, duas vezes por dia durante 16 semanas (Drago *et al.*, 2012). Concluíram que o tratamento com o probiótico *Lactobacillus salivarius* LS01 parece modificar positivamente o estado clínico, imunológico e a qualidade de vida em um grupo de adultos afetados por DA moderada a severa, levando a um reequilíbrio da microbiota intestinal alterada, acrescentando que a ingestão de probióticos representa uma opção encorajadora e saudável no tratamento e alívio da DA na população adulta (Drago *et al.*, 2012).

→ Rozé *et al.* (2012) estudaram a ação de uma fórmula infantil suplementada com  $\alpha$ -lactalbumina e probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* LCS742 e *Bifidobacterium longum* subespécie infantis M63) em associação com prebióticos (96% de galactooligosacarídeos e 4% de FOS) com o objetivo de avaliar a segurança, a tolerância e o efeito preventivo na DA experimentalmente (Rozé *et al.*, 2012). Para o efeito um total de 97 recém-nascidos não amamentados foram incluídos em um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado, no qual receberam uma fórmula experimental, constituída pelos simbióticos ou padrão, durante 6 meses, realizando-se a pesagem aos 6 meses de idade com análises à tolerância gastrointestinal e manifestação de DA (Rozé *et al.*, 2012). Concluíram que a fórmula enriquecida assegurou o mesmo padrão de crescimento que uma fórmula padrão com uma tolerância melhorada e um efeito protetor contra o desenvolvimento de DA (Rozé *et al.*, 2012).

→ Han *et al.* (2012) estudaram os efeitos da administração oral de *Lactobacillus plantarum* CJLP133 na melhoria da DA em crianças (Han *et al.*, 2012). Para o efeito foi

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

realizado um estudo duplo-cego, prospectivo, randomizado, controlado por placebo em crianças dos 12 meses aos 13 anos aos quais foram administrados duas vezes por dia, durante 12 semanas, uma dose de probióticos ou placebo, realizando-se o controlo do SCORAD e a avaliação da IgE total, citocinas e contagem de eosonófilos (Han *et al.*, 2012). Concluíram que a suplementação com probiótico *Lactobacillus plantarum* CJLP133 é benéfica no tratamento da DA em crianças, mas o seu efeito a longo prazo permanece incerto, pois o probiótico não persiste no intestino e o mecanismo exato pelo qual os probióticos beneficiam o sistema imunitário carece de estudos (Han *et al.*, 2012).

→ Wickens *et al.* (2013) estudaram e avaliaram as diferenças da suplementação com os probióticos *Lactobacillus rhamnosus* HN001 e *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* HN019 no eczema persistente até os 6 anos de idade, e investigaram os seus efeitos sobre prevenção da sensibilização atópica (Wickens *et al.*, 2013). Para o efeito foi realizado um ensaio randomizado e controlado a lactentes com risco elevado de desenvolver DA, com a suplementação diária com *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* HN019 ou placebo, desde as 35 semanas de gestação até o nascimento, continuando até 6 meses após o nascimento nas mães que amamentavam e do nascimento até 2 anos em todas as crianças (Wickens *et al.*, 2013). Concluíram que este estudo fornece evidências para a eficácia do probiótico *Lactobacillus rhamnosus* HN001 na prevenção do desenvolvimento de eczema e, possivelmente, também na prevenção a longo prazo da sensibilização atópica (Wickens *et al.*, 2013). Por outro lado estes concluem que o probiótico *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* HN019 não forneceu resultados significativos indicando que existem diferenças marcadas entre probióticos (Wickens *et al.*, 2013).

→ Niccoli *et al.* (2014) avaliaram a eficácia clínica da ingestão de *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) para o tratamento da DA em crianças (Niccoli *et al.*, 2014). Estes demonstraram promover um aumento sustentado na produção de citocinas Th1, levando simultaneamente a uma diminuição significativa na resposta de citocinas Th2 (Niccoli *et al.*, 2014). Para o efeito, um total de 43 pacientes com idade entre 0 e 11 anos com DA, tomaram duas doses por dia de um liofilizado de *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) durante 8 semanas e uma dose por dia nas 8 semanas seguintes (Niccoli *et al.*, 2014). Concluíram que o probiótico aparenta ser capaz de melhorar a qualidade de

vida de crianças afetadas pela DA e, conseqüentemente, poderá ter implicações clínicas e de pesquisa promissoras (Niccoli *et al.*, 2014).

→ Matsumoto *et al.* (2014) estudaram a utilização do probiótico *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* LKM512 em adultos com DA e o seu efeito sobre o prurido (Matsumoto *et al.*, 2014). No estudo, 44 pacientes que foram diagnosticados como tendo DA moderada ou grave, foram aleatoriamente designados para receber probiótico *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* LKM512 ou um placebo e foram observados na pré-administração, na semana 4 e na semana 8 para exames médicos e para a coleta de amostras fecais (Matsumoto *et al.*, 2014). Concluíram que o probiótico aparenta ser eficaz na redução do prurido e melhora da qualidade de vida em pacientes adultos com DA (Matsumoto *et al.*, 2014). Essa descoberta pode ser decorrente da produção do metabolito ácido quinurénico, podendo ser um candidato terapêutico potencialmente eficaz para a redução do prurido em pacientes com DA (Matsumoto *et al.*, 2014).

