

Liliana Patrícia Pereira de Noronha Beleza

Utilização de probióticos tópicos no controlo da dermatite atópica

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2022

Liliana Patrícia Pereira de Noronha Beleza

Utilização de probióticos tópicos no controlo da dermatite atópica

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2022

Liliana Patrícia Pereira de Noronha Beleza

Utilização de probióticos tópicos no controlo da dermatite atópica

Atesto a originalidade da obra,

Liliana Beleza

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa no âmbito dos requisitos para a obtenção do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação do Professora Doutora Maria João Coelho.

Porto, 2022

RESUMO

A pele é o maior órgão do corpo e está constantemente exposta a desafios físicos, químicos e biológicos. A microbiota da pele representa um ecossistema composto por inúmeras espécies microbianas interagindo entre si e com células epiteliais e imunes do hospedeiro. A microbiota proporciona benefícios à saúde, apoiando funções essenciais da pele e inibindo a colonização por microrganismos patogénicos. No entanto, a perturbação do equilíbrio microbiano pode resultar em disbiose e promover doenças de pele, como a dermatite atópica.

Trata-se de uma doença inflamatória crónica da pele com forte tendência familiar apesar de não se conhecerem padrões específicos de hereditariedade. Representa uma carga significativa nos recursos de saúde e na qualidade de vida dos pacientes onde apresenta um complexo diagnóstico, de amplo espectro de apresentações clínicas e combinações de sintomas que pode afetar todas as faixas etárias.

Os probióticos são úteis para distúrbios específicos e têm demonstrado direta ou indiretamente efeitos relevantes no aparelho cutâneo o que aumentou a quantidade de produtos formulados com probióticos de uso tópico. A bacterioterapia probiótica pode ter um grande potencial na prevenção de manifestações clínicas e tratamento de doenças da pele, incluindo a dermatite atópica.

Estudos preliminares são otimistas relativamente ao seu uso, mas são necessários estudos adicionais para determinar o efeito completo que os probióticos têm sobre a pele.

Palavras-chave: Pele, microbiota, dermatite atópica, terapêutica tópica, prevenção, *Staphylococcus aureus*, probióticos tópicos

ABSTRACT

The skin is the largest organ in the body and is constantly exposed to physical, chemical and biological challenges. The skin microbiota represents an ecosystem composed of numerous microbial species interacting with each other and with epithelial and immune cells of the host. The microbiota provides health benefits by supporting essential skin functions and inhibiting colonization by pathogenic microorganisms. However, disturbance of the microbial balance can result in dysbiosis and promote skin diseases such as atopic dermatitis.

It is a chronic inflammatory skin disease with a strong familial tendency, although specific patterns of heredity are not known. It represents a significant burden on health resources and on the quality of life of patients where it presents a complex diagnosis, with a wide spectrum of clinical presentations and combinations of symptoms that can affect all age groups.

Probiotics are useful for specific disorders and have directly or indirectly demonstrated relevant effects on the skin system, which has increased the amount of products formulated with probiotics for topical use. Probiotic bacteriotherapy may have great potential in preventing clinical manifestations and treating skin diseases, including atopic dermatitis.

Preliminary studies are optimistic regarding their use, but further studies are needed to determine the full effect that probiotics have on the skin.

Keywords: Skin, microbiota, atopic dermatitis, topical therapy, prevention, *Staphylococcus aureus*, topical probiotics

AGRADECIMENTOS

“O querer, a disciplina e o trabalho transformam o sonho em realidade” e “só tinha uma opção, nunca desistir”, foram os dois lemas que me acompanharam durante todo o meu percurso enquanto estudante. Não irei dizer que foram 5 anos fáceis porque passei por momentos em que desistir seria mais fácil, contudo, depois destes 5 anos curriculares chego ao final com um sentimento de objetivo cumprido. Depois destes anos, sinto a necessidade de alterar um dos lemas: “O querer, a disciplina o trabalho e principalmente as pessoas que nos rodeiam transformam o sonho em realidade”, porque sem as amizades que fiz e sem os professores maravilhosos que me acompanharam durante estes anos, este percurso não teria sido possível.

Cinco anos difíceis, com muitas lágrimas e má disposição que só deram lugar aos sorrisos e sentimento de orgulho em mim mesma e na pessoa que ao longo destes anos me tornei.

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento à Professora Maria João Coelho, pela orientação, prontidão e disponibilidade que ao longo destes meses foram essenciais e que tanto contribuíram para chegar até aqui.

À minha família por todo o apoio, amor e dedicação. Aos meus pais e irmão por me incentivarem e ajudarem de todas as maneiras possíveis e por serem para mim eterna fonte de admiração, pela paciência e compreensão. O meu muito obrigada pelos ensinamento e educação que permitiram traçar mais um marco na minha vida sem nunca desistir.

Às minhas amigas, Paula, Cecília, Isabel, Anita, Patrícia, Tiago, Inês e Joni, que me acompanharam, incentivaram e ampararam desde o início deste desafio, um sincero e gigante obrigada. Tornou-se imprescindível para o meu sucesso. Paula a amiga, a verdadeira companheira de todas as horas, pela ajuda, pelos desabafos e pelas palavras certas quando tudo parecia impossível. A todos os meus amigos e amigas que o são desde sempre, só tenho a agradecer a compreensão pela minha ausência, pelo incentivo e por nunca duvidarem que chegaria até aqui.

Não posso esquecer do meu estágio em farmácia comunitária e de agradecer à Dra. Lúcia que me ajudou muito e me fez ter ainda mais a certeza de que escolhi para mim uma profissão que me fará acima de tudo feliz. A todos os que me acompanharam e a todos aqueles que tive o privilégio de conhecer na Universidade Fernando Pessoa, obrigada. Guardo um pouco de cada um no coração, para a vida!

DEDICATÓRIA

Este trabalho só poderá ser dedicado a quem sempre me motivou a ser melhor e lutar por todos os meus objetivos.

É com muito amor que dedico esta conquista aos meus avós e aos meus pais.

Obrigada por estarem sempre presentes na minha vida e me apoiarem incondicionalmente.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
AGRADECIMENTOS.....	VII
DEDICATÓRIA	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	X
ÍNDICE DE TABELAS.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. DESENVOLVIMENTO	4
2.1 Microbiota da pele	4
2.1.1 Topografia da pele.....	5
2.1.2 Hospedeiro	6
2.1.3 Fatores ambientais.....	6
2.1.4 Microrganismos da flora cutânea	6
2.1.5 Distribuição topográfica das bactérias em locais da pele.....	9
2.2 Dermatite atópica	10
2.2.1 Causas da dermatite atópica	12
2.2.2 Diagnóstico.....	14
2.2.3 Microbiota associada à dermatite atópica	18
2.2.4 Prevenção da dermatite atópica.....	21
2.3 Utilização de probióticos no tratamento da dermatite atópica	23
III. CONCLUSÃO	33
BIBLIOGRAFIA	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fatores exógenos e endógenos que contribuem para a variação entre indivíduos e ao longo da vida de um indivíduo	5
Figura 2 – Sequenciamento metagenómico	8
Figura 3 – Distribuição topográfica de bactérias em locais de pele	9
Figura 4 – Diferenças entre homeostasia e disbiose cutânea	13
Figura 5 – Aspeto clínico típico e localização da dermatite atópica em diferentes idades	15
Figura 6 – Modelo representativo de folha de cálculo do SCORAD	17
Figura 7 – Comparação da composição da microbiota entre pele saudável e pele afetada pela dermatite atópica	19
Figura 8 – Reconhecer a importância da educação, prevenção e tratamento na dermatite atópica.	22
Figura 9 – Modelo representativo da ação dos probióticos sobre a microbiota cutânea.....	24
Figura 10 – Mecanismo de ação dos probióticos na melhoria da saúde da pele	25

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Critérios de diagnóstico maiores e menores da dermatite atópica, baseados em aspetos clínicos	16
Tabela II – Tabela resumo de estudos utilizando probióticos tópicos no tratamento da dermatite atópica mostrando as espécies utilizadas e os resultados obtidos	28
Tabela III – Produtos para a pele comercialmente disponíveis em todo o mundo.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP – Peptídeo antimicrobiano (do inglês Antimicrobial peptides)

C. acne – *Cutibacterium acnes*

DA – dermatite atópica

DNA – ácido desoxirribonucleico (do inglês deoxyribonucleic acid)

EFTAD – European Task Force on Atopic Dermatitis

FLG – filagrina

IgE – imunoglobulina E

IL – interleucinas

LBP – produtos bioterapêuticos vivos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – reação em cadeia da polimerase (do inglês polymerase chain reaction)

RNA – ácido ribonucleico (do inglês ribonucleic acid)

rRNA – ácido ribonucleico ribossómico (do inglês ribosomal ribonucleic acid)

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. epidermis – *Staphylococcus epidermis*

SCORAD – Escala de severidade para a dermatite atópica (do inglês score of severity of Atopic dermatitis)

SPDV – Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

spp. – espécies

Th2 – relativo ao linfócito T auxiliar 2 (do inglês T helper 2)

TSLP – linfopoiatina estromal tímica (do inglês stromal lymphopietin)

UV – ultravioleta

I. INTRODUÇÃO

A pele é a maior área de interação do corpo com o ambiente. A pele forma um limite estrutural crítico e uma interface perceptiva para o ser humano. Trata-se de um órgão imunogénico que funciona como o primeiro sensor de defesa e biológico que, por um lado, protege o organismo da entrada de agentes estranhos como alergénios ou microrganismos indesejáveis e, por outro, reduz a perda de água para o exterior (Allyson *et al.*, 2018).

Os recentes esforços de pesquisa para entender o controle das funções da barreira cutânea apontam para uma estreita associação entre as características biológicas, imunológicas e celulares da pele e a interação entre as microfloras intestinal e cutânea. A função de barreira experimenta uma variedade de testes diariamente, incluindo fatores ambientais, químicos ou físicos (radiação UV, poluição, temperaturas quentes e frias, ar condicionado, baixo nível de humidade, etc.), stresse psicológico e/ou deficiências alimentares. O aumento da barreira cutânea pode ser importante especialmente em certas doenças inflamatórias onde a função da barreira é prejudicada, como a dermatite atópica (DA), pele seca, acne ou no envelhecimento (Roudsari *et al.*, 2013; Hrestak *et al.*, 2022).

É bem conhecido que os probióticos são úteis para distúrbios específicos e diferentes estudos clínicos indicam que estes compostos têm efeitos diretos e indiretos no aparelho cutâneo. A bacterioterapia probiótica pode ter um grande potencial na prevenção e tratamento de doenças da pele supracitadas (Anania *et al.*, 2022; Franc, 2021). As doenças da pele são muito frequentes e motivo de procura de ajuda, mas nem sempre o Dermatologista é a opção inicial. Algumas doenças representam apenas um defeito estético que pode ser corrigido por técnicos de dermocosmética como por exemplo o fotoenvelhecimento, outras são doenças crónicas e motivo de grande impacto na qualidade de vida e, mesmo que não tenham cura definitiva, o tratamento dermatológico pode aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida como por exemplo a dermatite atópica (Habeebuddin *et al.*, 2022).

A dermatite atópica 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. Nesta patologia, 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.

A dermatite atópica resulta de uma combinação de fatores genéticos e ambientais, que levam à disfunção da barreira cutânea e à desregulação da resposta imune. É uma doença heterogénea com diferentes subtipos levando a diferentes manifestações clínicas. A severidade dessas manifestações

obriga a diferentes níveis de tratamento. Os tratamentos mais comuns são direcionados para a reestruturação da barreira cutânea recorrendo a cremes, unguentos e corticosteroides para controlar a inflamação. A resposta inflamatória da dermatite atópica está associada à presença e multiplicação de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) na lesão e consequente redução da biodiversidade na microbiota da pele, levando ao agravamento da resposta inflamatória e da severidade da doença (Pedro, 2018; D'Auria *et al.*, 2016; Thomsen, 2014).

A redução da biodiversidade da microbiota cutânea e consequente agravamento do estado da dermatite atópica aumentou o interesse em probióticos no tratamento e prevenção da patologia uma vez que tem tido efeitos promissores na prevenção e tratamento de diferentes distúrbios da pele inflamatória, como na dermatite atópica. Os probióticos têm a capacidade de melhorar, manter e restaurar a microbiota da pele, podendo ser administrados por via oral ou aplicados topicamente.

A existência de um eixo intestino-pele é apoiada por evidências crescentes. Estudos relacionaram doenças inflamatórias da pele a uma microbiota intestinal desequilibrada e, por isso, a modulação da microbiota intestinal para melhorar a condição da pele parece ser uma abordagem viável, aumentando assim o potencial dos probióticos orais como uma opção de tratamento para distúrbios da pele (Hrestak *et al.*, 2022; Habeebuddin *et al.*, 2022).

