

Cristiana Isabel Santos Costa

Influência do microbioma no desenvolvimento de Dermatite Atópica e Psoríase



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Cristiana Isabel Santos Costa

Influência do microbioma no desenvolvimento de Dermatite Atópica e Psoríase



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Cristiana Isabel Santos Costa

Influência do microbioma no desenvolvimento de Dermatite Atópica e Psoríase

Atesto a originalidade do trabalho

(Cristiana Isabel Santos Costa)

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção de grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da
Professora Maria Pia Ferraz

Resumo

A pele é o maior órgão do corpo humano, colonizado por um diverso meio de microrganismos, a maioria dos quais são inofensivos ou até benéficos para o hospedeiro. A colonização é impulsionada pela ecologia da superfície da pele, que é altamente variável dependendo da localização topográfica, fatores endógenos do hospedeiro e fatores ambientais exógenos. As respostas imunes cutâneas inatas e adaptativas podem modular a microbiota da pele, mas a microbiota também atua na educação do sistema imunológico.

Nesta dissertação pretende-se perceber a influência do microbioma no desenvolvimento de duas doenças de pele, por vezes confundidas, dermatite atópica e psoríase. Nesse sentido, foi alvo de análise as características, a constituição e a distribuição do microbioma da pele e a importância da manutenção de uma microbiota comensal equilibrada e funcional. Adicionalmente, foram identificadas as características e manifestações clínicas da dermatite atópica e psoríase, bem como os tratamentos e fármacos empregues em cada patologia. Também foi explorado o uso de prebióticos e probióticos na prevenção e tratamento. Foi ainda alvo de análise a associação das duas patologias com a microbiota cutânea alterada. Assim, enquanto a dermatite atópica é dominada por uma única espécie microbiana (*Staphylococcus aureus*), várias espécies estão associadas com a psoríase.

Concluiu-se que estas doenças são complexas e multifatoriais. Ambas determinam um impacto na qualidade de vida que pode ser devastador, com repercussões na vida pessoal, profissional, sexual e financeiras. O melhor tratamento é o tratamento personalizado que mais se adequa a cada caso e a cada doente. Desta forma, o farmacêutico é muitas vezes o primeiro interveniente neste tipo de patologias, já que o utente recorre em primeiro lugar à farmácia para reportar alguma alteração da pele. O farmacêutico deve, portanto, ser capaz de identificar os sintomas e encaminhar o utente para o seu médico, assim como recomendar estratégias de prevenção e tratamentos adequados.

Palavras-chave: Microbioma, microbiota, pele, dermatite atópica, psoríase.

Abstract

The skin is the largest organ in the human body colonized by a great diversity of microorganisms, most of them being harmless or even beneficial to the host. Colonization is driven by the ecology of the skin's surface, which is highly variable depending on the topographic location, the host's endogenous factors and exogenous environmental factors. Innate and adaptive skin immune responses can influence the skin microbiome, but the microbiome also has effects on the immunological system.

This dissertation intends to perceive the influence of the microbiome on the development of two skin diseases, that are sometimes confused, atopic dermatitis and psoriasis. In this sense, the characteristics, the constitution and distribution of the skin microbiome and the importance of maintaining a balanced and functional commensal microbiota were analyzed. Additionally, the characteristics and clinical manifestations of atopic dermatitis and psoriasis were identified, as well as the treatments and drugs used in each pathology. The use of prebiotics and probiotics was also explored as prevention and treatment. The association of the two pathologies with altered skin microbiota was also considered. Thus, while atopic dermatitis is dominated by a single microbial species (*Staphylococcus aureus*), several species are associated with psoriasis.

It was concluded that these diseases are complex and multifactorial. Both may have an impact on life quality that can be devastating with repercussions on personal, professional, sexual and financial life. The best approach to fight these diseases is a personalized treatment that will best suit each case and each patient. Thus, the pharmacist is often the first health professional in contact with these pathologies, since the patient first turns to the pharmacy to report any changes in the skin. The pharmacist must, therefore, be able to identify the symptoms and refer them to their doctor, as well as recommend prevention strategies and appropriate treatments.

Keywords: Microbiome, microbiota, skin, atopic dermatitis, psoriasis.

Agradecimentos

“O querer e o trabalho transformam o sonho em realidade”. Este é o lema que me foi há muito inculcado e me acompanhou durante todo o meu percurso enquanto estudante. Contudo, depois destes 2 anos curriculares do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas sinto a necessidade de o alterar: “O querer, o trabalho e as pessoas que nos rodeiam transformam o sonho em realidade”, porque sem as pessoas que me acompanharam durante estes 2 anos, este percurso não teria sido possível. Foram 2 anos difíceis, com muitas lágrimas e má disposição que só deram lugar aos sorrisos graças a elas, pelo que não posso deixar de lhes agradecer.

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento à Professora Maria Pia Ferraz, pela orientação, prontidão e disponibilidade que me proveu, bem como a vasta partilha de conhecimentos científicos 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, madrinha e irmã 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 me permitiram traçar mais um marco na minha vida.