→ Rutten *et al.* (2015) estudaram o efeito de uma mistura de probióticos, constituídos por *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52 e *Lactococcus lactis* W58 (Ecologic®Panda), administrado a mulheres grávidas durante as últimas 6 semanas de gravidez e aos seus descendentes durante o primeiro ano de vida (Rutten *et al.*, 2015). Para o efeito foram coletadas amostras fecais de 99 crianças, durante um período de 6 anos, com os seguintes pontos: primeira semana, segunda semana, primeiro mês, três meses, primeiro ano, dezoito meses, dois anos e seis anos (Rutten *et al.*, 2015). Os investigadores não verificaram diferenças significativas na composição da microbiota intestinal durante o período de suplementação, nem diferenças duradouras (Rutten *et al.*, 2015).

→ Wang e Wang (2015) estudaram o efeito de uma mistura de probióticos, constituídos por *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus fermentum*, sobre a gravidade da doença, qualidade de vida e biomarcadores imunológicos de crianças com DA (Wang and Wang, 2015). Para o efeito foi realizado um estudo duplo-cego, prospectivo, randomizado, controlado por placebo em 220 crianças de 1 a 18 anos de idade com DA moderada a grave, que durante três meses receberam a mistura dos probióticos ou um placebo (Wang and Wang, 2015). Concluíram que a combinação de probióticos pode ser eficaz na redução da gravidade da DA e na melhoria da qualidade de vida das crianças

afetadas e que as combinações ideais dos probióticos podem permitir resultados significativamente melhores no tratamento da DA (Wang and Wang, 2015).

→ Koga *et al.* (2016) estudaram o efeito do prebiótico questose nas populações de *Faecalibacterium prausnitzii* e a melhoria dos sintomas nas crianças com DA (Koga *et al.*, 2016). Para o efeito, amostras fecais foram obtidas de 65 crianças com DA que participaram num ensaio clínico randomizado e controlado para investigar o efeito terapêutico da questose (Koga *et al.*, 2016). A importância desta bactéria deve-se aos seus efeitos anti-inflamatórios pela secreção de butirato, um ácido gordo predominante de cadeia curta, que também é usado como fonte de energia pelo epitélio intestinal (Miquel *et al.*, 2013; Song *et al.*, 2016). *Faecalibacterium prausnitzii* é uma das bactérias mais abundantes na flora intestinal nos adultos e está reportada a sua ausência em pacientes com DA (Candela *et al.*, 2012; Miquel *et al.*, 2013). Concluíram que a questose estimula eficientemente o crescimento desta bactéria no intestino, o que pode levar a uma melhoria dos sintomas da DA em crianças (Koga *et al.*, 2016).

→ Navarro-López *et al.* (2018) estudaram os efeitos e segurança da administração de uma mistura de probióticos orais no tratamento dos sintomas da DA, e avaliaram a sua influência no uso de corticosteroides tópicos numa população jovem (Navarro-López *et al.*, 2018). Para o efeito foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em crianças diagnosticadas com DA, com idades entre os 4 e 17 anos aos quais foram administrados uma vez por dia, durante 12 semanas, uma dose de probióticos, *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 e *Lactobacillus casei* CECT 9104, ou um placebo, realizando-se o controlo das alterações no índice SCORAD e a proporção de dias do uso tópico de corticosteroides desde o início e as 12 semanas de acompanhamento (Navarro-López *et al.*, 2018). Os resultados do estudo indicam um forte efeito positivo na redução do índice SCORAD e uso de corticosteroides tópicos no grupo tratado com a mistura de probióticos em pacientes com DA moderada e sugerem que ela poderia ser usada mais extensivamente na prática clínica (Navarro-López *et al.*, 2018).

Vários resultados positivos apontam que os probióticos ou prebióticos são promissores no tratamento da DA, demonstrando melhorias significativas na gravidade e extensão da DA, assim como melhorias na qualidade de vida (Silverberg, 2014). Os probióticos que

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

contêm o género *Lactobacillus* têm surgido em vários estudos como os mais promissores e com melhores resultados quando utilizados em toma oral, isoladamente ou associados a prebióticos ou outros probióticos, são exemplo: o *Lactobacillus plantarum* CJLP133 (Han *et al.*, 2012), *Lactobacillus salivarius* LS01 (Drago *et al.*, 2012; Iemoli *et al.*, 2012; Niccoli *et al.*, 2014), *Lactobacillus rhamnosus* LCS742 (Rozé *et al.*, 2012), *Lactobacillus casei* CECT 9104 (Navarro-López *et al.*, 2018) (Silverberg, 2014).