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. No entanto, existe pouca informação e estudos clínicos que avaliam a eficácia de produtos probióticos aplicados topicamente. A aplicação tópica de bactérias probióticas pode ajudar a melhorar a barreira natural da pele por ter um efeito direto no local de aplicação. Algumas formulações cosméticas podem ajudar a promover uma microbiota normal da pele por serem seletivas na sua atividade (Hrestak *et al.*, 2022; Habeebuddin *et al.*, 2022).

Embora os probióticos tópicos tenham sido usados para manter uma microbiota da pele saudável desde o início do século 20, a última década viu um aumento dramático nos probióticos tópicos disponíveis comercialmente. Com a crescente popularidade desses produtos tópicos e a escassez de ensaios clínicos ou estudos de eficácia para estabelecer sua eficiência clínica, objetivamos escrever uma dissertação detalhada sobre o uso de probióticos tópicos no tratamento de doenças da pele, especificamente dermatite atópica, aprofundando mais o seu mecanismo (Hrestak *et al.*, 2022; Habeebuddin *et al.*, 2022).

Neste sentido, a presente dissertação tem como principal objetivo descrever o uso dos probióticos

tópicos e seus efeitos em doenças dermatológicas e cuidados com a pele. Pretende-se esclarecer se a aplicação de probióticos exógenos pode ter o mesmo benefício que os probióticos orais na promoção do equilíbrio bacteriano positivo no tratamento de condições dermatológicas, tentando relacionar a sua utilização com o aumento acentuado do aparecimento de doenças e problemas de pele que se tem verificado nos últimos anos. Por fim, pretende-se perspetivar acerca do futuro da indústria cosmética tendo por base os conhecimentos científicos atuais.

Este trabalho é uma revisão bibliográfica, que pretende sistematizar informação sobre a influência da microbiota em doenças cutâneas nomeadamente a dermatite atópica e, como tal, não foi feito qualquer tipo de trabalho de carácter experimental.

Foram utilizados artigos obtidos nas bases de dados on-line como Pubmed, NCBI, Scielo, Europepmc e British Journal of Dermatology. Os termos utilizados para a pesquisa foram microbiota, dermatite atópica, fisiopatologia, tratamento dermatite atópica, prevenção dermatite atópica, diagnóstico clínico, *Staphylococcus aureus*, probióticos tópicos. Sempre que necessário foram utilizados operadores booleanos.

Para diminuir o número de artigos e, também, para tornar a pesquisa mais específica, foram selecionados artigos que especificassem mais os objetivos do tema e foram aplicados filtros como o idioma dos artigos, que no caso foi inglês e português, estudos realizados em humanos, o texto do artigo disponível na totalidade e publicados nos últimos 13 anos (2009-2022).

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 A microbiota da pele

A microbiota da pele refere-se à flora microbiana, composta por 10 a 100 biliões de microrganismos (bactérias, leveduras, fungos, vírus...) que colonizam a pele e que vivem em equilíbrio com a flora comensal. Esta microbiota é formada desde o nascimento, na superfície da pele, mas também no interior dos folículos pilosos e glândulas sebáceas. Cada um de nós tem uma microbiota diferente, um pouco como se fosse um segundo código genético.

A maioria desses microrganismos pode variar ao longo da vida. O desenvolvimento da microbiota começa no nascimento e muda dinamicamente ao longo do tempo. As diferenças nos modos de parto refletem-se na composição dos microrganismos encontrados nos recém-nascidos. Microrganismos vaginais, como *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia* dominam a flora da pele de bebés nascidos naturalmente, enquanto aqueles nascidos por cesariana contêm *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, que se assemelham à composição da pele adulta (Musthaq *et al.*, 2018).

A microbiota ajuda a manter o equilíbrio (homeostase) do sistema hospedeiro, contribui para as respostas imunes e promove a reparação tecidual. De acordo com diversos estudos, alterações na microbiota cutânea (disbioses) estão envolvidas na fisiopatologia de diversas dermatoses, tais como dermatite atópica, acne, alergias ou caspa, mas também com pele sensível, pele irritada, pele seca ou, até, envelhecimento. Além disso, o desequilíbrio leva a uma mudança microbiana, muitas vezes reduzindo o número de espécies benéficas e, assim, causando disbiose. Enquanto a parte predominante da microbiota humana está localizada no trato gastrointestinal, os microrganismos remanescentes são distribuídos de forma desigual pelo corpo, incluindo a pele (Roudsari *et al.*, 2015).

Um melhor conhecimento da microbiota da pele e suas interações com o sistema imunológico inato e adaptativo pode levar a uma melhor compreensão das doenças cutâneas, bem como à oportunidade de alcançar novas modalidades terapêuticas. Assim, o desenvolvimento de abordagens que preservem ou restaurem o equilíbrio natural e individual da microbiota representa um novo alvo na cosmética farmacêutica. Os fatores responsáveis pela variabilidade única da microbiota da pele são apenas parcialmente compreendidos, mas os resultados sugerem que as influências genéticas e ambientais do hospedeiro desempenham um papel importante. As interações entre o hospedeiro e os microrganismos influenciam comprovadamente a saúde da pele (Roudsari *et al.*, 2015).

Para uma pele exercer a sua ação de barreira e proteção corretamente, ou seja, para ser considerada uma pele normal, a interação com a microbiota deve estar em equilíbrio.

Interrupções neste equilíbrio podem resultar em distúrbios de pele ou infeções. Perturbações que afetam a relação hospedeiro-microrganismo podem ser endógenas (por exemplo, variação genética que seleciona uma comunidade microbiana específica) ou exógenas (por exemplo, lavagem das mãos) (Figura 1).

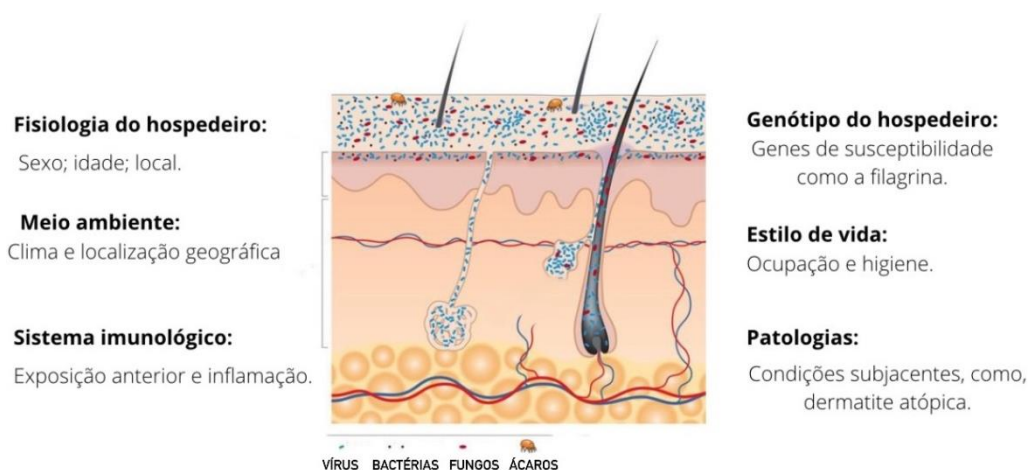


Figura 1 – Fatores exógenos e endógenos que contribuem para a variação entre indivíduos e ao longo da vida de um indivíduo (adaptado de Grice *et al.*, 2011)

2.1.1 Topografia da pele

A superfície da pele varia topograficamente devido a diferenças regionais na sua anatomia e, de acordo com vários estudos, essas regiões são conhecidas por serem o habitat de conjuntos distintos de microrganismos. Algumas regiões da pele são parcialmente ocluídas, como a virilha, o cofre axilar e a teia dos dedos. Essas regiões são mais elevadas em temperatura e humidade, o que incentiva o crescimento de microrganismos que prosperam em condições húmidas (por exemplo, *Corynebacterium* e *Staphylococcus aureus*). A densidade em glândulas sebáceas é outro fator que influencia a microbiota da pele, dependendo da região. Áreas com alta densidade de glândulas sebáceas, como rosto, peito e costas, incentivam o crescimento de microrganismos lipofílicos (por exemplo, *Propionibacterium* spp. e *Malassezia* spp.). Em comparação com outros locais de pele, a pele do braço e da perna é relativamente dessecada e experimenta grandes flutuações na temperatura da superfície, o que resulta na existência de menos microrganismos do que em áreas húmidas da superfície da pele (Grice *et al.*, 2009 e 2011).

Cada microrganismo adaptou-se às características físico-químicas de seu habitat. Além disso, como a pele tem pouco valor nutritivo além de lipídios e proteínas, o principal requisito para a

sobrevivência de microrganismos é a utilização de recursos encontrados no estrato córneo e/ou sebo, como aminoácidos ou ureia (Hrestak *et al.*, 2022; Grice *et al.*, 2009).

2.1.2 Hospedeiro

Fatores específicos relacionados com o hospedeiro, como a idade e sexo, contribuem para a variabilidade observada na flora microbiana da pele (Figura1). A idade tem um grande efeito sobre o microambiente da pele e, assim, sobre a microbiota colonizadora. Durante a puberdade, alterações na produção de sebo condicionam os níveis de bactérias lipofílicas na pele. As diferenças fisiológicas e anatómicas entre ambientes cutâneos masculinos e femininos, como suor, sebo e produção hormonal, são responsáveis parcialmente pelas diferenças microbianas observadas entre os dois géneros (Grice *et al.*, 2011).

2.1.3 Fatores ambientais

Fatores ambientais específicos para o indivíduo, como a atividade, escolha de roupas e uso de antibióticos, cosméticos, sabonetes, produtos higiénicos e hidratantes também são fatores potenciais podem modular e contribuir para a colonização pela microbiota da pele (Figura1). Esses produtos alteram as condições da barreira cutânea, mas os seus efeitos na microbiota da pele permanecem incertos. Um estudo demonstrou que a alta temperatura e a elevada humidade estão associadas ao aumento de quantidades de bactérias nas costas, axilas e pés em comparação com as condições de baixa humidade e alta temperatura. No mesmo estudo, a elevada humidade e as condições de baixa temperatura foram associadas a uma maior frequência de bactérias de Gram-negativo nas costas e nos pés. A luz ultravioleta (UV) é um tratamento bactericida bem documentado, existindo variabilidade geográfica na microbiota da pele correlacionando-se com a variação longitudinal e/ou latitudinal na exposição UV (Grice *et al.*, 2011; Spuls, 2021).

2.1.4 Microrganismos da flora cutânea

Os microrganismos que colonizam a pele têm sido de interesse há muito tempo para dermatologistas e microbiólogos. *Staphylococcus epidermidis* e outros estafilococos coagulase negativo têm sido considerados como os colonizadores bacterianos primários da pele. Outros microrganismos que são geralmente considerados como colonizadores de pele incluem bactérias do filo Actinobacteria (os géneros *Corynebacterium*, *Cutibacterium* e *Brevibacterium*) e o género *Micrococcus*. As bactérias de Gram-negativo, com exceção de alguns *Acinetobacter* spp.,

geralmente não são isoladas da pele (Byrd *et al.*, 2018).

Microrganismos não bacterianos também foram isolados da pele. As espécies fúngicas mais isoladas são *Malassezia* spp., que são especialmente prevalentes em áreas sebáceas. Os ácaros das espécies *Demodex folliculorum* e *Demodex brevis* são artrópodes microscópicos, também considerados como parte da flora da pele normal, que se alimentam de sebo e são mais prevalentes após a puberdade, preferindo colonizar áreas sebáceas da face. Estes ácaros também podem se alimentar de células epiteliais que revestem a unidade pilossebácea, ou mesmo existir entre outros organismos (como *Cutibacterium acnes*) que habitam o mesmo espaço. O papel dos vírus comensais não foi estudado e as investigações são limitadas pelos meios moleculares e microbiológicos disponíveis para identificar e caracterizar vírus (Grice *et al.*, 2011).

As abordagens baseadas nas culturas laboratoriais têm sido o padrão para caracterizar a diversidade microbiana da pele. Contudo, é evidente que apenas uma minoria de microrganismos é capaz de prosperar isoladamente sob as condições nutricionais e fisiológicas típicas que são usadas por laboratórios de microbiologia. Estes não são necessariamente os organismos mais abundantes ou influentes da comunidade. Este problema é especialmente evidente ao tentar isolar os microrganismos da pele, que são inerentemente adaptados a um ambiente fresco, seco e ácido. Além disso, folículos capilares e glândulas sebáceas são ambientes anóxicos e abrigam microrganismos anaeróbios. O isolamento dos anaeróbios é particularmente problemático uma vez que estes microrganismos são normalmente de desenvolvimento lento e requerem condições especiais de crescimento (Grice *et al.*, 2011).

O desenvolvimento de técnicas moleculares para identificar e quantificar organismos microbianos revolucionou a visão do mundo microbiano (Figura 2).