Ao meu namorado, Vítor, pela ajuda, compreensão, dedicação, e até alguma paciência em momentos mais difíceis. Obrigada pelo apoio incondicional e palavras certas que foram o alento nesta longa caminhada.

Ao meu afilhado, pelos momentos de descontração por ele forçados, por todos os momentos de silêncio por mim exigidos, pela alegria contagiante, por me transmitir todo o amor e carinho e fazer-me sentir uma pessoa muito especial.

Às minhas amigas, Joana Rita e Sara, que me acompanharam, incentivaram e ampararam desde o início deste desafio, um sincero e gigante OBRIGADA. Equipa que ganha não mexe! Tornou-se imprescindível para o meu sucesso.

À Sara, a amiga, a verdadeira companheira de todas as horas, pela ajuda, pelos desabafos, e pelas palavras certas quando tudo parecia impossível. Um obrigada por estar presente em todas as viagens da minha vida!

À Marta pela compreensão da minha ausência, pelo incentivo e por nunca duvidar que chegaria até aqui.

Por fim, mas não menos importante, a todos os meus amigos, aos de sempre que continuaram presentes mesmo depois de todas as minhas ausências. Por todo o apoio, pela amizade, por todos os bons momentos e principalmente por sempre acreditarem em mim, um sincero obrigada. 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!

Índice Geral

Resumo	I
Abstract.....	II
Agradecimentos	III
Índice Geral	V
Índice de Figuras	VIII
Índice de Tabelas.....	IX
Lista de abreviaturas.....	X
I. Introdução	1
II. Desenvolvimento.....	4
1. Pele	4
2. Microbioma da Pele	5
2.1. Caracterização.....	5
2.2. Constituição.....	6
2.3. Distribuição do Microbioma da pele.....	10
2.3.1. Bactérias	11
2.3.2. Fungos	11
2.3.3. Vírus	12
3. Dermatite Atópica.....	13
3.1. Manifestações Clínicas.....	13
3.2. Diagnóstico	14

3.3.	Epidemiologia.....	15
3.4.	Causas e Fisiopatologia.....	16
3.4.1.	Barreira epidérmica perturbada.....	17
3.4.2.	Fatores Ambientais.....	17
3.4.3.	Colonização microbiana.....	18
3.5.	<i>S.aureus</i> e Dermatite Atópica.....	19
3.6.	Tratamento.....	21
3.6.1.	Corticosteroides tópicos.....	22
3.6.2.	Inibidores de calcineurina tópicos.....	22
3.6.3.	Antibioterapia.....	23
3.6.4.	Emolientes e Hidratantes.....	25
3.6.5.	Outras terapias.....	26
4.	Psoríase.....	31
4.1.	Manifestações Clínicas.....	31
4.2.	Diagnóstico.....	32
4.3.	Epidemiologia.....	33
4.4.	Causas e Fisiopatologia.....	34
4.4.1.	Comorbidades associadas.....	35
4.5.	Tratamento.....	36
4.5.1.	Educação.....	36
4.5.2.	Tratamento tópico.....	37
4.5.3.	Fototerapia.....	38

4.5.4. Tratamento sistémico.....	38
4.6. Microbioma e Psoríase.....	39
III. Conclusão.....	43
IV. Referências Bibliográficas	44

Índice de Figuras

Figura 1 - Fatores endógenos e exógenos que contribuem para a variação do microbioma da pele. Adaptado de: (Grice e Segre, 2011).....	9
Figura 2 – Fisiologia da pele e microrganismos característicos. Adaptado de: (Byrd et al., 2018).....	10
Figura 3 - Aparência clínica típica e localizações de DA em diferentes idades; (A) Em lactentes; (B) A partir de 1-2 anos de idade; (C) Adolescentes e adultos. Adaptado de: (Weidinger e Novak, 2016)	14
Figura 4 – Psoríase em placas: esquerda - cotovelo; direita - tronco. Adaptado de: (Kim et al., 2017).....	33

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da DA. Adaptado de: (Kapur *et al.*, 2018).....15

Tabela 2 – Variedade morfológica da psoríase. Adaptado de: (Mounsey e Kulakov, 2018).....32

Lista de abreviaturas

AMP - Peptídeo antimicrobiano (do inglês *Antimicrobial peptides*)

DA - Dermatite atópica

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (do inglês *Deoxyribonucleic acid*)

FLG - Filagrina

HIV - Vírus da imunodeficiência humana (do inglês *human immunodeficiency virus*)

IFN – Interferão

IgA - Imunoglobulina A

IgE - Imunoglobulina E

IL - Interleucinas

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (do inglês *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. epidermis – *Staphylococcus epidermis*

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

spp. - Espécies

TCI - Inibidores de calcineurina tópicos (do inglês *topical calcineurin inhibitors*)

TCS - Corticosteroides tópicos (do inglês *topical corticosteroids*)