O uso de probióticos em mulheres grávidas e recém-nascidos é considerado para prevenir e tratar a DA, promovendo a diferenciação de células T nativas para células Th1 maduras, no entanto Avershina *et al.* (2017) defendem a hipótese de que o efeito dos probióticos na prevenção da DA pode ser dependente da microbiota intrínseca (Avershina *et al.*, 2017; Notay *et al.*, 2017). Em adultos, os mecanismos não são claros, embora pareçam existir vários modos possíveis de ação (Notay *et al.*, 2017).

Os prebióticos não têm recebido o mesmo relevo no interesse para o tratamento/prevenção da DA, pois como é reportado por Boženský *et al.* (2015), o uso isolado do prebiótico galacto-oligosacarídeo não obteve qualquer efeito benéfico nos sintomas da DA, indicando que isoladamente são pouco eficazes (Boženský *et al.*, 2015). No entanto, estes apresentam maior interesse quando utilizados em associação com um probiótico para aumentar a sobrevivência das estirpes probióticas e prolongar o período de retenção, ou seja, como um simbiótico (Chang *et al.*, 2016).

Até à data os probióticos comercializados e com apresentações disponíveis no mercado não apresentaram resultados satisfatórios quando utilizados para tratamento/prevenção da DA, como foi observado por Rutten *et al.* (2015) (Rutten *et al.*, 2015).

## VI – Possibilidades Futuras

Mudanças precoces na composição da microbiota intestinal/cutânea em pacientes com DA têm demonstrado resultados encorajadores (Zeeuwen *et al.*, 2013). O interesse no desenvolvimento de novas terapêuticas que são especificamente direcionadas para modular o sistema imunitário e/ou inibir patogênicos com restauro das estruturas populacionais naturais comensais tem estado em foco nos últimos anos (Zeeuwen *et al.*, 2013).

O uso tópico de probióticos sugere potencial positivo para a saúde da pele, nomeadamente no controlo das crises de atopia (Lew and Liong, 2013). Possíveis formulações tópicas vão exigir estudos clínicos mais abrangentes e bem delineados, para que se possa encontrar as dosagens corretas necessárias (Lew and Liong, 2013). Determinar parâmetros como efeitos colaterais, segurança, diretrizes e os mecanismos de ação exatos dos probióticos, direta ou indiretamente sobre a epiderme (Lew and Liong, 2013).

As formulações contendo probióticos ou lisados bacterianos são biologicamente eficazes, e novos estudos, como o de Blanchet-Réthoré *et al.* (2017) vêm demonstrar que o uso de bactérias tratadas termicamente é uma possibilidade para a integração de bactérias menos viáveis em formulações tópicas (Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017; Nwanodi, 2018). Para além disso pode encorajar ao desenvolvimento de produtos mais estáveis, aumentando o tempo de armazenamento, e permitir o desenvolvimento de doses praconizadas (Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017).

O uso de prebióticos/probióticos tem dado os primeiros passos em dermocosmética e no caso da DA o seu maior interesse está no controlo das infeções oportunistas por *S. aureus* (Al-Ghazzewi and Tester, 2014; Nwanodi, 2018). É esperado o desenvolvimento de emolientes e cremes barreira usados por pessoas com desregulação da barreira cutânea com o intuito de reduzir a colonização por microrganismos patogênicos e evitar infeções oportunistas (Nwanodi, 2018).

O tratamento da DA usando probióticos, prebióticos ou simbióticos com ação sobre a microbiota intestinal tem sido alvo de muitos estudos nos últimos anos, mas não reúne

consenso, como é reportado por Huang *et al.* (2017) numa revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados (Chang *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2017). Apesar dos resultados satisfatórios obtidos em variados estudos, a heterogeneidade dos mesmos obriga à necessidade de mais pesquisa que possa trazer novos dados sobre a efetividade dos prebióticos e/ou probióticos como rotina na prevenção da DA (Nutten, 2015). Existe potencial para o seu uso, mas são necessárias medições padronizadas para avaliar quais espécies de probióticos, dosagens, quais os períodos de tratamento e que terapia combinada será mais segura e eficaz (Silverberg, 2014; Huang *et al.*, 2017). O futuro trará estudos mais automatizados que permitirão uma compreensão detalhada da interação dos probióticos e prebióticos com a microbiota do hospedeiro, podendo assim ser selecionadas cuidadosamente as estirpes com resultados efetivos no controlo da DA e evitar que efeitos nefastos ocorram (Meijerink, Mercenier and Wells, 2013).

No âmbito de preservar a viabilidade dos probióticos e para que estes exerçam um benefício para a saúde após colonização e proliferação no intestino tem sido estudado o uso da encapsulação e, mais recentemente, o uso da tecnologia de revestimento duplo (Alvarez-Calatayud and Margolles, 2016). Estas técnicas estão a ser desenvolvidas num esforço para maximizar a sobrevivência das estirpes probióticas para que estas atinjam o intestino em número suficiente para conferir os efeitos benéficos à saúde do hospedeiro (Alvarez-Calatayud and Margolles, 2016).