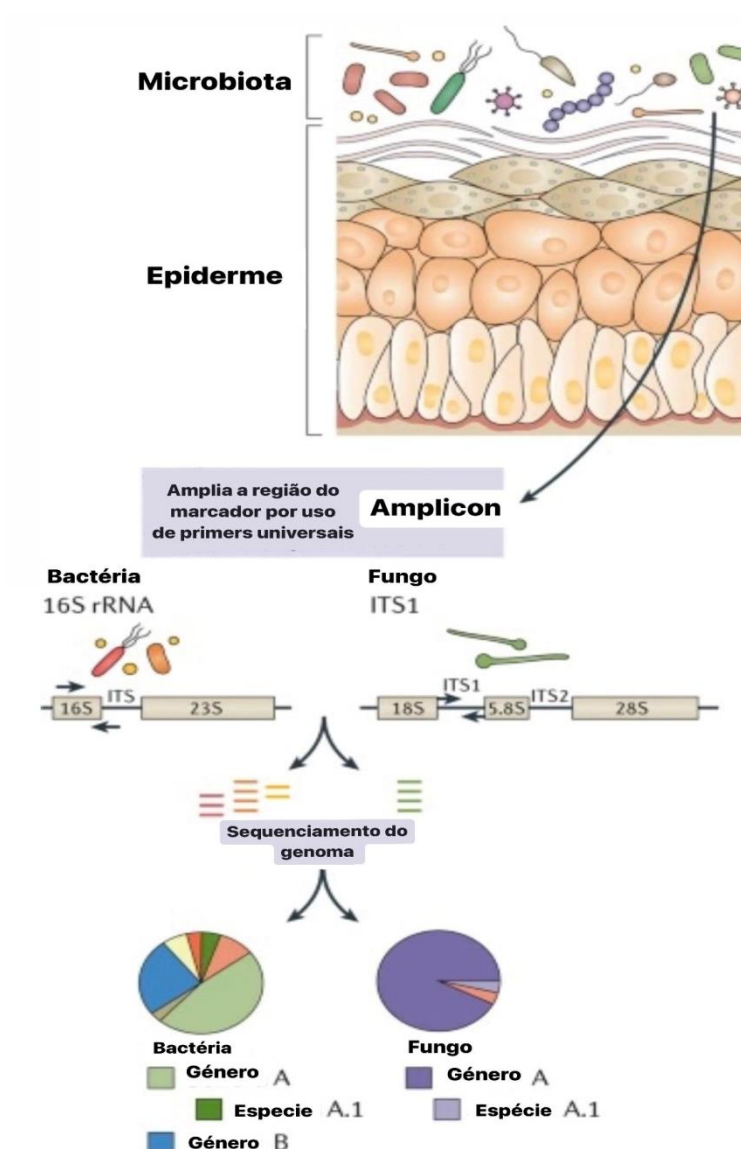


Figura 2 – Sequenciamento metagenômico (adaptado de (Byrd *et al.*, 2018))

A caracterização genômica da diversidade bacteriana baseia-se na análise sequencial do gene RNA ribossômico 16S, que está presente em todas as bactérias e *Archae*, mas não em seres eucariontes. O gene rRNA 16S contém regiões hipervariáveis específicas de espécies, que permitem classificação taxonômica, e regiões altamente conservadas, que atuam como um relógio molecular e um local de ligação para primers de PCR. O advento de novas tecnologias de sequenciamento (como o pyrosequencing) aumentou maciçamente o rendimento, diminuindo o custo do sequenciamento. É importante ressaltar que um organismo não precisa ser cultivado para determinar seu tipo por sequenciamento de rRNA 16S (Grice *et al.*, 2009; Byrd *et al.*, 2018).

2.1.5 Distribuição topográfica de bactérias em locais de pele

As abordagens moleculares que examinam a diversidade bacteriana têm sublinhado o conceito de que a microbiota da pele é altamente dependente do microambiente do local amostrado e que se deve ter cuidado ao selecionar e comparar locais para estudos da pele. Vários estudos demonstraram que a colonização de bactérias depende da fisiologia do sítio da pele, com bactérias específicas associadas a microambientes húmidos, secos e sebáceos (Figura 3). Em geral, a diversidade bacteriana parece ser mais baixa em locais sebáceos, sugerindo que há seleção para subconjuntos específicos de organismos que podem tolerar condições nessas áreas. Locais sebáceos menos colonizados incluem a testa, o vinco retroauricular (atrás da orelha) e o vinco alar (lado da narina). *Propionibacterium* spp. são os organismos dominantes nessas e em outras áreas sebáceas, o que confirma estudos microbiológicos clássicos que descrevem estas bactérias como residentes lipofílicos da unidade pilossebácea (Grice *et al.*, 2009).

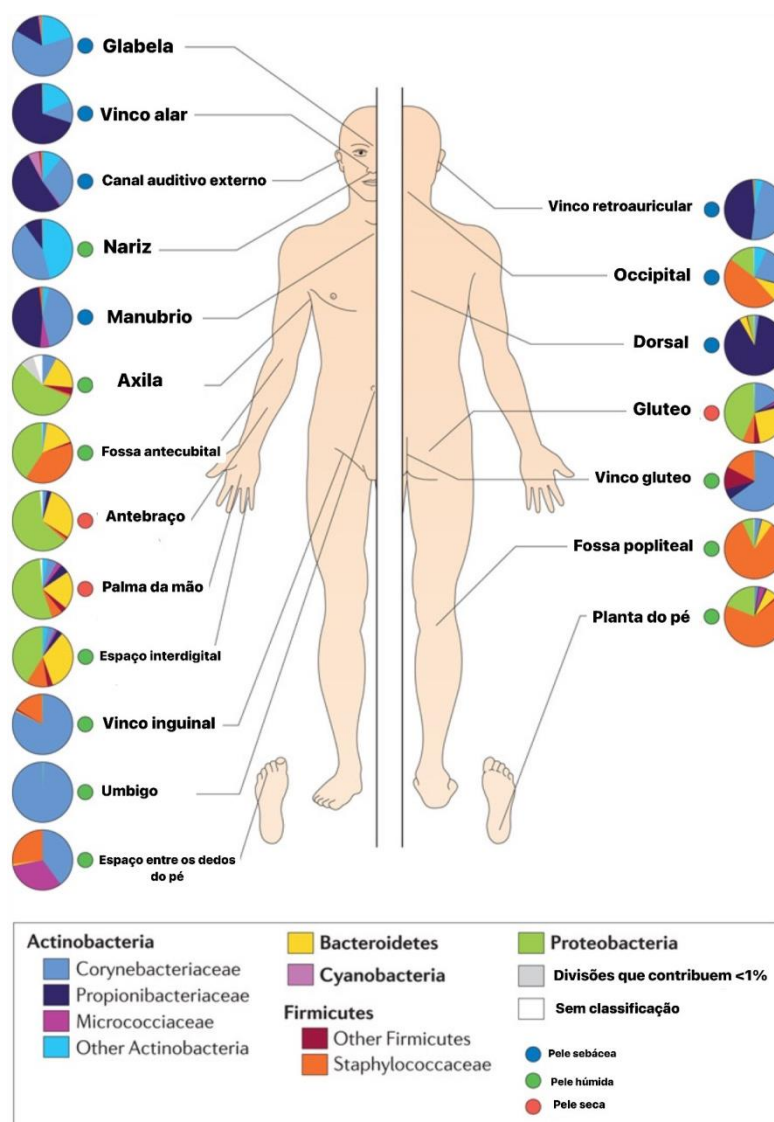


Figura 3 – Distribuição topográfica de bactérias em locais de pele (adaptado de Grice *et al.*, 2011)

A Figura 3 apresenta a classificação de bactérias da flora cutânea divididas em 5 filós. Os locais selecionados foram aqueles que mostram predileção por infeções bacterianas da pele e são agrupados como sebáceos ou oleosos (círculos azuis), húmidos (tipicamente vincos da pele) (círculos verdes) e superfícies secas e planas (círculos vermelhos)

Vários estudos revelaram que os géneros *Staphylococcus* e *Corynebacterium* são os organismos mais abundantes colonizando áreas húmidas. Estes locais húmidos incluem o umbigo (umbigo), a axila, o vinco inguinal (lado da virilha), o vinco glúteo (parte superior da dobra entre as nádegas), a sola do pé, a fossa popliteal (atrás do joelho) e a fossa antecubital (cotovelo interno). *Staphylococcus* spp. ocupam um nicho aeróbio na pele e provavelmente usam a ureia presente no suor como fonte de nitrogénio. *Corynebacterium* spp. são organismos extremamente exigentes e de crescimento lento na cultura e, como tal, o seu papel como microrganismos de pele tem sido subestimado até recentemente. O processamento do suor produzido pelas glândulas sudoríparas apócrinas por *Staphylococcus* e *Corynebacterium* (juntamente com outros microrganismos presentes na axila) resulta no mau odor característico associado ao suor em humanos.

Os locais de pele mais diversificados são as áreas secas, com representação mista dos filós Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes e Bacterioidetes. Esses locais incluem o antebraço, nádegas e várias partes da mão (Grice *et al.*, 2009 e 2011).

2.2 Dermatite atópica

A dermatite atópica, também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória crónica da pele, não contagiosa, caracterizada por quadros pruriginosos intensos recorrentes, interrupção do sono, com fases marcadas de exacerbações e remissões. Com manifestações clínicas caracterizadas por um elevado prurido, xerose (pele extremamente seca), lesões eritematosas, papulação, exsudação por vezes liquenificação da pele e ainda uma maior suscetibilidade à ocorrência de infeções, com múltiplas etiologias interrelacionadas, incluindo fatores imunoinflamatórios, funcionais de barreira e microbianos. A pele apresenta-se com uma epiderme de espessura reduzida, baixa coesão entre os corneócitos e pouco hidratada (Kim *et al.*, 2021; Guillen *et al.*, 2021; Carvalho *et al.*, 2017).

Muitas vezes, surge associada a uma história familiar de atopia, nomeadamente a asma, rinite alérgica e alergias, apesar de não se conhecerem padrões específicos de hereditariedade (Guillen *et al.*, 2021; Carvalho *et al.*, 2017). Segundo a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

(SPDV), calcula-se que cerca de 10% das crianças sofram de dermatite atópica sendo uma doença com uma prevalência particularmente alta nos bebés e crianças. A evolução da doença é irregular, alternando entre períodos de agravamento e melhoria podendo regredir totalmente durante o segundo a quinto ano de vida ou prosseguir durante a infância, com características algo diferentes ao longo do tempo. Apresenta também uma elevada prevalência em adultos e a sua prevalência terá aumentado 2 a 3 vezes durante a última década (Tanei *et al.*, 2012; Alam *et al.*, 2022).

No século XX, a DA era considerada uma doença pediátrica, dado que, na grande maioria dos casos, desaparecia ainda durante a infância ou, na pior das hipóteses, na puberdade. Após a industrialização começou-se a verificar um aumento do número de casos novos ou persistentes em idades superiores (adolescentes e jovens adultos). No começo do século XXI, a DA em idosos tem vindo a aumentar gradativamente (Tanei *et al.*, 2012).

Em Portugal, dados recolhidos em 2019 pela SPDV, confirmam a existência de cerca de 34 mil doentes com DA moderada a grave e destes, cerca 12,5 mil pessoas apresentam DA grave, representando 16% dos adultos com dermatite atópica (Alam *et al.*, 2022).

Apesar de, tipicamente, não ser uma doença que ponha vidas em risco, quando inadequadamente controlada, a DA é responsável por um forte impacto físico, emocional, psicológico e socioeconómico (Paz., 2022).

Muitos estudos relatam que a DA tem um impacto bastante significativo na qualidade de vida, não só dos doentes, como também das suas famílias sendo, inclusivamente, considerada a que provoca uma maior redução subjetiva deste parâmetro entre várias doenças de pele. Através de uma avaliação parental e quando comparada com outras doenças de carácter mais geral, esta dermatite demonstrou ainda ter uma maior interferência na qualidade de vida do que doenças como a *diabetes mellitus* e a fibrose cística (Paz., 2022).

Dada a sintomatologia, a DA pode afetar negativamente o sono, devido ao intenso prurido que provoca, o que leva a uma alteração do desempenho escolar/laboral, do comportamento e ainda da atividade social como foi provado no estudo acima citado. Pode afetar também a escolha de atividades desportivas a praticar, bem como locais de trabalho e de férias (Danby *et al.*, 2016; Ablett *et al.*, 2016; Schonmann *et al.*, 2020; Blome *et al.*, 2016).