TGF - Fator de crescimento transformador (do inglês *Transforming growth factor*)

TH1 – Relativo ao Linfócito T auxiliar 1 (do inglês *T helper 1*)

TH2 – Relativo ao Linfócito T auxiliar 2 (do inglês *T helper 2*)

TNF - Fator de necrose tumoral (do inglês *Tumor necrosis factor*)

UV - Ultravioleta

UVA - Ultravioleta A

UVB - Ultravioleta B

UVB NB - UVB banda estreita (do inglês UVB "narrow band")

I. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, é colonizada por milhares de microrganismos incluindo bactérias, fungos e vírus que desempenham um papel fundamental na proteção contra agentes patógenos invasores (Patra *et al.*, 2016; Byrd *et al.*, 2018). O corpo está, literalmente, colonizado por uma rica e complexa diversidade de microrganismos. Essas comunidades microbianas são de vital importância para a manutenção da saúde e o seu desequilíbrio pode resultar em doenças.

Os microrganismos presentes na pele variam de indivíduo para indivíduo e entre os diferentes locais do corpo (Grice e Segre, 2011). A diversidade do microbioma cutâneo deve-se aos diversos ambientes presentes na pele, decorrentes de uma natureza física divergente, humidade, temperatura, pH, teor de lipídios e sebo, bem como expressão de peptídeo antimicrobiano (AMP)(Patra *et al.*, 2016).

As bactérias dos géneros *Corynebacterium* e *Staphylococcus* destacam-se em locais húmidos, incluído as dobras dos cotovelos e dos pés (Grice *et al.*, 2009; Byrd *et al.*, 2018). Nos locais secos há uma maior diversidade, destacando-se a prevalência de β -Proteobacteria e Flavobacteriales em relação aos outros microambientes. Em geral, os locais sebáceos são menos diversos, menos uniformes e menos ricos do que os locais húmidos e secos (Grice *et al.*, 2009).

Por outro lado, no caso dos fungos a sua diversidade é mais dependente do local do corpo do que do indivíduo. *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Debaromyces*, *Cryptococcus* e, em alguns locais, *Candida* são microrganismos comensais cutâneos fúngicos (Findley *et al.*, 2013). Ao contrário do que acontece com bactérias e fungos, a colonização por vírus de DNA eucariótico é específica para o indivíduo em vez do local anatómico (Byrd *et al.*, 2018). As famílias virais mais comuns na pele adulta incluem Circoviridae, Polyomaviridae e Papillomaviridae (Schneider e Nelson, 2019).

A microbiota comensal da pele é o conjunto de microrganismos que não são prejudiciais e podem fornecer benefícios ao hospedeiro (Kong e Segre, 2012). A maioria das doenças da pele estão associadas a alterações da microbiota, isto é, quando o

equilíbrio entre os microrganismos comensais e patógenos é alterado, sendo este fenómeno designado por disbiose (Byrd *et al.*, 2018).

As doenças da pele resultantes desta disbiose que serão abordadas ao longo desta dissertação são a dermatite atópica e a psoríase. A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica da pele que se caracteriza por pele seca e vermelha, prurido intenso e lesões escamosas recorrentes com uma distribuição típica (Williams e Gallo, 2015; Weidinger e Novak, 2016; Byrd *et al.*, 2018). A fisiopatologia da DA ainda não é totalmente compreendida (Nomura e Kabashima, 2016). Embora se saiba, que consiste em vias complexas imunológicas e inflamatórias na barreira cutânea, envolvendo múltiplos tipos celulares no seu desenvolvimento, progressão e patologia (Hanifin, 2009; Nomura e Kabashima, 2016). A DA tem uma associação bem conhecida com a microbiota cutânea alterada, com uma alta prevalência de colonização por *Staphylococcus aureus* e infeções secundárias (Paller *et al.*, 2019), colonizando aproximadamente 9 em cada 10 pacientes com DA (Kapur *et al.*, 2018).

Por sua vez, a psoríase é uma doença genética imunomediada, inflamatória, e crónica da pele (Kamiya *et al.*, 2019). É uma doença multissistémica com envolvimento predominantemente cutâneo e articular (Kim *et al.*, 2017), apresentando lesões escamosas bem definidas (Mounsey e Kulakov, 2018). Inicialmente a psoríase estava associada a um distúrbio primário dos queratinócitos epidérmicos, com inflamação secundária, mas pesquisas mais recentes sugerem um mecanismo mais complexo, com células T, células dendríticas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) envolvidos na patogénese (Mounsey e Kulakov, 2018).

Acredita-se que a psoríase esteja associada a uma disbiose caracterizada por uma perda de diversidade microbiana e um aumento em números absolutos e abundância relativa de bactérias patogénicas (Thio, 2018).

Ao longo desta dissertação as doenças da pele serão divididas em quatro subgrupos que compreendem as manifestações clínicas, diagnóstico, epidemiologia, causas e fisiopatologia.