Uma compreensão mais aprofundada e funcional do papel da microbiota cutânea na DA vai auxiliar na definição de biomarcadores microbiológicos para um diagnóstico precoce e fidedigno, bem como o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e novas perspetivas na gestão da pele saudável, doente e da sua microbiota (Dréno *et al.*, 2016; Egert, Simmering and Riedel, 2017). Esta abordagem vai permitir aumentar seletivamente a atividade e o crescimento da microbiota da pele saudável e benéfica utilizando alternativas terapêuticas, como prebiótico, probiótico e produtos que respeitem e estimulem a relação hospedeiro-microbiota (Egert, Simmering and Riedel, 2017). Compreender os mecanismos de ação dos probióticos e prebióticos em condições dermatológicas pode estimular o desenvolvimento de novas terapias (Baquerizo Nole, Yim and Keri, 2014).

## VII – Conclusão

A DA tem vindo a aumentar em número de casos, e novas terapias que permitam atuar sobre as crises e reduzir a utilização de corticosteroides encontram-se em foco. Nesta perspetiva surgiu o interesse nos pré e probióticos como uma nova abordagem terapêutica. O seu uso tem demonstrado benefícios tanto como moduladores da microbiota cutânea, como moduladores da microbiota intestinal. A sua utilização é vista como ação preventiva nas manifestações atópicas, para prolongar o tempo entre crises e para reduzir a severidades das mesmas.

Nos últimos anos, diferentes e variados estudos têm procurado identificar os pré e probióticos que apresentam benefícios no controlo da DA, bem como procurar compreender a ação benéfica da utilização de simbióticos ou de probióticos contendo mais do que uma estirpe bacteriana. No entanto as dosagens utilizadas e os períodos de tratamento são distintos para os vários estudos existentes o que lhes confere uma elevada heterogeneidade.

Esta nova abordagem quando utilizada na modulação direta da microbiota cutânea enfrenta alguns obstáculos como a viabilidade das estirpes probióticas em formulações cutâneas (ex. cremes emolientes), na dificuldade de desenvolvimento e sua fixação na epiderme. Por este facto estão a ser estudados o uso de lisados bacterianos com resultados satisfatórios. Os estudos direcionados para esta abordagem vêm demonstrando uma ação protetora sobre a colonização e efeitos nefastos do *S. aureus*, acelerando a recuperação e prevenindo novas manifestações. As gamas de dermocosméticos têm vindo a desenvolver maior interesse nesta abordagem e é espectável que novos produtos contendo pré e/ou probióticos surjam no mercado, como é o caso do já existente Lipikar Baume AP+ da La Roche Posay®.

Quando o ímpeto é atuar na microbiota intestinal a ação dos pré e/ou probióticos é direcionada para atuar sobre o sistema imune e modular a sua resposta, diminuindo a reação exacerbada a alergenos e toxinas, permitindo uma maturação equilibrada. A ação sobre a maturação do sistema imune tem desenvolvido um interesse crescente, com vários estudos a serem direcionados para as crianças, onde os resultados indicam que esta nova

## Novas Abordagens Terapêuticas na Dermatite Atópica

abordagem terapêutica permite reduzir a severidade das manifestações atópicas e melhorar a qualidade de vida das mesmas. Nesta linha o uso dos pré e probióticos como preventivos do desenvolvimento de uma sensibilização atópica e progressão de desordens atópicas em crianças com antecedentes familiares de atopia poderá ter maior impacto no futuro.

Apesar dos resultados positivos encontrados em vários estudos, a heterogeneidade obriga a cautela na interpretação e implementação na prática clínica. Mais estudos precisam ser conduzidos sobre os efeitos dos pré e/ou probióticos antes que qualquer recomendação possa ser feita. É necessário especificar as estirpes bacterianas de probióticos, quais os prebióticos que são mais eficazes, dosagens e quais os períodos de tratamento. Só medições padronizadas poderão identificar a terapia mais segura e eficaz e permitir que esta abordagem terapêutica se torne rotineira no tratamento e prevenção da DA.