2.2.1 Causas da dermatite atópica

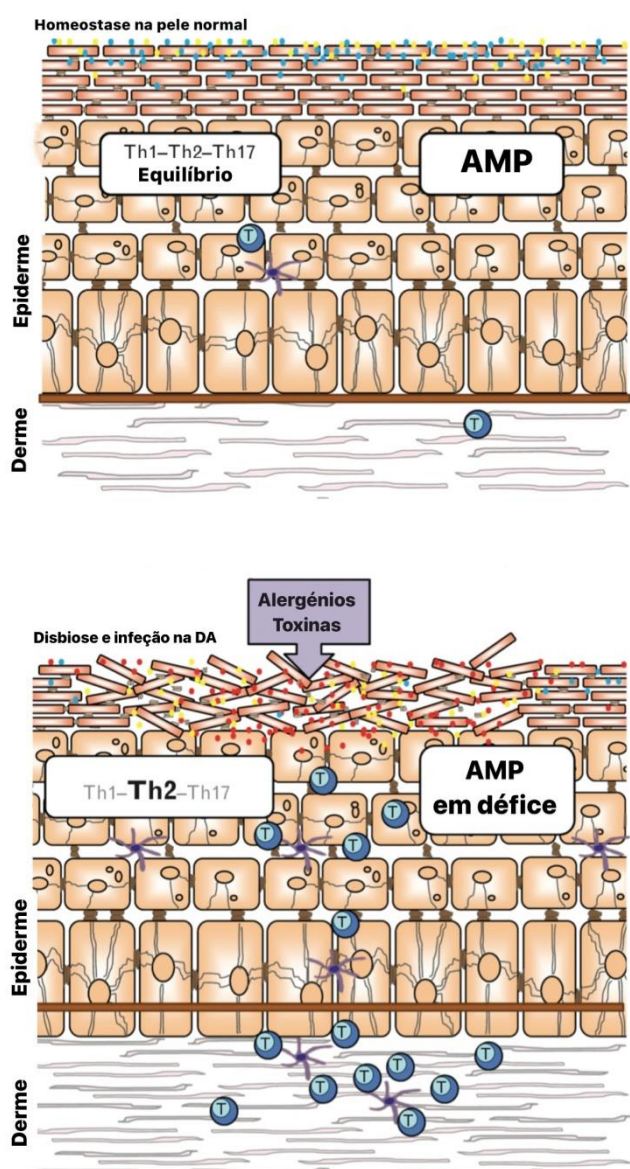
Vários fatores são apontados como principais agentes desencadeantes e/ou agravantes envolvidos na expressão clínica da DA: fatores genéticos, disfunção da barreira epidérmica, mecanismos imunológicos e fatores ambientais (Nutten., 2015).

Verificou-se ser a integridade da barreira cutânea um dos pontos fundamentais para a manutenção da homeostase da pele. O estrato córneo fornece barreira física e atua como a primeira linha de defesa do hospedeiro contra o meio ambiente, patógenos e alérgenos e é fundamental para a homeostase hídrica. Vários fatores contribuem para a disfunção da barreira epitelial na DA, incluindo mutações de genes que codificam proteínas estruturais e funcionais da epiderme e modificações epigenéticas que afetam a regulação da resposta imune e processos inflamatórios (Habeebuddin *et al.*, 2022).

Pacientes com DA apresentam uma desorganização na estrutura e função da epiderme, principalmente, uma perda agravada da função barreira da pele, caracterizada por um defeito na sua permeabilidade e na sua função antimicrobiana, levando à perpetuação do estado inflamatório da pele. A filagrina é uma proteína polifuncional, presente na epiderme, que incorpora um complexo proteolítico que atua no final da diferenciação dos queratinócitos, ou seja, ao nível da descamação, estando assim envolvida, entre outras funções, na coesão entre as células da epiderme e na formação do estrato córneo. Foi demonstrado que a filagrina é uma das principais proteínas epidérmicas que participa na patogénese da DA. A perda acentuada de filagrina traduz-se numa epiderme disfuncional, levando a alterações na integridade e coesão dos queratinócitos, dificuldades na diferenciação destes, perda de água acentuada devido a uma menor capacidade de retenção, essencial para manter a hidratação do estrato córneo, bem como uma aumentada predisposição à infeção, ou seja, representa um aumento da permeabilidade da pele (Nutten., 2015; McAleer *et al.*, 2013). Aproximadamente 42% dos pacientes com DA apresentam mutação no gene da filagrina. (McAleer *et al.*, 2013; Drislane *et al.*, 2020).

Os lípidos da pele (por exemplo, ceramidas, ácidos gordos livres e colesterol) são vitais para a manutenção da função de barreira epidérmica e, portanto, são responsáveis pela prevenção de perda de água transepitérmica e penetração de irritantes, alérgenos e micróbios. O desequilíbrio na composição dos lípidos da pele, bem como a redução do conteúdo lipídico, estão associados ao desenvolvimento da DA (Mu *et al.*, 2014).

A pele com DA apresenta uma estrutura que proporciona o meio ambiente favorável para o crescimento microbiano diferente daquele que é encontrado na pele normal, o que resulta numa alteração da flora cutânea. Uma barreira cutânea disfuncional leva ao aumento do pH à superfície da pele o que favorece o crescimento de bactérias não comensais. Estas bactérias, em particular *S. aureus*, são responsáveis pela resposta inflamatória exacerbada característica da DA. A barreira cutânea fica enfraquecida, ocorre a penetração na epiderme de alérgenos e toxinas microbianas, existe uma inadequada produção de peptídeo antimicrobiano (AMP) e a resposta imunológica mediada por citocinas Th2 predomina, levando à supressão do sistema de defesa do hospedeiro (Figura 4) (Simon *et al.*, 2019; Zeeuwen *et al.*, 2013).



- **Microbiota de pele normal**

Barreira epitelial intacta
Produção adequada de peptídeos antimicrobianos
Resposta adequada do sistema inato e imunológico adaptativo (resposta balanceada Th1-Th2-Th17)

- **Disbiose e infecção na DA**

Colonização por *S. aureus* –
Fraca barreira cutânea - Penetração de agentes microbianos e alérgenos
Produção inadequada de peptídeos antimicrobianos
A resposta da citocina Th2 predomina levando a uma barreira cutânea deficiente e supressão da defesa inata do hospedeiro sistema

Figura 4 – Diferenças entre homeostasia e disbiose cutânea. (adaptado de Zeeuwen *et al.*, 2013)

Entre os fatores ambientais, verifica-se que o aumento da penetração de irritantes e alérgenos cutâneos também resulta em inflamação, que estimula a produção de imunoglobulinas IgE e predispõe a hipersensibilidades imediatas (Zeeuwen *et al.*, 2013; Ruenger *et al.*, 2021).

A diminuição da população de ácaros pode contribuir para a redução de exacerbações das lesões cutâneas em pacientes com DA sensibilizados. Os ácaros da poeira, devido à sua atividade enzimática, são capazes de penetrar através da barreira cutânea alterada destes pacientes e ativar células do sistema imunológico, desencadeando resposta de hipersensibilidade imediata e tardia (Simon *et al.*, 2019).

Quanto aos alimentos, evidências atuais têm demonstrado que as alterações existentes na barreira cutânea facilitam a penetração de alérgenos alimentares e alguns estudos mostram uma prevalência de alergia alimentar em cerca de 30% das crianças com DA moderada e grave e que não respondem ao tratamento habitual, principalmente lactentes. Os principais alérgenos envolvidos são a clara de ovo, o leite de vaca e o trigo e, segundo alguns autores, a clara de ovo é o alimento mais implicado como desencadeante de DA. Outros desencadeantes podem ser agentes físicos e funcionarem como irritantes mecânicos, como a lã e as fibras de roupas sintéticas; biológicos, como bactérias e, ainda, químicos, como ácidos e solventes (Schneider *et al.*, 2013).

2.2.2 Diagnóstico da dermatite atópica

Por não haver um teste laboratorial definitivo, o diagnóstico de DA é realizado com base numa combinação de sintomas clínicos. A dermatite crónica pruriginosa e/ou recidivante, com distribuição característica dependendo da idade (Figura 5) manifesta-se em diferentes locais com pele. Nos bebés, as lesões são agudas e afetam principalmente a face, especialmente as bochechas, as flexuras dos membros, como as fossas antecubital e popliteal e o couro cabeludo. A “zona da fralda” geralmente não apresenta lesões. As lesões são papulares e eritematosas, podendo progredir para lesões exsudativas e com crostas nas fases agudas. Causam um prurido intenso e o bebé torna-se irritável e pode começar a coçar-se, o que pode conduzir a escoriações e desenvolvimento de infeções secundárias. Em crianças mais velhas e adolescentes, as lesões são menos exsudativas.

Na DA subaguda, a pele apresenta-se seca, áspera, eritematosa e descamativa. O coçar contínuo das lesões causa escoriações e, com a continuação deste ato, ocorre frequentemente liquenificação, ou seja, um espessamento da pele, geralmente nas flexuras dos membros, zona volar dos pulsos, tornozelos e pescoço, mas também nas protuberâncias ósseas e na testa. Nos adultos as lesões são geralmente mais localizadas e liquenificadas, nas flexuras, pulsos e tornozelos. Por vezes as lesões

afetam o pescoço, o rosto ou as mãos, mas geralmente não afetam a zona axilar e as virilhas (Bjerre *et al.*, 2017; Mendes, 2018; Weidinger *et al.*, 2015).



Figura 5 – Aspecto clínico típico e localização da dermatite atópica em diferentes idades.

(A) Aspecto em lactentes, manifestações de DA geralmente aguda; (B) Aspecto em crianças, manifestações polimórficas com diferentes tipos de lesões; (C) Aspecto em adolescentes e adultos, manifestações em adultos podem ser apenas eczema crônico da mão ou apresentar lesões semelhantes a prurigo em diferentes partes do corpo (retirado de Weidinger *et al.*, 2015).

Além disso, é importante observar a presença ou não de infeções secundárias e textura da pele (grau de hidratação). A atopia é um fator importante a ser considerado visto o caráter genético de DA, embora 10-30% dos pacientes não apresentem qualquer aumento dos níveis séricos de IgE total ou específica. Histologicamente, as lesões cutâneas apresentam grandes infiltrados de mastócitos, eosinófilos e células Th2, além de alterações celulares como hiperqueratose e hiperplasia.

Hanifin e Rajka (1980) estabeleceram critérios diagnósticos (maiores e menores), que são utilizados até a atualidade, principalmente por pediatras e alergologistas (Tabela I). A presença de, no mínimo, três critérios maiores e três menores torna sugestivo o diagnóstico de DA (Mendes, 2018; Hanifin *et al.*, 1980).

Tabela I – Critérios de diagnóstico maiores e menores da dermatite atópica, baseados em aspetos clínicos (adaptado de Hanifin e Rajka, 1980).

Critérios diagnósticos maiores
Prurido de intensidade variável
Morfologia e distribuição típicas Adultos: Liquenificação ou linearidade flexural Crianças: Envolvimento facial ou de face extensora de membros
Dermatite crónica e recidivante
História pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica, dermatite)

Critérios diagnósticos menores
Alterações visíveis como palidez facial Eritema Manchas de hipopigmentação 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 infeções 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 Acentuação perifolicular

Para avaliar a extensão e gravidade das lesões, é utilizado o índice SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) proposto pelo Consensus Report of the European Task Force on atopic dermatitis (Figura 6) (Oranje *et al.*, 2011).

SCORAD
Grupo de Trabalho Europeu sobre Dermatite Atópica

Nome: _____ Sobrenome: _____
 Data de Nascimento: _____ DD/MM/AA
 Data de Consulta: _____

INSTITUIÇÃO
MÉDICO
 Corticosteróides tópicos usados:
 Potência (Nome comercial): _____
 Quantidade/mês: _____
 Número de crises/mês: _____

A: EXTENSÃO: Indicar a área envolvida

B: INTENSIDADE

CRITÉRIO	INTENSIDADE
Eritema	
Edema/pápulas	
Exsudação/crostas	
Escoriação	
Liquenificação	
Secura cutânea*	

MÉTODOS DE CÁLCULO
 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) _____ 0 _____ 10
 PERDA DE SONO (0 a 10) _____ 0 _____ 10

TRATAMENTO

OBSERVAÇÕES

Figura 6 – Modelo representativo de folha de cálculo do SCORAD. (Adaptado de Oranje *et al.*, 2011)

O SCORAD valoriza a extensão (pela regra do 9 semelhante à das queimaduras) e intensidade, pontuando as lesões de 0 a 3. A presença de ressecamento da pele é avaliada em áreas de pele não afetadas, sintomas subjetivos (prurido e perda de sono), avaliados pelos pais ou filhos mais velhos. De acordo com a pontuação obtida, foram estabelecidos três graus: DA leve, pontuação de 0 a 25; moderada, pontuação de 25 a 50; e grave, pontuação maior que 50 (Redondo, 2012).

Existe agora também a EASI SCORAD e a PO-SCORAD ferramentas criadas, respetivamente, pela Sanofi e pela Fundação Eczema que utilizam uma pontuação clínica desenvolvida e validada por um grupo de especialistas europeus sobre a dermatite atópica: a ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis) e que podem ser feitas antes da avaliação médica ou feita pelo farmacêutico que, assim, registam a severidade do eczema e a curva de sua evolução (Fundação Pierre Fabre, 2022;

Jaume *et al.*, 2019; Portugal., 2022).