Para a elaboração desta dissertação foram utilizados artigos obtidos nas bases de dados on-line da Pubmed, NCBI e Scielo. Para realizar a pesquisa foram tidas em consideração algumas palavras-chave, nomeadamente: “microbioma”, “microbiota”, “pele”, “dermatite atópica”, “psoríase”. Sempre que necessário foram utilizados operadores booleanos. A pesquisa tem por base registar, analisar e relacionar factos acerca do tema em artigos científicos, revisões bibliográficas e livros. Realizaram-se diferentes pesquisas no âmbito de cada tema, efetuando-se primeiramente a análise dos resumos/*abstracts*. Continuamente a este trabalho foram excluídos artigos fora do âmbito da pesquisa e artigos duplicados. Com vista a obter uma informação atual e o mais verdadeira possível, foi dada ênfase a artigos publicados após o ano de 2010 e excluídos artigos com mais de 20 anos.

A elaboração desta dissertação tem como objetivo primordial analisar a influência do microbioma no desenvolvimento de dermatite atópica e psoríase, assim como apresentar a estrutura e flora da pele e descrever o seu microbioma. Também se pretende conhecer as manifestações clínicas e o diferente diagnóstico da DA e psoríase. Pretende-se ainda apresentar o tratamento assim como alguns cuidados a ter com a pele nas doenças acima mencionadas.

A escolha deste tema teve como base o interesse pessoal em melhorar os conhecimentos sobre o assunto por proximidade familiar e pessoal de casos de DA e psoríase. Para além disso, o facto de todo o ecossistema importante para a saúde da pele se tratar de um tema cada vez mais atual, e serem realizados vários estudos nesta área, ainda gera alguma controvérsia da sua influência nestas patologias. Adicionalmente, o facto de ser profissional de farmácia de oficina salienta ainda maior interesse nesta área, uma vez que o farmacêutico é muitas vezes o primeiro interveniente neste tipo de patologias, já que o utente recorre em primeiro lugar à farmácia para reportar alguma alteração da pele.

II. Desenvolvimento

1. Pele

A pele humana é o maior órgão do corpo, com diversos ecossistemas físicos, químicos e biológicos com uma superfície de 1,8 m² (Patra *et al.*, 2016). Estruturalmente, a pele é composta por duas camadas distintas: a epiderme e a derme. A camada mais externa, a epiderme, é composta por diferentes camadas de queratinócitos. A camada superior da epiderme, ou estrato córneo, é composta por terminais queratinócitos diferenciados enucleados que são quimicamente reticulados para fortalecer a barreira da pele (Byrd *et al.*, 2018).

À medida que os queratinócitos se dividem, movem-se da camada mais profunda para as camadas mais superficiais da epiderme. Quando atingem a camada córnea (a camada mais externa) são eliminados no processo de renovação da epiderme, por exemplo após o banho ou após coçar, este processo designa-se por "descamação". Na epiderme saudável, há um equilíbrio entre o processo de proliferação e descamação que resultam numa renovação completa aproximadamente a cada 28 dias. A importância de tal equilíbrio reside na constatação de que algumas doenças de pele surgem da proliferação alterada e processos de descamação (Baroni *et al.*, 2012).

O processo descamativo da epiderme, especificamente do estrato córneo, é um fenómeno que ocorre normalmente em todos os mamíferos e, por isso, muitas vezes este é desmerecido. A descamação só chama atenção e torna-se preocupante quando passa a ser excessiva e, portanto, perceptível (Milstone, 2004).

As alterações do processo natural de descamação podem ser classificadas de moderadas a muito acentuadas, desde uma descamação pouco visível com sensação de aspereza e secura da pele, até um quadro mais severo onde se verifica a acumulação de escamas espessas e quebradiças à sua superfície. Para além disso, a descamação excessiva pode representar um grave problema na qualidade de vida por originar prurido, desconforto e constrangimento pelo aspeto da pele (Moncrieff *et al.*, 2013).

2. Microbioma da Pele

2.1. Caracterização

A superfície epitelial envolve-se numa relação mutualística com uma ampla gama de microrganismos compostos, incluindo bactérias, fungos e vírus, (Patra *et al.*, 2016), todos eles residindo na superfície da pele, dentro do folículo piloso e na derme, chamados coletivamente de "microbiota"(Schneider e Nelson, 2019).

Estes microrganismos variam entre indivíduos e entre diferentes locais do corpo, sendo que, é mais provável que os microrganismos encontrados nas mesmas zonas do corpo de diferentes indivíduos sejam semelhantes, do que, os microrganismos encontrados em diferentes zonas do corpo no mesmo indivíduo (Grice e Segre, 2011).

O termo “Microbioma” inclui os microrganismos, os seus genomas e as condições ambientais em que vivem (Schneider e Nelson, 2019). O microbioma da pele é conhecido por depender do "microambiente" local da pele. Em adultos, existem diferenças na composição da população bacteriana, diversidade e uniformidade entre os locais que são relativamente mais sebáceos, húmidos ou secos (Grice *et al.*, 2009).