## Bibliografia

- Al-Ghazzewi, F. H. and Tester, R. F. (2014) 'Impact of prebiotics and probiotics on skin health', *Beneficial Microbes*, 5(2), pp. 99–107. doi: 10.3920/BM2013.0040.
- Alvarez-Calatayud, G. and Margolles, A. (2016) 'Dual-coated lactic acid bacteria: an emerging innovative technology in the field of probiotics', *Future Microbiology*, 11(3), pp. 467–475. doi: 10.2217/fmb.15.150.
- Avershina, E. *et al.* (2017) 'Effect of probiotics in prevention of atopic dermatitis is dependent on the intrinsic microbiota at early infancy', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), p. 1399–1402.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.056.
- Baquerizo Nole, K. L., Yim, E. and Keri, J. E. (2014) 'Probiotics and prebiotics in dermatology', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), pp. 814–821. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.050.
- Baviera, G. *et al.* (2014) 'Microbiota in Healthy Skin and in Atopic Eczema', *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, 2014, pp. 1–6. doi: 10.1155/2014/436921.
- Berke, R., Singh, A. and Guralnick, M. (2012) 'Atopic dermatitis: an overview.', *American family physician*, 86(1), pp. 35–42. doi: d10377 [pii].
- Bisgaard, H. *et al.* (2011) 'Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), p. 646–652.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
- Björkstén, B. *et al.* (2001) 'Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(4), pp. 516–520. doi: 10.1067/mai.2001.118130.
- Blanchet-Réthoré, S. *et al.* (2017) 'Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis', *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 10, pp. 249–257. doi: 10.2147/CCID.S135529.
- Blaser, M. J. and Dominguez-Bello, M. G. (2016) 'The Human Microbiome before Birth', *Cell Host & Microbe*, 20(5), pp. 558–560. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.014.
- Blome, C. *et al.* (2016) 'Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit', *American Journal of Clinical Dermatology*, 17(2), pp. 163–169. doi: 10.1007/s40257-015-0171-3.
- Boženský, J. *et al.* (2015) 'Prebiotics Do Not Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Infants: A Randomised Controlled Trial', *PLoS ONE*. Edited by J. Ho, 10(11), p. e0142897. doi: 10.1371/journal.pone.0142897.
- Brüssow, H. (2016) 'Turning the inside out: the microbiology of atopic dermatitis', *Environmental Microbiology*, 18(7), pp. 2089–2102. doi: 10.1111/1462-2920.13050.
- Byrd, A. L., Belkaid, Y. and Segre, J. A. (2018) 'The human skin microbiome', *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), pp. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
- Candela, M. *et al.* (2012) 'Unbalance of intestinal microbiota in atopic children', *BMC*

*Microbiology*, 12(1), p. 95. doi: 10.1186/1471-2180-12-95.

Carding, S. *et al.* (2015) ‘Dysbiosis of the gut microbiota in disease.’, *Microbial ecology in health and disease*, 26, p. 26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191.

Chang, Y.-S. *et al.* (2016) ‘Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis’, *JAMA Pediatrics*, 170(3), p. 236. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943.

Chong, J. H. and Koh, M. J. A. (2017) ‘Non-topical management of recalcitrant paediatric atopic dermatitis’, *Archives of Disease in Childhood*, 102(7), pp. 681–686. doi: 10.1136/archdischild-2016-312106.

Chuang, L. *et al.* (2007) ‘Heat-Killed Cells of Lactobacilli Skew the Immune Response Toward T Helper 1 Polarization in Mouse Splenocytes and Dendritic Cell-Treated T Cells’, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(26), pp. 11080–11086. doi: 10.1021/jf071786o.

Costello, E. K. *et al.* (2009) ‘Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time’, *Science*, 326(5960), pp. 1694–1697. doi: 10.1126/science.1177486.

D’auria, E. *et al.* (2016) ‘Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target’, *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 34(2), pp. 98–108. doi: 10.12932/AP0732.34.2.2016.

Davis, D. M. *et al.* (2017) ‘Diagnosis, comorbidity, and psychosocial impact of atopic dermatitis’, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 36(3), pp. 95–99. doi: 10.12788/j.sder.2017.028.

Dharmage, S. C. *et al.* (2014) ‘Atopic dermatitis and the atopic march revisited’, *Allergy*, 69(1), pp. 17–27. doi: 10.1111/all.12268.

Drago, L. *et al.* (2012) ‘Changing of Fecal Flora and Clinical Effect of *L. salivarius* LS01 in Adults With Atopic Dermatitis’, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(SUPPL. 1), pp. S56–S63. doi: 10.1097/MCG.0b013e318265ef38.

Dréno, B. *et al.* (2016) ‘Microbiome in healthy skin, update for dermatologists’, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(12), pp. 2038–2047. doi: 10.1111/jdv.13965.

Egert, M. and Simmering, R. (2016) ‘The Microbiota of the Human Skin’, in Schwiertz, A. (ed.) *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*. Cham: Springer International Publishing, pp. 61–81. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_5.

Egert, M., Simmering, R. and Riedel, C. (2017) ‘The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease’, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(1), pp. 62–69. doi: 10.1002/cpt.698.

Eichenfield, L. F. *et al.* (2003) ‘Consensus conference on pediatric atopic dermatitis’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(6), pp. 1088–1095. doi: 10.1016/S0190-9622(03)02539-8.

Eichenfield, L. F. *et al.* (2014) ‘Guidelines of care for the management of atopic dermatitis’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), pp. 338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.