2.2.3 Microbiota associada à dermatite atópica

Shiet al. mostraram que 20 géneros normalmente encontrados em indivíduos saudáveis também ocupavam a pele de pacientes com DA. No entanto, a pele na DA é caracterizada por um desequilíbrio microbiano expresso e diversidade reduzida, manifestada especificamente como uma diminuição nos géneros *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* e *Prevotella* e um aumento acentuado de *Staphylococcus*, especialmente de *S. aureus*. A diversidade microbiana reduzida é particularmente evidente durante surtos graves da doença, com a composição relatada de *Staphylococcus* geralmente reduzida a uma única espécie, *S. aureus* (Hrestak *et al.*, 2022).

O desequilíbrio dos microrganismos comensais da pele pode não soar como uma ocorrência sinistra, no entanto, instiga outro conjunto de problemas. Como um equilíbrio normalmente garante que os comensais permaneçam benignos e/ou benéficos, uma mudança microbiana fornece espaço de crescimento para espécies cujos números maiores causam mais danos do que benefícios (Figura 7). Consequentemente, espécies recentemente dominantes podem desencadear inflamações e doenças da pele.

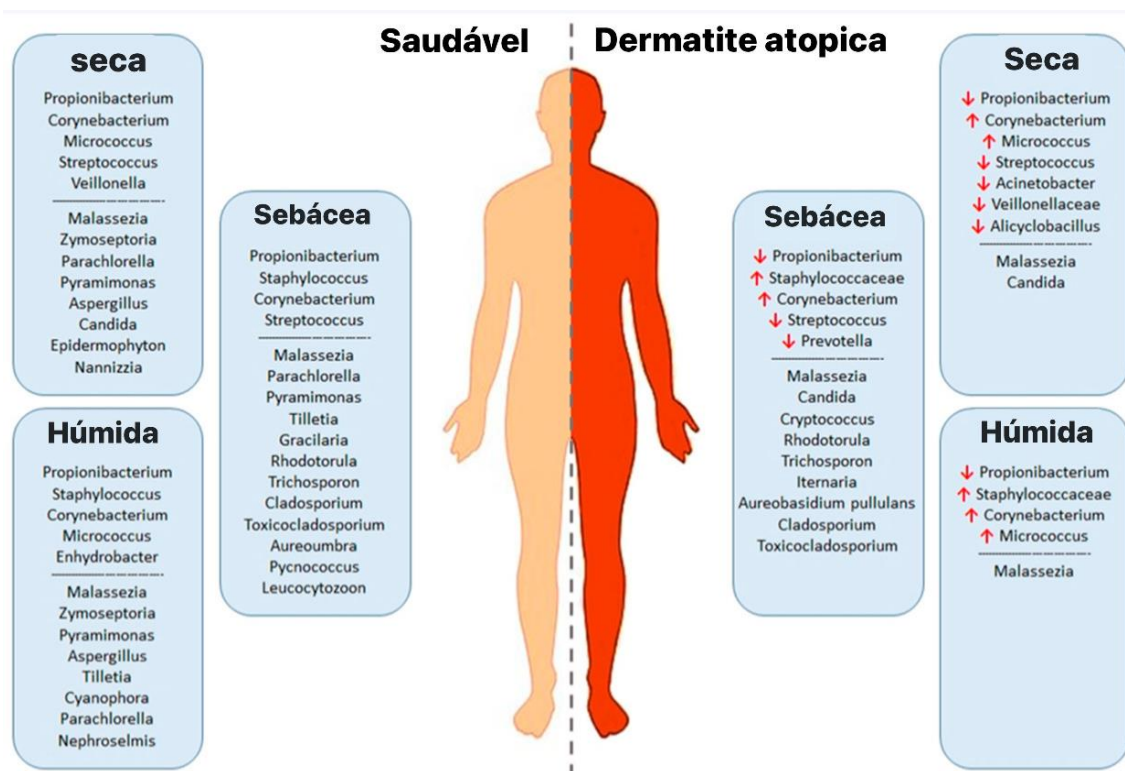


Figura 7 – Comparação da composição da microbiota entre pele saudável e pele afetada pela dermatite atópica (adaptado de (Hrestak *et al.*, 2022)).

S. aureus é a principal espécie bacteriana associada à DA e coloniza aproximadamente 9 em cada 10 pacientes com DA, podendo iniciar ou exacerbar doenças de pele quer por defeitos de barreira ou de imunidade alterada. Como se trata de um patógeno oportunista, está adaptado para aderir à pele, romper a barreira epitelial e desencadear o sistema imunológico do hospedeiro, por sua vez induzindo inflamação da pele. A prevalência de portadores de *S. aureus* em pacientes com DA é de cerca de 70% na pele com lesões em comparação com cerca de 39% na pele não lesada ou pele saudável no mesmo paciente. Foi relatado um aumento significativo na abundância de *S. aureus* e perda de espécies anaeróbias na DA, podendo atuar como um alérgeno persistente, estimulando a produção de anticorpos IgE, ou como um irritante com potencial inflamatório ao colonizar pele atópica. Embora o potencial inflamatório de *S. aureus* esteja demonstrado e a disbiose ser comum a várias doenças de pele, ainda não se sabe se essas alterações são uma consequência do estado da doença ou se *S. aureus* contribui para o início da doença (Hrestak *et al.*, 2022).

A persistência crónica do *S. aureus* em lesões cutâneas eczematosas e a dificuldade em erradicá-lo com antibióticos foram associadas à prevalência de comunidades de biofilme estafilocócico na pele de pacientes com DA. De fato, um estudo de Di Domenico *et al.* confirmou que a gravidade da DA pode estar ligada à formação de biofilme por *S. aureus*. Vários estudos concentraram-se na

interação entre *S. aureus* e a ruptura da barreira epitelial e do sistema imunológico. Ao contrário da pele saudável, a pele na DA é mais permissiva à colonização de *S. aureus* devido aos seus níveis reduzidos de AMP. A expressão reduzida de AMPs, particularmente defensinas e catelicidinas, pode ser o resultado da produção de citocinas IL-4 e IL-13 derivadas das células Th2. Também foi demonstrado que *S. aureus* adere mais fortemente à pele da DA, devido à deficiência de filagrina e corneócitos deformados do estrato córneo que como vimos anteriormente facilitava a entrada de agentes patogénicos. Além disso, *S. aureus* produz várias enzimas proteolíticas e toxinas, bem como estimula a expressão de proteases de queratinócitos endógenas, que podem romper a integridade da barreira da pele e permitir a penetração através do estrato córneo. Outras toxinas de *S. aureus* podem induzir diretamente a resposta imune tipo 2 ativando células imunes e desencadeando a expressão de mediadores inflamatórios como IL-4, IL-13, IL-22 e TSLP (Guillen, 2022).

A exsudação e a formação de crostas nas lesões de DA são indicativas de infeção, correlacionada significativamente com a abundância de *S. aureus*, apoiando a ligação entre a colonização por *S. aureus* e gravidade clínica da DA. Na DA, *S. aureus* domina a paisagem microbiana, correlacionando-se negativamente com vários comensais de pele, como *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) e *Corynebacterium* spp. e, portanto, podem estar associados com a eliminação do potencial regulador ou protetor destes microrganismos. É importante ressaltar que *S. epidermidis* pode limitar o crescimento de *S. aureus*, e a gravidade da doença está inversamente correlacionada com a abundância de *S. epidermidis* versus a abundância de *S. aureus* (Byrd et al., 2017).

Contudo, vários relatos demonstraram que o crescimento excessivo de *Staphylococcus epidermidis* também pode estar relacionado com a patogénese da DA. Normalmente percebido como um comensal da pele essencial na coordenação da maturação do sistema imunológico e no combate aos patógenos, *S. epidermidis* é, em certas condições, capaz de contribuir para a reação inflamatória na DA. Byrd et al. descobriram que, ao contrário das comunidades de *S. aureus* ligadas a crises graves de DA, estirpes de *S. epidermidis* dominaram em pacientes com manifestações de sintomas menos graves. Vários estudos relataram que não apenas espécies de *Staphylococcus* incitam o desenvolvimento de DA. Anteriormente conhecido sob o nome de *Propionibacterium acnes*, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) é um dos comensais da pele mais difundidos, desempenhando um papel nos mecanismos de defesa da pele. No entanto, *C. acnes* também pode causar danos à pele aumentando a atividade citolítica de *S. aureus*, induzindo assim a produção de citocinas pró-inflamatórias (Hrestak et al., 2022).

Em contraste com numerosos estudos sobre bactérias da pele, os relatos sobre a diversidade da microbiota na DA são escassos. Tal como acontece em indivíduos saudáveis, espécies de *Malassezia* (especialmente *M. globosa* e *M. stricta*) foram predominantes em pacientes com DA. *M. stricta* dominou sobre *M. globosa* em pacientes com doença leve ou moderada, enquanto a proporção das duas espécies foi igual em pacientes com doença grave. As espécies de *Malassezia* demonstraram penetrar na barreira epitelial de pacientes com DA, causando ativação de células imunes e inflamação da pele. Além disso, os alérgenos de *Malassezia* podem desencadear uma resposta de IgE específica, contribuindo para a doença. Quanto a outros fungos, *Candida albicans*, *Cryptococcus diffluense* e *Cryptococcus liquifaciens* foram detetados mais frequentemente em pacientes com DA do que em indivíduos saudáveis. No entanto, o papel dessas espécies na fisiopatologia da DA precisa ser melhor elucidado (Hrestak *et al.*, 2022).

Ao contrário das comunidades microbianas que frequentemente estão associadas ao início da inflamação, há evidências de que a presença de alguns microrganismos correlaciona-se negativamente com a progressão da DA (Figura 7). Scharschmidt *et al.* confirmaram que a exposição precoce a estafilococos comensais desempenha um papel na tolerância antígeno-específica que pode prevenir o desenvolvimento da DA em ratinhos. Esses resultados foram corroborados por um estudo no qual a diminuição da suscetibilidade à DA foi associada à exposição precoce de bebés a estafilococos comensais, sugerindo que a exposição a *Staphylococcus* spp. numa idade precoce é útil para uma educação adequada do sistema imunitário. (Hrestak *et al.*, 2022)

2.2.4 Prevenção da dermatite atópica

O farmacêutico comunitário tem um papel central no que diz respeito ao aconselhamento na hidratação, o mesmo se verifica em patologias mais específicas como a DA. Na DA é importante a restauração e manutenção da barreira epidérmica e isso consegue-se com o uso frequente e eficiente de emolientes. A massagem com um emoliente permite uma maior flexibilidade cutânea, suaviza, hidrata e protege a pele, proporcionando uma boa aceitação ao tratamento.

Dado que a DA não tem cura, o principal objetivo da terapêutica prende-se com proporcionar uma melhoria da qualidade de vida ao indivíduo. Assim, de uma forma geral, isto consegue-se reduzindo os sintomas através do restabelecimento da barreira cutânea, da inibição da reação inflamatória e da diminuição do prurido e, a longo prazo, controlando a doença e possíveis exacerbações (Guillen, 2022).

Nesse sentido, o tratamento visa minimizar o número de exacerbações da doença, chamadas de crises, e reduzir a duração e o grau da exacerbação, caso ocorra (Figura 8) (Thomsen, 2014).

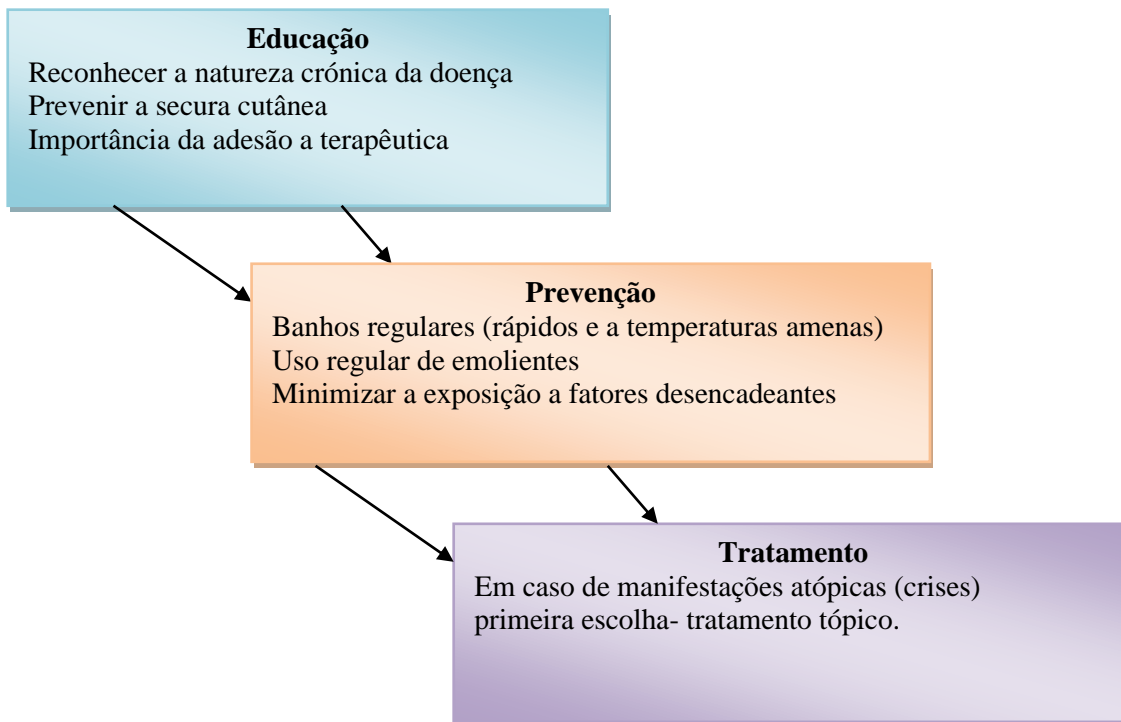


Figura 8 – Reconhecer a importância da educação, prevenção e tratamento na dermatite atópica. (adaptado de Thomsen, 2014)

A melhor forma de prevenção da DA é reduzir a xerose (secura cutânea), evitar irritantes específicos e não específicos e desencadeadores alérgicos cutâneos. A xerose é recorrentemente encontrada na DA e muitos pacientes afirmam que o controle da sua xerose prolonga o espaçamento entre crises. Quando a xerose é reduzida, o prurido reduz e o risco de infeção na pele também. Esta prevenção baseia-se principalmente na utilização de hidratantes e emolientes. O controle ambiental é outro ponto importante, pois o paciente deve evitar contacto com fatores desencadeantes da atopia, de modo a prevenir e controlar o surgimento de prurido e inflamações na derme. No entanto, a adesão a estes tratamentos tradicionais, muitas vezes é prejudicada pela falta de esclarecimento a respeito do carácter crónico e recidivante dessa enfermidade e, portanto, da necessidade de cuidados contínuos para o controle da inflamação e a restauração da barreira cutânea (Guillen, 2022; Eichenfield *et al.*, 2014 e 2017).