Muitas doenças de pele estão associadas a alterações da microbiota, sendo este fenómeno designado por disbiose. As disbioses são frequentemente provocadas por espécies comensais comuns. Considera-se que tanto as doenças de pele comuns como as mais raras tenham as contribuições de espécies individuais e de alterações na comunidade microbiana (Byrd *et al.*, 2018). A comunidade microbiana é vital para a saúde da pele, pois ajuda a estabelecer e modular a imunidade cutânea e a defesa do hospedeiro por meio da produção de peptídeos antimicrobianos (AMPs) (Schneider e Nelson, 2019).

A diversidade do microbioma cutâneo deve-se aos diversos ambientes presentes na pele, decorrentes de uma natureza física divergente da pele, humidade, temperatura, pH, teor de lipídios e sebo, bem como expressão de peptídeo antimicrobiano (AMP) (Patra *et al.*, 2016).

Locais fisiologicamente comparáveis possuem comunidades bacterianas semelhantes. A complexidade e estabilidade da comunidade microbiana dependem das características específicas do local da pele (Grice *et al.*, 2009).

A caracterização da microbiota que habita locais específicos pode fornecer informações sobre o delicado equilíbrio entre a saúde da pele e as doenças. Certos distúrbios dermatológicos manifestam-se em locais estereotipados da pele, por exemplo, psoríase no cotovelo externo e DA (eczema) na dobra interna do cotovelo (Grice *et al.*, 2009; Byrd *et al.*, 2018). Além disso, a exposição a antibióticos, práticas higiênicas modificadas e mudanças no estilo de vida têm o potencial de alterar o microbioma da pele seletivamente e podem estar na base do aumento da incidência de doenças humanas, como DA (Grice *et al.*, 2009).

Mais abundantes em locais húmidos, as glândulas sudoríparas são importantes para termorregulação através da evaporação da água, que também acidifica a pele, tornando condições desfavoráveis ao crescimento e colonização de certos microrganismos. Além disso, o suor contém moléculas antimicrobianas, como ácidos gordos livres e AMPs, que inibem a colonização microbiana (Byrd *et al.*, 2018).

2.2. Constituição

A hora do nascimento marca uma mudança significativa para a pele do recém-nascido à medida que ela passa por transições de um ambiente aquoso e praticamente estéril do útero para um gasoso com constante interação microbiana. Durante os primeiros dias após o nascimento, a rápida colonização da superfície coincide com mudanças significativas na função de barreira da pele. Redução na perda de água transepidérmica, pH da pele, atividade sebácea e aumento no conteúdo de água são algumas das mudanças implicadas na criação de um ambiente propício à colonização de algumas espécies bacterianas e proibitivo para outras (Capone *et al.*, 2011).

No entanto, a fixação de comunidades microbianas pode começar no útero. A exposição precoce a microrganismos no útero pode preparar o sistema imunológico do bebé para os desafios do ambiente externo (Schneider e Nelson, 2019).

O nascimento marca uma transição abrupta, com exposição aumentada a microrganismos e antígenos. A composição das comunidades microbianas em bebês é diferente daquela observada mais tarde na vida e pode ser influenciada, pelo menos inicialmente, por fatores exógenos, como tipo de parto e microrganismos comensais maternos (Paller *et al.*, 2019).

O microbioma da pele dos recém-nascidos, nas 24 horas após o nascimento, é influenciado pelo tipo de parto. O microbioma do recém-nascido por parto normal é semelhante ao da vagina da mãe e o do recém-nascido de parto por cesariana assemelha-se ao da pele da mãe (Dominguez-Bello *et al.*, 2010). Bebês nascidos por cesariana são predominantemente colonizados por bactérias comensais da pele (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) em comparação com bebês nascidos de parto normal, que são colonizados por microrganismos vaginais comuns (*Lactobacillus*, *Candida albicans*) nos primeiros dias de vida (Schneider e Nelson, 2019).

A idade gestacional no parto também afeta a composição do microbioma da pele. A diversidade bacteriana geral está associada à idade gestacional. Bebês a termo possuem um aumento nos diferentes tipos de gêneros presentes. Em geral, bebês prematuros (<37 semanas) apresentam menos gêneros presentes e maior abundância de espécies específicas de pele e bactérias associadas ao intestino, incluindo *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, e *Enterococcus* em comparação com bebês nascidos a termo. As razões para esta composição alterada podem ser o facto de a pele de um bebê prematuro não estar totalmente desenvolvida e, portanto, o microambiente da pele pode permitir a colonização de microrganismos normalmente não associados à pele e variáveis inevitáveis associadas ao nascimento de um bebê prematuro, como tipo de parto, uso de antibióticos e ambiente hospitalar, provavelmente têm impacto na colonização da pele (Schneider e Nelson, 2019).

No entanto, o microbioma da pele do recém-nascido é dinâmico o suficiente para que as diferenças iniciais desapareçam dentro de um mês de vida (Capone *et al.*, 2011).