- Eichenfield, L. F. *et al.* (2017) ‘Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines’, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), pp. S49–S57. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
- Flohr, C. and Yeo, L. (2011) ‘Atopic Dermatitis and the Hygiene Hypothesis Revisited’, in *Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis*. Basel: KARGER, pp. 1–34. doi: 10.1159/000323290.
- Gómez-de la Fuente, E. (2015) ‘Can Atopic Dermatitis Be Prevented?’, *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 106(4), pp. 278–284. doi: 10.1016/j.adengl.2015.03.020.
- Gonzalez, M. E. *et al.* (2016) ‘Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(3), p. 481–493.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.066.
- Grice, E. (2014) ‘The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease’, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 33(2), pp. 98–103. doi: 10.12788/j.sder.0087.
- Guttman-Yassky, E. *et al.* (2017) ‘Atopic dermatitis: pathogenesis’, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 36(3), pp. 100–103. doi: 10.12788/j.sder.2017.036.
- Han, Y. *et al.* (2012) ‘A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis’, *Pediatric Allergy and Immunology*, 23(7), pp. 667–673. doi: 10.1111/pai.12010.
- Hanifin, J. and Rajka, G. (1980) ‘Diagnostic features of atopic dermatitis’, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 92, pp. 44–47. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01664.x.
- Harmsen, H. J. M. and de Goffau, M. C. (2016) ‘The Human Gut Microbiota’, in Schwartz, A. (ed.) *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*. Cham: Springer International Publishing, pp. 95–108. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_7.
- Homey, B. *et al.* (2006) ‘Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation’, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(1), pp. 178–189. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.047.
- Honda, T., Nomura, T. and Kabashima, K. (2017) ‘Advances in atopic dermatitis and urticarial in 2016’, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 140(2), pp. 369–376. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.005.
- Huang, R. *et al.* (2017) ‘Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials’, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(September), pp. 1–11. doi: 10.3389/fcimb.2017.00392.
- Iemoli, E. *et al.* (2012) ‘Probiotics Reduce Gut Microbial Translocation and Improve Adult Atopic Dermatitis’, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(SUPPL. 1), pp. S33–S40. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826a8468.
- Infomed. (2018a). *Alclometasona* [Em linha]. Disponível em:

[http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=5609&dci=&nome\\_comer=bWlsb2Rlcm11&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=5609&dci=&nome_comer=bWlsb2Rlcm11&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) [Consultado em: 05/09/2018].

Infomed. (2018b). *Omalizumab* [Em linha] Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=48769&dci=&nome\\_comer=eG9sYWly&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=48769&dci=&nome_comer=eG9sYWly&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) [Consultado: 13/09/2018].

Jarnagin, K. *et al.* (2016) ‘Crisaborole Topical Ointment, 2%: A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Treatment of Atopic Dermatitis.’, *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 15(4), pp. 390–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050693>.

Johnson, C. C. and Ownby, D. R. (2017) ‘The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases’, *Translational Research*, 179, pp. 60–70. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.010.

Kezic, S. and Jakasa, I. (2016) ‘Filaggrin and Skin Barrier Function’, in *Current problems in dermatology*. Switzerland, pp. 1–7. doi: 10.1159/000441539.

Kim, K. H. (2013) ‘Overview of atopic dermatitis’, *Asia Pacific Allergy*, 3(2), p. 79. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.2.79.

Koga, Y. *et al.* (2016) ‘Age-associated effect of kestose on *Faecalibacterium prausnitzii* and symptoms in the atopic dermatitis infants’, *Pediatric Research*, 80(6), pp. 844–851. doi: 10.1038/pr.2016.167.

Kong, H. H. *et al.* (2012) ‘Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis’, *Genome Research*, 22(5), pp. 850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.

Kraft, M. and Worm, M. (2017) ‘Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis’, *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(4), pp. 301–310. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292134.

Krutmann, J. (2012) ‘Pre- and Probiotics for Human Skin’, *Clinics in Plastic Surgery*, 39(1), pp. 59–64. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.009.

LeBovidge, J. *et al.* (2017) ‘Atopic dermatitis: therapeutic care delivery: therapeutic education, shared decision-making, and access to care’, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 36(3), pp. 131–136. doi: 10.12788/j.sder.2017.029.

Lew, L.-C. and Liong, M.-T. (2013) ‘Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits’, *Journal of Applied Microbiology*, 114(5), pp. 1241–1253. doi: 10.1111/jam.12137.

Matsumoto, M. *et al.* (2014) ‘Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis’, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. American College of Allergy, Asthma & Immunology, 113(2), p. 209–216.e7. doi: 10.1016/j.anai.2014.05.002.

Meijerink, M., Mercenier, A. and Wells, J. M. (2013) ‘Challenges in translational research on probiotic lactobacilli: from in vitro assays to clinical trials’, *Beneficial Microbes*, 4(1), pp. 83–100. doi: 10.3920/BM2012.0035.