Os banhos são importantes para remoção de possíveis irritantes da pele, mas deve-se evitar banhos longos e muitos quentes, pois estes podem agravar a secura cutânea (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. Como tratamento adjuvante são usadas medidas antissépticas, já há muito aconselhadas por dermatologistas, como o uso de hipoclorito de sódio a 0,005% em pacientes com tendência para infeções, com DA moderada a severa. 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*. Por último, o paciente deve minimizar a exposição a fatores desencadeantes comuns, como aeroalérgenos ou alérgenos ambientais e infeções (particularmente doenças virais). Fatores desencadeantes incluem o suor, o stress psicossocial, sabonetes e detergentes agressivos, fragrâncias, tecidos de roupas ásperos ou não respiráveis, excesso de saliva principalmente nas crianças. Em situações em que as manifestações de DA estão ativas é necessário tratamento farmacológico (Eichenfield *et al.*, 2014; Gonzalez *et al.*, 2016).

2.3 Utilização de probióticos no tratamento da dermatite atópica

O tratamento atual de pacientes com DA inclui reparo e proteção da barreira cutânea com hidratantes, medicamentos anti-inflamatórios, anti-histamínicos, corticoides e terapias antimicrobianas tópicas ou sistémicas. Como essas opções de tratamento tradicionais podem ser insuficientes para certos pacientes ou estão associadas a efeitos colaterais, outros tratamentos não farmacológicos, como os probióticos, estão a ser investigados para tratar essa condição da pele.

Tendo em vista as implicações que as doenças alérgicas podem trazer tanto ao nível individual como social, torna-se necessário o desenvolvimento de novos métodos de prevenção, deteção, diagnóstico e tratamento. Com a nossa crescente compreensão do papel da microbiota na doença, os tratamentos para modular o sistema imunitário usando micróbios constituem uma nova e promissora via de investigação. Uma das formas mais diretas de o conseguir é através da utilização de probióticos, sendo assim, o uso dos probióticos como uma alternativa de tratamento e prevenção de doenças alérgicas tem sido alvo de vários estudos, uma vez que estes foram capazes de reduzir as citocinas inflamatórias o que seria desejável no tratamento das atopias (Figura 9). Embora a pesquisa sobre probióticos tópicos para DA ainda seja recente, muitos ensaios até agora mostraram resultados positivos (Roudsari *et al.*, 2015; Gonzalez *et al.*, 2016; França, 2021).

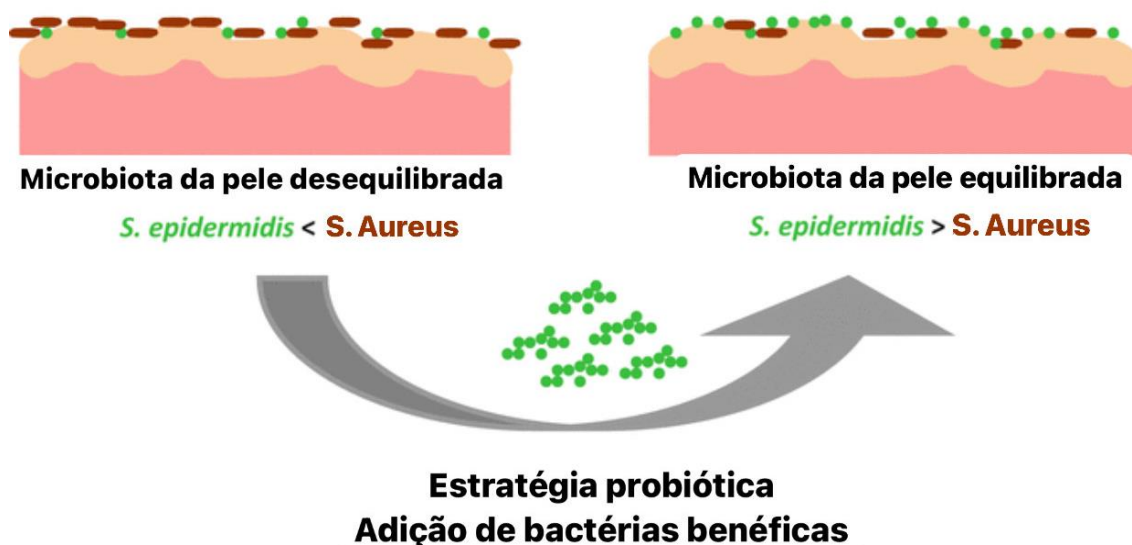


Figura 9 – Modelo representativo da ação dos probióticos sobre a microbiota cutânea (adaptado de Krutmann, 2012).

Em 2001, um painel de especialistas encomendado pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura e apoiado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os probióticos como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro" (Knackstedt *et al.*, 2020).

Os probióticos têm sido considerados pela OMS uma terapêutica alternativa mais interessante do que os antibióticos e corticoides tópicos, uma vez que não induzem resistência.

Atualmente, o termo “bacterioterapia” está ressurgindo entre a comunidade científica e engloba uma variedade de produtos bacterianos e modalidades de aplicação envolvendo espécies bacterianas isoladas ou diversas. Pode ser usado amplamente para descrever qualquer uso de bactérias ou componentes bacterianos para benefícios terapêuticos e inclui não apenas probióticos, mas também diferentes tipos de enzimas derivadas de bactérias e transplante bacteriano (Roudsari *et al.*, 2015; Egert *et al.*, 2017; França, 2021). Trabalhos recentes começaram a explorar a forma da terapia tópica poder aumentar a microflora dos pacientes com DA e induzir um saldo positivo do bioma, eliminando bactérias patogênicas e apoiando bactérias benéficas. Em 1912, foi publicado o primeiro relato do uso de probióticos diretamente na pele (uso tópico de *Lactobacillus bulgaricus*) (Tagliolatto *et al.*, 2020; Bindurani, 2019).

Ao longo da última década, o interesse no uso de probióticos tópicos para cuidados com a pele e tratamento de doenças de pele tem aumentado. Enquanto novos produtos são lançados no mercado, grupos de pesquisa têm tentado determinar sua eficácia, mecanismo de ação, segurança e indicações. Lee et al. relatam que os probióticos demonstraram eficácia em vários ensaios limitados envolvendo tratamento de dermatite atópica (Hrestak *et al.*, 2022; França, 2021; Bindurani, 2019).

As aplicações tópicas de bactérias probióticas têm um efeito direto no local da aplicação, aumentando as barreiras de defesa natural da pele. Os probióticos, assim como as bactérias residentes, podem produzir AMPs que beneficiam as respostas imunológicas cutâneas e eliminam os patógenos. Em termos de taxonomia, as bactérias probióticas mais comuns são espécies dos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, embora outras espécies de outros géneros bacterianos, como *Bacillus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, além da levedura *Saccharomyces*, também tenham sido classificadas como probióticos. Os efeitos probióticos são específicos da estirpe e da espécie, e a sua atividade biológica pode variar dependendo do microrganismo selecionado. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* pertencem à flora microbiana normal. São bactérias de Gram-positivo, anaeróbias e várias estirpes produzem não apenas ácido láctico, mas também outras substâncias antimicrobianas, como peróxido de hidrogénio e bacteriocinas (pequenas proteínas que podem ter efeito bactericida) (Figura 10). (Knackstedt *et al.*, 2020; Rusu *et al.*, 2019).

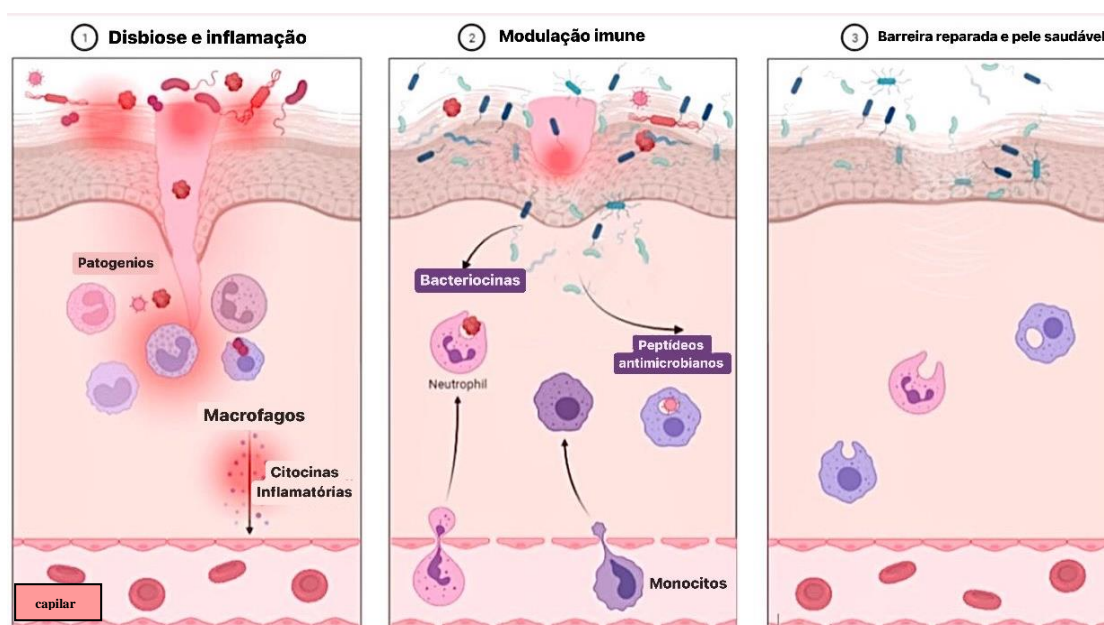


Figura 10 – Mecanismo de ação dos probióticos na melhoria da saúde da pele (adaptado de Habeebuddin *et al.*, 2022)

O mecanismo de melhoria da saúde da pele por probióticos através do bloqueio das vias inflamatórias.

- (1) A imagem mostra disbiose e infecção devido a bactérias patogénicas (cor vermelha) causando inflamação.
- (2) As bactérias probióticas (coloridas azul-esverdeadas) ocupam um nicho ecológico semelhante ao dos micróbios patogénicos e evitam a sua colonização. Os probióticos melhoram a tolerância imunológica, reduzem a inflamação e

também libertam bioquímicos importantes, como bacteriocinas, modulinas, peptídeos antimicrobianos e ácido propiónico que inibem o crescimento de micróbios nocivos.

(3) Recuperação da função de barreira da pele levando a uma pele saudável com bactérias comensais saudáveis.

Os probióticos modulam a microbiota geral e o sistema imunológico, podendo ser responsáveis pela redução da reação alérgica e da gravidade da DA. Inibem a resposta mediada por células Th2, reduzindo citocinas pró-inflamatórias e melhoram a razão Th1/Th2, a fagocitose é estimulada e os níveis de IgA aumentam. Outro mecanismo de ação probiótica é direcionado à superfície epitelial onde os probióticos modulam a integridade da barreira celular epitelial e regulam a função e expressão de proteínas e secreção de muco. Os probióticos também produzem quantidades significativas de ácidos gordos de cadeia curta após a fermentação da fibra alimentar e exercem atividades anti-inflamatórias e epiteliais potentes. As bactérias probióticas podem modular a imunidade inata e adaptativa (Rusu *et al.*, 2019; Toh *et al.*, 2012).