Imediatamente após o nascimento, as comunidades bacterianas na pele do bebê são indiferenciadas em todos os locais do corpo (Dominguez-Bello *et al.*, 2010). Ou seja,

a composição bacteriana e fúngica da pele é relativamente homogênea e não apresenta especificidade do local do corpo (Schneider e Nelson, 2019).

Com o avançar da idade, a diversidade e complexidade da microbiota da pele aumenta (Capone *et al.*, 2011), cerca de 1 milhão de bactérias residem por centímetro quadrado da superfície da pele, perfazendo um total estimado de 10^{10} células bacterianas crescendo em toda a pele do corpo humano. A maioria dessas bactérias são comensais ou transitórias (Patra *et al.*, 2016). A pele é assim, colonizada por microrganismos benéficos e serve como uma barreira física para prevenir a invasão de patógenos. Quando esta barreira é quebrada ou quando o equilíbrio entre os microrganismos comensais e patógenos é perturbado, pode resultar em doenças de pele ou mesmo sistêmicas (Byrd *et al.*, 2018).

A pele é única, entre as superfícies epiteliais, pelas complexas interações ecológicas com o meio ambiente (Schommer e Gallo, 2013). Fatores tais como temperatura, humidade e exposição à luz, e fatores do hospedeiro, incluindo género, genótipo, estado imunológico e uso de cosméticos, todos podem afetar a composição microbiana, o tamanho da população e a estrutura da comunidade (Figura1) (Gao *et al.*, 2007). O sistema imunológico do hospedeiro, adapta-se continuamente contribuindo para o estabelecimento de um microbioma cutâneo estável e específico do local do corpo na idade adulta (Schneider e Nelson, 2019). Além disso, a competição dentro e entre as espécies microbianas é importante para o desenvolvimento e manutenção de um microbioma saudável (Schommer e Gallo, 2013). A pubarca tem um efeito profundo na composição do microbioma da pele. As hormonas sexuais desencadeiam aumento da atividade da glândula sebácea e da glândula apócrina, resultando no aumento dos lipídios da pele que favorecem a colonização e o crescimento de bactérias lipofílicas, incluindo *Propionibacterium acnes* (Schneider e Nelson, 2019).

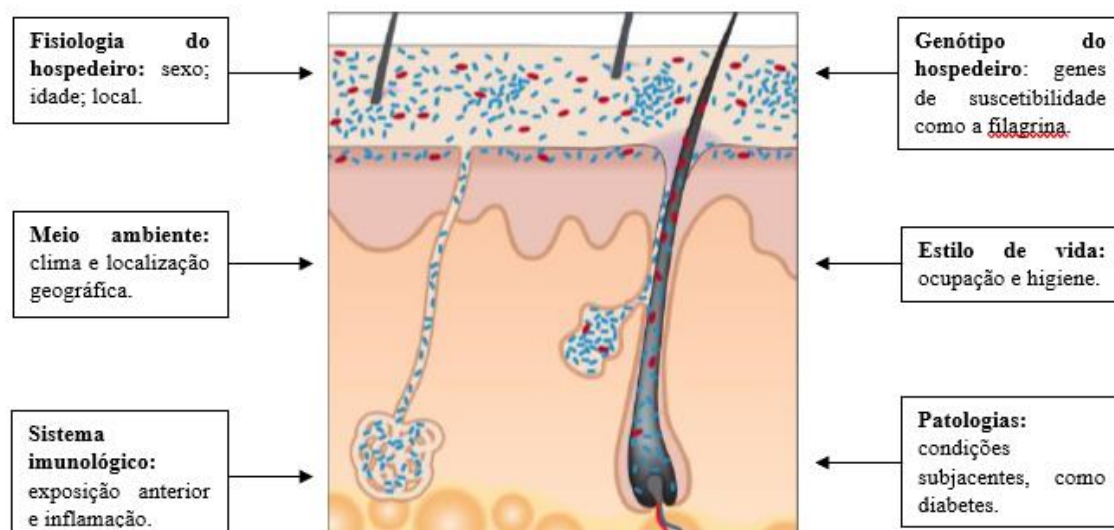


Figura 1 - Fatores endógenos e exógenos que contribuem para a variação do microbioma da pele. Adaptado de: (Grice e Segre, 2011)

A pele infantil é colonizada predominantemente por filo Firmicutes, seguidos em abundância por filo Actinobacteria, filo Proteobacteria e filo Bacteroidetes (Capone *et al.*, 2011). Em contraste com a pele adulta, sobre a qual vários estudos referem que os filo Proteobacteria, Actinobacteria e Firmicutes dominam nessa ordem (Gao *et al.*, 2007; Costello *et al.*, 2009; Grice *et al.*, 2009). A diferença na colonização de adultos em relação a crianças deve-se provavelmente ao estado de desenvolvimento, em termos de estrutura e composição da pele infantil, que pode representar um ambiente distinto para a colonização microbiana (Capone *et al.*, 2011).