- Meropol, S. B. and Edwards, A. (2015) 'Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process', *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(4), pp. 228–239. doi: 10.1002/bdrc.21114.
- Miquel, S. *et al.* (2013) 'Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health', *Current Opinion in Microbiology*, 16(3), pp. 255–261. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003.
- Mischke, M. and Plösch, T. (2016) 'The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome', in Schwiertz, A. (ed.) *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*. Cham: Springer International Publishing, pp. 33–44. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_3.
- Mohammedsaeed, W. *et al.* (2014) 'Lactobacillus rhamnosus GG inhibits the toxic effects of Staphylococcus aureus on epidermal keratinocytes', *Applied and Environmental Microbiology*, 80(18), pp. 5773–5781. doi: 10.1128/AEM.00861-14.
- Muszer, M. *et al.* (2015) 'Human Microbiome: When a Friend Becomes an Enemy', *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 63(4), pp. 287–298. doi: 10.1007/s00005-015-0332-3.
- Nakatsuji, T. *et al.* (2016) 'Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression', *Journal of Investigative Dermatology*, 136(11), pp. 2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127.
- Navarro-López, V. *et al.* (2018) 'Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis', *JAMA Dermatology*, 154(1), p. 37. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3647.
- Niccoli, A. A. *et al.* (2014) 'Preliminary Results on Clinical Effects of Probiotic Lactobacillus salivarius LS01 in Children Affected by Atopic Dermatitis', *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48(December 2012), pp. S34–S36. doi: 10.1097/MCG.0000000000000233.
- Notay, M. *et al.* (2017) 'Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment and Prevention of Adult Dermatological Diseases', *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing, 18(6), pp. 721–732. doi: 10.1007/s40257-017-0300-2.
- Nutten, S. (2015) 'Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(1), pp. 8–16. doi: 10.1159/000370220.
- Nwanodi, O. (2018) 'Skin Protective Nutraceuticals: The Current Evidence in Brief', *Healthcare*, 6(2), p. 40. doi: 10.3390/healthcare6020040.
- Oranje, A. P. (2011) 'Practical Issues on Interpretation of Scoring Atopic Dermatitis: SCORAD Index, Objective SCORAD, Patient-Oriented SCORAD and Three-Item Severity Score', in *Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis*. Basel: KARGER, pp. 149–155. doi: 10.1159/000323308.
- Osinka, K. *et al.* (2018) 'Novel Therapeutic Approaches to Atopic Dermatitis', *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 66(3), pp. 171–181. doi: 10.1007/s00005-017-0487-1.
- Penders, J. *et al.* (2007) 'Gut microbiota composition and development of atopic

manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study', *Gut*, 56(5), pp. 661–667. doi: 10.1136/gut.2006.100164.

Penders, J. *et al.* (2007) 'The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders', *Allergy*, 62(11), pp. 1223–1236. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01462.x.

Penders, J. *et al.* (2014) 'New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases', *Gut Microbes*, 5(2), pp. 239–244. doi: 10.4161/gmic.27905.

Peng, W. and Novak, N. (2014) 'Recent developments in atopic dermatitis', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 14(5), pp. 417–422. doi: 10.1097/ACI.0000000000000094.

Peng, W. and Novak, N. (2015) 'Pathogenesis of atopic dermatitis', *Clinical & Experimental Allergy*, 45(3), pp. 566–574. doi: 10.1111/cea.12495.

Powers, C. E. *et al.* (2015) 'Microbiome and pediatric atopic dermatitis', *The Journal of Dermatology*, 42(12), pp. 1137–1142. doi: 10.1111/1346-8138.13072.

Prescott, S. L. *et al.* (2017) 'The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming', *World Allergy Organization Journal*. World Allergy Organization Journal, 10(1), p. 29. doi: 10.1186/s40413-017-0160-5.

Prince, T., McBain, A. J. and O'Neill, C. A. (2012) 'Lactobacillus reuteri Protects Epidermal Keratinocytes from Staphylococcus aureus-Induced Cell Death by Competitive Exclusion', *Applied and Environmental Microbiology*, 78(15), pp. 5119–5126. doi: 10.1128/AEM.00595-12.

Ring, J. (2016a) 'Clinical Symptoms of Atopic Eczema', in Ring, J. (ed.) *Atopic Dermatitis*. Cham: Springer International Publishing, pp. 27–67. doi: 10.1007/978-3-319-22243-1\_2.

Ring, J. (2016b) 'Special Therapeutic Options and Substances in the Treatment of Atopic Eczema', in Ring, J. (ed.) *Atopic Dermatitis*. Cham: Springer International Publishing, pp. 129–166. doi: 10.1007/978-3-319-22243-1\_5.

Rosignoli, C. *et al.* (2018) 'A topical treatment containing heat-treated Lactobacillus johnsonii NCC 533 reduces Staphylococcus aureus adhesion and induces antimicrobial peptide expression in an in vitro reconstructed human epidermis model', *Experimental Dermatology*, 27(4), pp. 358–365. doi: 10.1111/exd.13504.

Rozé, J.-C. *et al.* (2012) 'An  $\alpha$ -lactalbumin-enriched and symbiotic-supplemented v. a standard infant formula: a multicentre, double-blind, randomised trial', *British Journal of Nutrition*, 107(11), pp. 1616–1622. doi: 10.1017/S000711451100479X.

Rutten, N. B. M. M. *et al.* (2015) 'Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics', *PLoS ONE*. Edited by J. S. Suchodolski, 10(9), p. e0137681. doi: 10.1371/journal.pone.0137681.