Várias formulações probióticas tópicas foram propostas para melhorar as condições da pele, suprimindo a inflamação e restaurando o equilíbrio da microbiota da pele. Nakatsuji demonstrou que a aplicação tópica de bactérias comensais da pele é eficaz na proteção contra espécies patogénicas, com redução da colonização por *S. aureus* devido a peptídeos antimicrobianos seletivos secretados por estafilococos comensais coagulase negativo, melhoria dos sintomas clínicos e diminuição da inflamação local (Nakatsuji *et al.*, 2017). Um grupo de autores também realizou o primeiro transplante tópico de microbiota em humanos, que envolveu dez pacientes adultos e cinco crianças, após a coleta da mucosa comensal de *Roseomonas* de sujeitos saudáveis. Após uma terapia de seis semanas, observou-se diminuição significativa do SCORAD e do prurido, bem como redução da gravidade da doença e ausência de efeitos adversos ou complicações, o que, conseqüentemente, significa menor necessidade de esteróides tópicos (Hrestak *et al.*, 2022; França, 2021).

Vários estudos também exploraram os efeitos da aplicação tópica de comensais intestinais para o tratamento da DA. Uma loção cosmética contendo *Lactobacillus johnsonii* tratado termicamente foi associada à redução da carga de *S. aureus* na pele de pacientes adultos com DA e melhoria clínica dos sintomas (Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017). Gueniche et al. descobriram que pomada tópica contendo lisado de *Vitreoscilla filiformis*, uma bactéria de Gram-negativo encontrada em fontes termais tradicionalmente usada no tratamento de doenças dermatológicas, também resultou na melhoria clínica em pacientes com DA (Hrestak *et al.*, 2022; Gueniche *et al.*, 2008).

Di Marzio et al. investigaram os efeitos de um creme contendo *Streptococcus thermophilus* sobre os níveis de ceramidas no estrato córneo de pacientes com DA. Uma aplicação durante 2 semanas, do creme que continha uma preparação sonicada da bactéria, na pele do antebraço de 11 pacientes levou a um aumento significativo e relevante nas quantidades de ceramidas cutâneas, possivelmente devido à hidrólise da esfingomielina pela esfingomielinase bacteriana. Os pacientes também apresentaram melhoria em termos de eritema, descamação e prurido (Hrestak *et al.*, 2022; Di Marzio *et al.*, 2003; Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017).

Foi realizado outro estudo clínico prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo envolvendo 75 voluntários com DA com idade entre 6 e 70 anos que aleatoriamente receberam um creme contendo 5% de lisado da bactéria não patogénica *Vitreoscilla filiformis* ou um creme veículo por 30 dias. Os autores descobriram que o grupo que recebeu o creme contendo o probiótico apresentou uma melhoria significativa dos sintomas de DA, possivelmente em parte devido à redução de *Staphylococcus aureus*, mas provavelmente relacionado com um efeito imunomodulador direto nas respostas imunes associadas à pele. Sabe-se que *S. aureus* é predominante na microbiota da pele de pacientes com DA em cargas bacterianas correlacionadas com a gravidade da doença.

O efeito de uma loção contendo a espécie probiótica tratada termicamente *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 na colonização de *Staphylococcus aureus* em 31 indivíduos com DA também foi investigado. Os autores descobriram que a aplicação da loção por 3 semanas controlou a colonização de *S. aureus* e foi associada à melhoria clínica local de acordo com o SCORAD (Hrestak *et al.*, 2022; Knackstedt *et al.*, 2020; França, 2020; Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017).

Por fim, um estudo realizado por somente sete dias, usando probiótico na forma de creme, tentou demonstrar que bactérias produtoras de ácido láctico podem aumentar a produção de ceramidas, que são reconhecidas por apresentarem atividade antimicrobiana, além de atividade anti-inflamatória.

A aplicação de bactérias probióticas selecionadas para a pele pode oferecer um efeito protetor, semelhante a uma barreira física, por meio da inibição competitiva de sítios de ligação como forma de prevenir a colonização por outras espécies bacterianas patogénicas (Roudsari *et al.*, 2015; França, 2020; Tagliolatto *et al.*, 2020). Na Tabela II, apresentam-se vários estudos realizados com probióticos.

Tabela II – Tabela resumo de estudos utilizando probióticos tópicos no tratamento da dermatite atópica mostrando as espécies utilizadas e os resultados obtidos (adaptado de Hrestak *et al.*, 2022).

Nakatsuji <i>et al.</i> , 2017	humano	aplicação tópica de bactérias comensais da pele	tópico	adultos	efeito protetor contra espécies patogênicas (colonização reduzida de <i>S. aureus</i> devido a AMPs seletivos secretados por CoNS comensal), melhoria dos sintomas clínicos e diminuição da inflamação
Nakatsuji <i>et al.</i> , 2021	humano	<i>S. hominis</i> A9 (ShA9)	tópico	adultos	menos eventos adversos associados à DA, expressão inibida de mRNA para psm α
Myles <i>et al.</i> , 2018	humano	<i>R. mucosa</i>	tópico	crianças e adultos	diminuição significativa no SCORAD e prurido, redução na gravidade da doença e sem efeitos adversos ou complicações
Blanchet-Rethoré <i>et al.</i> , 2017	humano	<i>L. johnsonii</i> tratada termicamente	tópico	adultos	melhoria clínica dos sintomas de DA em pacientes com DA moderada
Di Marzio <i>et al.</i> , 2003	humano	<i>S. thermophilus</i> sonicado	tópico	adultos	melhoria significativa na integridade da barreira cutânea, eritema, descamação e prurido
Gueniche <i>et al.</i> , 2008	humano	lisado de <i>V. filiformis</i>	tópico	crianças e adultos	melhoria clínica em pacientes com DA, diminuição dos valores SCORAD e prurido
Chang <i>et al.</i> , 2016	humano	várias cepas de bactérias	tópico	crianças (> 1 ano)	diminuição dos valores SCORAD
Aldaghi <i>et al.</i> , 2020	humano	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. euteri</i> e <i>B. infantis</i> ou vitamina D3	tópico	bebês	valores SCORAD significativamente diminuídos

A influência que os probióticos tópicos poderiam ter sobre as condições da pele ainda não foi totalmente determinada. No entanto, se probióticos tópicos pudessem ser utilizados para tratar doenças de pele, neste caso DA, isso poderia restaurar uma microbiota bem equilibrada em favor de bactérias benéficas, evitando sua destruição não discriminatória e introduzindo uma população bacteriana saudável e diversificada (Theis *et al.*, 2016).

A maneira como pacientes com diferentes microbiotas cutâneas respondem a vários probióticos tópicos não é ainda tão claro apesar da constante evolução. A dosagem e a tensão ideais para várias condições de pele ainda não foram determinadas. A estratégia de tratamento mais eficaz pode incluir uma combinação de terapia tópica e oral. Além disso, alguns autores propuseram utilizar probióticos e antibióticos orais e/ou tópicos em conjunto para permitir o direcionamento de bactérias patogênicas, ao mesmo tempo que fornecem suporte para bactérias comensais e benéficas (Knackstedt *et al.*, 2020).

Tem sido um desafio para a indústria cosmética e farmacêutica criar fórmulas tópicas que mantenham a viabilidade bacteriana probiótica desde a produção até à cadeia de valor e até ao consumidor. Embora seja uma grande promessa para o tratamento de doenças humanas, incluindo a DA, o desenvolvimento desses produtos, especialmente produtos bioterapêuticos vivos (LBPs), enfrenta muitos desafios científicos, clínicos e regulatórios. O conjunto atual de requisitos para um tipo específico de produto não é definido de forma específica ou uniforme para LBPs em nível

global, de modo que os critérios de aceitação para a qualidade, eficácia e segurança do produto geralmente não são claros ou inadequados e, eventualmente, precisam ser ajustados para um produto individual. A questão mais óbvia surge quando se considera o requisito básico do produto farmacêutico, sua esterilidade, que essas terapias evidentemente não conseguem alcançar. Além disso, a produção de LBPs é complexa devido a variações de lote para lote e muitos fatores relacionados com as condições de cultura e estabilidade do produto (viabilidade, prazo de validade, estabilidade genética) que podem influenciar as propriedades bacterianas, consequentemente alterando a eficácia ou segurança do produto. Determinar a segurança dos LBPs é diferente de outros medicamentos, pois o produto em si não atinge a circulação sistêmica, mas os seus metabolitos podem atuar direta ou indiretamente nas funções fisiológicas do hospedeiro, de modo que a toxicidade nem sempre está diretamente relacionada com a dosagem.

Em contrapartida já existem formulações que controlam a humidade pois esta permitiria que os organismos secos se hidratassem e se multiplicassem ou morressem, portanto, foram necessárias criar formulações à base de óleo. Mais uma vez a questão que se coloca é a facilidade com que os organismos podem emergir do óleo uma vez colocados na pele e, a partir daí, tornarem-se metabolicamente ativos o suficiente para fornecer os efeitos probióticos necessários.

Muitos cremes não são produzidos em condições estéreis, portanto, conservantes são frequentemente adicionados com efeitos bactericidas e/ou bacteriostáticos. Estes podem, potencialmente, afetar não apenas a viabilidade da espécie probiótica, mas também alterar inadvertidamente a microbiota do recetor. A regulação dos probióticos está principalmente preocupada com a segurança. Não há exigência específica para comercialização de probióticos e os produtos são regulamentados de acordo com seu uso final (Habeebuddin *et al.*, 2022; Puebla-Barragan *et al.*, 2021).

A microbiota da pele tem sido o novo foco de algumas empresas de cosméticos pela demonstração do seu potencial inovador e aumento de eficácia no combate às, cada vez mais prevalentes, doenças de pele como a DA e outras doenças inflamatórias. Atualmente, várias marcas associadas ao setor da dermocosmética (Vichy[®], La Roche Posay[®] e Aveeno[®]) têm colocado no mercado produtos com probióticos. É evidente a consciência de que a modulação da microbiota pode ser a chave para inúmeros problemas como doenças de pele inflamatórias e sensibilizantes. Têm apostado na aplicação de loções ou cremes tópicos com probióticos de modo a equilibrar as bactérias que formam a microbiota cutânea. Os probióticos, nestes cremes, podem ajudar a reduzir o pH da pele, acidificando ligeiramente a superfície, para ajudar a reduzir o crescimento de bactérias externas e promovendo o desenvolvimento de bactérias benéficas na pele. Ao manterem o

equilíbrio da microbiota, também ajudam a manter a integridade da barreira cutânea e favorecem o aumento da elasticidade e hidratação da epiderme.

Existem já no mercado português produtos preparados a partir de frações de probióticos (organismos lisados e fragmentados), tal como o Minéral 89 Probiotic Fractions[®], da Vichy[®] ou o LIPIKAR Baume AP+M[®], da La Roche Posay[®]. Estas fórmulas pretendem acelerar a recuperação da pele, favorecer a manutenção da função de barreira, reforçar as suas defesas naturais, reequilibrar a microbiota limitando a multiplicação e a persistência de bactérias estafilocócicas envolvidas na dermatite atópica (Aveeno, 2022; Vichy, 2022; La Roche Posay, 2022). Mundialmente já existem inúmeros produtos dermocosméticos com probióticos tópicos (Tabela III).

Tabela III – Produtos para a pele comercialmente disponíveis em todo o mundo (adaptado de Habeebuddin *et al.*, 2022).