A evolução específica do local das comunidades microbianas desenvolve-se ao longo dos primeiros 3 meses de vida (Capone *et al.*, 2011). Em contraste com o que é relatado na pele adulta, ou seja, que o microbioma é estabelecido e mantido ao longo do tempo (Gao *et al.*, 2007), diferenças de microflora entre locais do corpo em bebês, juntamente com o aumento medido na uniformidade populacional com a idade, indicam que o microbioma da pele infantil é instável. Essa instabilidade pode apresentar a oportunidade para o desenvolvimento de pele anormal se o estabelecimento normal da microbiota comensal for incorreto (Capone *et al.*, 2011). Desta forma, a pele do bebê é conhecida por ser sensível e propensa a condições inflamatórias, como eczema. De particular importância é o recente aumento da incidência de DA infantil (Mancini *et al.*, 2008). Além do seu papel na infecção patogênica, as comunidades bacterianas contribuem

para a homeostase cutânea afetando diretamente as respostas inflamatórias (Lai *et al.*, 2009).

2.3. Distribuição do Microbioma da pele

Compreender a composição da comunidade microbiana da pele é um avanço significativo das classificações mais antigas da microbiota cutânea que se concentrava nos microrganismos da pele apenas como patógenos ou patógenos oportunistas e vieram do desenvolvimento de métodos baseados em tecnologias de sequenciamento que são independentes da necessidade de cultivo de microrganismos (Schommer e Gallo, 2013).

O sistema ecológico em condições fisiológicas normais deve manter a homeostase entre o microbioma e o hospedeiro. Os mecanismos responsáveis por este equilíbrio permanecem em grande parte desconhecidos e foram dificultados por observações que mostram que a composição exata dos micróbios da pele varia de indivíduo para indivíduo, mas permanece um tanto estável ao longo do tempo. As interações relevantes que definem esse sistema cutâneo não se limitam apenas aquelas entre o microrganismo e o hospedeiro (Schommer e Gallo, 2013). As superfícies da pele humana são ecossistemas complexos, proporcionando diversos ambientes para microrganismos que habitam no nosso corpo.

Diferentes fatores determinam as comunidades bacterianas e fúngicas dependendo das propriedades fisiológicas da pele (Figura 2) (Findley *et al.*, 2013).

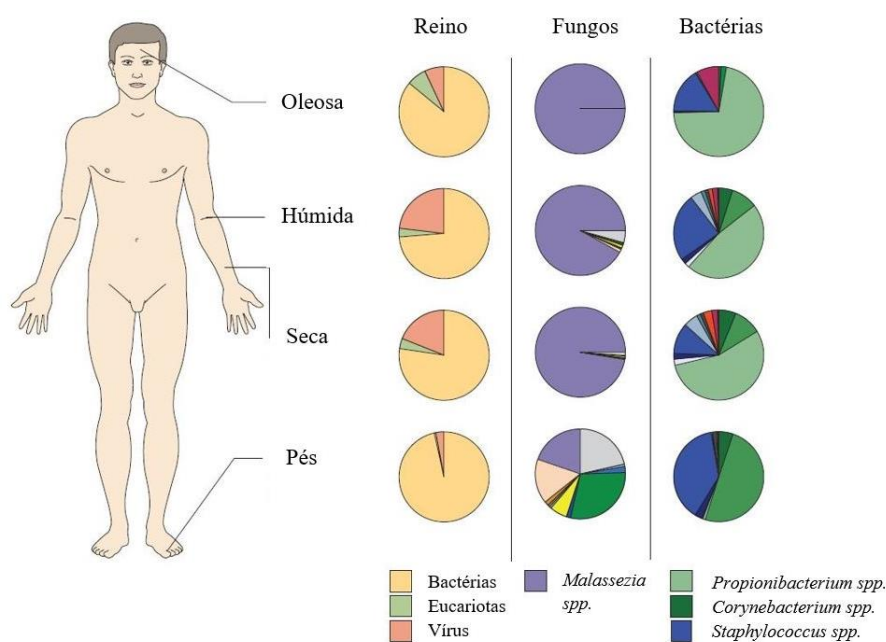


Figura 2 – Fisiologia da pele e microrganismos característicos. Adaptado de: (Byrd *et al.*, 2018)

2.3.1. Bactérias

Na pele adulta os géneros *Propionibacterium* e *Staphylococcus* predominam em locais sebáceos. Para além do género *Propionibacterium* os géneros *Corynebacterium* e *Staphylococcus* destacam-se em locais húmidos, incluído as dobras dos cotovelos e dos pés (Grice *et al.*, 2009; Byrd *et al.*, 2018). Nos locais secos há uma maior diversidade, destacando-se a prevalência de β - Proteobacteria e Flavobacteriales em relação aos outros microambientes. Em geral, os locais sebáceos são menos diversos, menos uniformes e menos ricos do que os locais húmidos e secos (Grice *et al.*, 2009). O estrato córneo infantil é relativamente mais hidratado do que o adulto, assemelhando-se assim ao microbioma da pele dos locais relativamente mais húmidos da pele do adulto. A abundância relativamente maior de *Staphylococcus* em bebés em comparação com a pele adulta concorda com os dados supracitados para locais húmidos de pele adulta (Capone *et al.*, 2011).