Salava, A. and Lauerma, A. (2014) 'Role of the skin microbiome in atopic dermatitis', *Clinical and Translational Allergy*, 4(1), p. 33. doi: 10.1186/2045-7022-4-33.

Sanders, M. E. *et al.* (2013) 'An update on the use and investigation of probiotics in health and disease', *Gut*, 62(5), pp. 787–796. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302504.

- Seite, S., Zelenkova, H. and Martin, R. (2017) 'Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients & relationship with the skin microbiota modification', *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 10, pp. 25–33. doi: 10.2147/CCID.S121910.
- Sepp, E. *et al.* (1997) 'Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants', *Acta Paediatrica*, 86(9), pp. 956–961. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb15178.x.
- Sidbury, R., Davis, D. M., *et al.* (2014) 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(2), pp. 327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030.
- Sidbury, R., Tom, W. L., *et al.* (2014) 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 71(6), pp. 1218–1233. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.038.
- Silverberg, J. I. (2014) 'Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Treatment Update', *American Journal of Clinical Dermatology*, 15(3), pp. 149–164. doi: 10.1007/s40257-014-0062-z.
- Silverberg, N. B. and Silverberg, J. I. (2015) 'Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis?', *Cutis*, 96(6), pp. 359–61. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761930>.
- Simon, D. and Bieber, T. (2014) 'Systemic therapy for atopic dermatitis', *Allergy*, 69(1), pp. 46–55. doi: 10.1111/all.12339.
- Simpson *et al.* (2016) 'Update on Epidemiology, Diagnosis, and Disease Course of Atopic Dermatitis.', *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. Edited by E. L. Simpson, MD, MCR and A. D. Irvine, MD. United States, 35(5 Suppl), pp. S84-8. doi: 10.12788/j.sder.2016.041.
- Simpson, E. L. *et al.* (2016) 'Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis', *New England Journal of Medicine*, 375(24), pp. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
- Simpson, E. L. (2017) 'Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials', *Dermatology and Therapy*, 7(2), pp. 243–248. doi: 10.1007/s13555-017-0181-6.
- Song, H. *et al.* (2016) 'Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Ltd, 137(3), pp. 852–860. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.021.
- Spergel, J. M. (2010) 'From atopic dermatitis to asthma: the atopic march', *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 105(2), pp. 99–106. doi: 10.1016/j.anai.2009.10.002.
- Taïeb, A., Seneschal, J. and Mossalayi, M. D. (2012) 'Biologics in atopic dermatitis', *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(3), pp. 174–178. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07760.x.
- Thaiss, C. A. *et al.* (2016) 'The microbiome and innate immunity', *Nature*, 535(7610), pp. 65–74. doi: 10.1038/nature18847.

- Thomsen, S. F. (2014) 'Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment', *ISRN Allergy*, 2014, pp. 1–7. doi: 10.1155/2014/354250.
- Tollefson, M. M. and Bruckner, A. L. (2014) 'Atopic Dermatitis: Skin-Directed Management', *Pediatrics*, 134(6), pp. e1735–e1744. doi: 10.1542/peds.2014-2812.
- Udkoff, J. *et al.* (2017) 'Current and emerging topical therapies for atopic dermatitis', *Clinics in Dermatology*. Elsevier Inc., 35(4), pp. 375–382. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.010.
- Vael, C. and Desager, K. (2009) 'The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy', *Current Opinion in Pediatrics*, 21(6), pp. 794–800. doi: 10.1097/MOP.0b013e328332351b.
- Wang, I.-J. and Wang, J.-Y. (2015) 'Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure', *Clinical & Experimental Allergy*, 45(4), pp. 779–787. doi: 10.1111/cea.12489.
- Weidinger, S. and Novak, N. (2016) 'Atopic dermatitis', *The Lancet*, 387(10023), pp. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Weyrich, L. S. *et al.* (2015) 'The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease', *Australasian Journal of Dermatology*, 56(4), pp. 268–274. doi: 10.1111/ajd.12253.
- Wickens, K. *et al.* (2013) 'Early supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization?', *Clinical & Experimental Allergy*, 43(9), pp. 1048–1057. doi: 10.1111/cea.12154.
- Williams, M. R. and Gallo, R. L. (2015) 'The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis', *Current Allergy and Asthma Reports*, 15(11), p. 65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
- Wollina, U. (2017) 'Microbiome in atopic dermatitis', *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 10, pp. 51–56. doi: 10.2147/CCID.S130013.
- Wong, S. M., Ng, T. G. and Baba, R. (2013) 'Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia', *Journal of Dermatology*, 40(11), pp. 874–880. doi: 10.1111/1346-8138.12265.
- Wu, K.-G., Li, T.-H. and Peng, H.-J. (2012) 'Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety', *British Journal of Dermatology*, 166(1), pp. 129–136. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x.
- Zeeuwen, P. L. J. M. *et al.* (2013) 'Microbiome and skin diseases', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 13(5), pp. 514–520. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283364eb.
- Zheng, T. *et al.* (2011) 'The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma', *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 3(2), p. 67. doi: 10.4168/aaair.2011.3.2.67.