	Marca	Tipo de produto para cuidados com a pele	Probiótico usado	Benefícios reivindicados
1	Amperna	Soro calmante Probiotic + Ds	Complexo probiótico único	Acalma a pele irritada e acalma a vermelhidão. Testado em eczema, dermatite, dermatite perioral, rosácea e pele com tendência acneica.
2	Cuidados com a pele Elissah Bio P2 Laviol	All in One Essence, tripla ação, soro facial tópico concentrado	16 tipos e 35 cepas de bactérias, incluindo 14 <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i>	Reforça a barreira da pele contra as ameaças ambientais e reduz os fatores que desencadeiam a sensibilidade, vermelhidão e irritação da pele.
3	Biossance Squalane + Gel Probiótico	Hidratante facial	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i>	Ajuda a restaurar o equilíbrio da pele e renova a barreira da pele
4	Éminence Organic Skin Care Clear Skin Probiotic Masque	Máscara facial para pele oleosa	Bactérias do ácido láctico derivadas do iogurte	Esfolia e hidrata a pele. Melhora a absorção de umidade da pele e afaste os sinais de envelhecimento. Reduz a intensidade das rugas e fecha os poros.
5	Ampola Complexo Bífida da Fábrica Manyo	Soro facial	Lisado de fermento <i>Bifida</i> , Filtrado de fermento <i>Bifida</i> , Lisado de fermento <i>Lactobacillus</i> e Lisado de fermento <i>Lactococcus</i>	Incentiva a auto-reparação da pele, hidrata, repõe a humidade e previne o envelhecimento
6	Mother Dirt AO+ Névoa	Tónico para pele oleosa e acneica	A bactéria <i>Nitrosomonas eutropha</i> derivada do solo	A névoa protege e mantém a pele saudável, restaurando e equilibrando a microbiota

Utilização de probióticos tópicos no controlo da dermatite atópica

	Marca	Tipo de produto para cuidados com a pele	Probiótico usado	Benefícios reivindicados
7	Marie Veronique Pre+Probiotic Daily Mist	Tónico para todos os tipos de pele	Um complexo microbiótico proprietário que contém uma combinação de 34 cepas vivas probióticas, incluindo uma alta concentração de <i>Bifidobacterium</i>	Equilibra a microbiota da pele, reduzindo assim as irritações da pele que levam à inflamação
8	Concentrado probiótico Columbia Skincare	Sérum para pele sensível, irritada e com tendência a rosácea	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i>	Melhorar a função imunológica da pele
9	Elizabeth Arden Superstart Probiotic Boost Skin Renewal Máscara de Biocelulose	Máscara facial para pele opaca e danificada	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i> ; cepas inativadas de <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Otimiza a microflora da pele e a defesa natural. Hidrata e suaviza a pele.
10	Glowbiotics HydraGlow Cream Oil	Óleo hidratante para pele baça e danificada pelo sol	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i>	Estimula o processo de renovação da pele
11	Tónico de brilho probiótico de beleza comestível	Sérum para acalmar a pele da vermelhidão e irritação	<i>Lactobacillus</i> Ferment Filtrate	Reduz a vermelhidão, os efeitos do envelhecimento e a irritação da pele
12	WLDKAT Prebiotic + Probiotic Pleasure Serum	Soro íntimo à base de água para uso vaginal	Fermento de <i>Lactobacillus</i>	Combate a vaginose, mantém a umidade natural, pH, aumenta o prazer e tem propriedades antibacterianas
13	Conjunto inicial Skyn Iceland Nordic Renewal Creme Pré + Probiótico	Creme Pré + Probiótico	três potentes extratos fermentados de probióticos	Renovação da pele, melhora a microbiota da pele, nutre e hidrata profundamente
14	Boscia Prebiotic + Probiotic Freshening Desodorante Corporal Total	Desodorante corporal	Lisado de Fermento de <i>Lactococcus</i>	Neutraliza o odor, restaura o equilíbrio da pele, combate a umidade e acalma para uma proteção limpa e duradoura
15	Pacifica Sun + Skincare Mineral Face Shade	Loção facial hidratante que se	Lisado de Fermento de <i>Lactococcus</i>	Fornece proteção resistente à água com uma aplicação transparente.

Utilização de probióticos tópicos no controlo da dermatite atópica

	Marca	Tipo de produto para cuidados com a pele	Probiótico usado	Benefícios reivindicados
	Coconut Probiotic FPS 30	aplica uniforme mente e deixa a pele hidratada		

III. CONCLUSÃO

Atualmente, a complexidade e importância da microbiota da pele é inegável e a distribuição dos microrganismos que a constituem revelou-se, surpreendentemente, bem mais organizada.

No geral, o papel da microbiota da pele é mais complexo e interessante do que se pensava. Dada a variabilidade individual na composição da microbiota da pele de indivíduos saudáveis, é desafiador definir um padrão de pele “saudável”, no entanto, acredita-se que uma microbiota de pele saudável é caracterizada por uma alta diversidade de bactérias comensais ou mesmo benéficas (simbióticas). O perfil microbiano revelou a presença de comunidades comensais altamente diversas ao longo de sítios topográficos distintos da pele.

A microbiota tem sido apontada como um potencial gatilho para a desregulação do sistema imunitário. Assim, a manipulação da microbiota por razões terapêuticas pode ser realizada por aplicação de probióticos.

A dermatite atópica tem vindo a aumentar em número de casos e novas terapias que permitam atuar sobre as crises e reduzir a utilização de antibioterapia e o uso de corticosteroides encontram-se em foco. Nesta perspetiva, surgiu o interesse nos probióticos de uso tópico especificamente como uma nova abordagem terapêutica. O seu uso tem demonstrado benefícios como moduladores da microbiota cutânea e principalmente 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 probióticos que apresentam benefícios no controlo da dermatite atópica, 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 (por exemplo, cremes emolientes), na dificuldade de desenvolvimento, segurança e sua fixação na epiderme. 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 expectável que novos produtos contendo probióticos surjam no mercado.

Assim, o uso de 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. Sabemos que apesar dos resultados positivos encontrados em vários estudos, a heterogeneidade obriga a cautela na interpretação e implementação na prática clínica. É necessário especificar as estirpes bacterianas de probióticos, 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 de problemas de pele severos como é o caso da dermatite atópica

BIBLIOGRAFIA

1. Byrd AL, et al. (2018). O microbioma da pele humana. *Nature Reviews Microbiologia*. volume 16: p. 143–155.
2. Roudsari MR, Sohrabvandi, RKS. (2013). Health effects of probiotics on the skin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. volume 55: p. 1219-1240.
3. Hrestak, D., et al. (2022). Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(7).
4. Anania, C., et al. (2022). Probiotics Function in Preventing Atopic Dermatitis in Children. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(5409).
5. França, K. (2021). Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol Ther*. 11: p. 71-77.
6. Habeebuddin, M., et al. (2022). Topical Probiotics: More Than a Skin Deep, in *Pharmaceutics*. S. Fattepur, Editor.
7. Pedro, P. (2018). Management of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*. 76(4).
8. D'Auria, E., et al. (2016). Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 34(2): p. 98-108.
9. Thomsen, S.F. (2014). Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. p. 354250.
10. Habeebuddin, M., et al. (2022). Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. *Pharmaceutics*. 14(3): p. 557.
11. Musthaq, S., et al. (2018). O microbioma em dermatologia. *Clinicas de Dermatologia*. Volume 36: p. 390-398.
12. Roudsari, M.R., et al. (2015). Health Effects of Probiotics on the Skin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 55(9): p. 1219-1240.
13. Schommer, N.N. and Gallo, R.L. (2013). Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology*. 21(12): p. 660-668.
14. Grice, E.A. and Segre, J.A. (2011). The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 9(4): p. 244-53.
15. Grice, E.A., et al. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* (New York, N.Y.). 324(5931): p. 1190-1192.
16. Spuls, A. et al. (2021). Phototherapy for atopic eczema. [Em linha]. Disponível em <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013870.pub2/full>. [Consultado em 20/09/2022].
17. Byrd, A.L., et al. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 16(3): p. 143-155.
18. Kim, D., et al. (2021). A Bibliometric Analysis of Atopic Dermatitis Research over the Past Three Decades and Future Perspectives. *Healthcare* (Basel, Switzerland). 9, 1749 DOI: 10.3390/healthcare9121749.

19. Guillen, J.S.Q. (2022). Approaches in the treatment of atopic dermatitis. *BWS Journal*. 4, 1-18.
20. Carvalho, S.L.C., et al. (2017). Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida da família. *BJAI*. 1, 305-310 DOI: 10.5935/2526-5393.20170043.
21. R. Tanei, Y.H., et al. (2012). Abundant immunoglobulin E-positive cells in skin lesions support an allergic etiology of atopic dermatitis in the elderly. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 27(8):952-60. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04612.x.
22. Alam, M.J., et al. (2022). Manipulating Microbiota to Treat Atopic Dermatitis: Functions and Therapies. *Pathogens*. 11(6): p. 642.
23. Paz, D.S. (2022). © EFA, *European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations*. [Em linha]. Disponível em https://www.efanet.org/images/2022/EFA_Burden_of_Atopic_Eczema.pdf. [Consultado em 25/08/2022].
24. Danby, S.G. (2016). Biological Variation in Skin Barrier Function: From A (Atopic Dermatitis) to X (Xerosis). *Curr Probl Dermatol*. 49: p. 47-60.
25. Ablett, K. and Thompson, A.R. (2016). Parental, child, and adolescent experience of chronic skin conditions: A meta-ethnography and review of the qualitative literature. *Body Image*. 19: p. 175-185.
26. Schonmann, Y., et al. (2020). Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 8(1): p. 248-257.e16.
27. 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): p. 163-169.
28. Nutten, S. (2015). Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 66(suppl 1)(Suppl. 1): p. 8-16.
29. McAleer, M.A. and Irvine, A.D. (2013). The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 131(2): p. 280-291.
30. Drislane, C. and Irvine A.D. (2020). The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 124(1): p. 36-43.
31. Mu, Z., et al. (2014). Molecular Biology of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 47(2): p. 193-218.
32. Simon, D., et al. (2019). Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *International Archives of Allergy and Immunology*. 178(3): p. 207-218.
33. Zeeuwen, P.L.J.M., et al. (2013). Microbiome and skin diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 13(5): p. 514-520.
34. Ruenger T.M., et al. (2021). *Dermatite atópica (eczema) (Eczema atópico; eczema infantil; neurodermatite; eczema endógeno)* [Em linha]. Disponível em <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/dermatite/dermatite-at%C3%B3pica-eczema#top>. [Consultado em 14/09/2022].
35. Schneider, L., et al (2013). Atopic dermatitis: practice parameter update 2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 131(2): p. 295-299.e27.

36. Bjerre, R.D., et al. (2017). The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 177(5): p. 1272-1278.
37. Mendes, A.P. (2018). Dermatite atópica. In *Cuidados não farmacológicos*.
38. Deleuran, M. and Vestergaard, C. (2014). Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 170(s1): p. 2-6.
39. Weidinger, S. and Novak, N. (2015). Atopic dermatitis. *Department of Dermatology and Allergy*. 387, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
40. Hanifin, J.M. and Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatologica Venereologica*. 92, 44-47.
41. Oranje, A.P. (2011). Practical Issues on Interpretation of Scoring Atopic Dermatitis: SCORAD Index, Objective SCORAD, Patient-Oriented SCORAD and Three-Item Severity Score. *Curr Probl Dermatol*. 41, 149–155.
42. Redondo, M. (2012). Dermatite atópica. [Em linha]. Disponível em <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-04/dermatitis-atopica/>. [Consultado em 10/09/2022].
43. Foundation, P.F. (2022). A aplicação que calcula a severidade do seu eczema: po-scorad. [Em linha]. Disponível em <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/pt/tratar/eczema-e-educacao-terapeutica/aplicacao-po-scorad>. [Consultado em 14/09/2022].
44. Jaume, M. (2019). Dermatite atópica. *Reciamuc*. 2, 161-175.
45. Portugal, S. *Dermatite atópica*. [Em linha]. Disponível em https://www.sanofi.pt/pt/atividade-portugal/Imunologia/dermatite_atopica. [Consultado em 14/09/2022].
46. Byrd, A.L., et al. (2017). Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 9(397).
47. Thomsen, S.F. (2014). Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*: p. 354250.
48. Eichenfield, L.F., et al. (2017). Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139(4): p. S49-S57.
49. Eichenfield, L.F., et al. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 71(1): p. 116-132.
50. 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.
51. Yu, Y. et al. (2019). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*. 182, 39–46. <https://doi.org/10.1111/bjd.18088>.
52. Krutmann, J. (2012). Pre- and Probiotics for Human Skin. *Clin Plast Surg*. 39(1):59-64. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.009.

53. Knackstedt, R., T. Knackstedt, and J. Gatherwright, *The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies*. *Experimental Dermatology*, 2020. 29(1): p. 15-21.
54. Egert, M. et al. (2017). The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 102(1): p. 62-69.
55. Tagliolatto, S. et al. (2020). Use of topical tyndallized probiotic bacteria in the treatment of acne vulgaris. *Surg Cosmet Dermatol*. 12: p. 148-155.
56. Bindurani, S. (2019). Review: Probiotics in dermatology. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 1(2).
57. Rusu, E., et al. (2012). Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp Ther Med*. 18(2): p. 926-931.
58. Toh, Z.Q., et al. (2012). Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 3.
59. Nakatsuji, T., et al. (2017). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine*. 9(378): p. eaah4680.
60. 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. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 10: p. 249-257.
61. Gueniche, A., et al. (2008). Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *British Journal of Dermatology*. 159(6): p. 1357-1363.
62. Di Marzio, L., et al. (2003). Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Experimental Dermatology*. 12(5): p. 615-620.
63. Theis, K.R., et al. (2016). Getting the Hologenome Concept Right: an Eco-Evolutionary Framework for Hosts and Their Microbiomes. *mSystems*. 1(2): p. e00028-16.
64. Puebla-Barragan, S. and Reid, G. (2021). Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges. *Molecules*. 26(5): p. 1249.
65. Aveeno. Aveeno®: Sinta-se bem na sua pele. [Em linha]. Disponível em: <https://www.aveeno.pt/sobre-nos>. [Consultado em 20/09/2022].
66. Vichy. O que são probióticos e quais os seus benefícios? [Em linha]. Disponível em <https://www.vichy.pt/vichy-mag/o-que-sao-probioticos-e-quais-os-seus-beneficios/vmag84869.aspx>. [Consultado em 20/09/2022].
67. Posay, L.R. What causes eczema? How to prevent it? [Em linha]. Disponível em <https://www.laroche-posay.pt/eczema/o-que-causa-o-eczema-como-o-evitar>. [Consultado em 20/09/2022].