Nas crianças o local da nádega possui níveis mais altos de Clostridia (filo Firmicutes), enquanto as amostras de braço e testa mostram níveis elevados da classe Bacilli de Firmicutes. Na testa há níveis mais elevados do filo Actinobacteria em comparação com os outros dois locais, demonstrando semelhança com sítios sebáceos adultos (Grice *et al.*, 2009).

A interação entre os membros da microbiota residente previne a colonização por bactérias patogénicas num processo denominado "resistência à colonização". No entanto, como já referido, em determinadas situações, bactérias que são normalmente benéficas para os hospedeiros podem-se tornar patogénicas (Byrd *et al.*, 2018).

2.3.2. Fungos

A diversidade de fungos é mais dependente do local do corpo do que do indivíduo. *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Debaryomyces*, *Cryptococcus* e, em alguns locais, *Candida* são microrganismos comensais cutâneos fúngicos (Findley *et al.*, 2013).

Em contraste com as comunidades bacterianas, a distribuição dos fungos é semelhante por todo o tronco independentemente da fisiologia (Byrd *et al.*, 2018).

Malassezia são os fungos mais abundantes em todas as áreas do corpo, com o pé exibindo mais diversidade de fungos do que o resto do corpo (Schneider e Nelson, 2019). Fungos do género *Malassezia* predominam nos locais centrais do corpo e do braço, enquanto a zona dos pés é colonizada por uma enorme diversidade de fungos com baixa estabilidade ao longo do tempo (Findley *et al.*, 2013). *Malassezia* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Rhodotorula* spp. e *Epicoccum* spp. são os fungos que se destacam na zona do pé (Byrd *et al.*, 2018).

Os locais dos braços exibem uma diversidade bacteriana marcadamente maior com menor diversidade fúngica. Em contraste, os locais dos pés exibem uma diversidade fúngica marcadamente maior com menor diversidade bacteriana. Como já referido anteriormente, a complexidade do microbioma da pele sugere que diferentes características moldam as comunidades bacterianas e fúngicas da pele (Findley *et al.*, 2013).

A instabilidade da comunidade microbiana pode fornecer uma oportunidade para microrganismos potencialmente patogénicos estabelecerem a doença. Calcanhar, dedos e unhas dos pés são os locais comuns de doenças fúngicas humanas recorrentes, que podem ser resistentes ao tratamento (Findley *et al.*, 2013).

2.3.3. Vírus

Ao contrário do que acontece com bactérias e fungos, a colonização por vírus de DNA eucariótico é específica para o indivíduo em vez do local anatómico (Byrd *et al.*, 2018). As famílias virais mais comuns na pele adulta incluem Circoviridae, Polyomaviridae e Papillomaviridae (Schneider e Nelson, 2019).

3. Dermatite Atópica

DA, também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por pele seca e vermelha, prurido intenso e lesões escamosas recorrentes com uma distribuição típica (Williams e Gallo, 2015; Weidinger e Novak, 2016; Byrd *et al.*, 2018). A patogénese da doença não é completamente compreendida, no entanto parece resultar da complexa interação entre defeitos na função de barreira da pele, agentes ambientais e infecciosos e desregulação do sistema imunitário (Kapur *et al.*, 2018). Embora na maioria das vezes comece na infância, também é altamente prevalente em adultos, sendo o principal problema de saúde não fatal atribuível a doenças de pele, infligindo uma carga psicossocial substancial sobre os pacientes e os seus familiares, aumenta o risco de alergia alimentar, asma, rinite alérgica e outras doenças inflamatórias imunomediadas, e distúrbios de saúde mental (Weidinger e Novak, 2016), e portanto, tem um peso relevante nos cuidados de saúde (Williams e Gallo, 2015).

A DA é classificada em mista ou pura. A DA mista representa aproximadamente 60% dos casos e apresenta quadro respiratório associado. Por outro lado, classifica-se por DA pura quando não há doença respiratória associada (Pires e Cestari, 2005).

3.1. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da DA variam com a idade. Em lactentes, o couro cabeludo, rosto, pescoço, tronco e superfícies extensoras das extremidades são geralmente afetadas. Crianças normalmente têm envolvimento das superfícies fletoras das extremidades, ou seja, dobras do cotovelo e joelho, pescoço, pulsos e tornozelos. Na adolescência e na idade adulta, as superfícies fletoras das extremidades, mãos e pés geralmente são mais afetadas. Independentemente da idade, o prurido associado à DA geralmente continua ao longo do dia e piora à noite, levando à perda de sono com prejuízos substanciais na qualidade de vida (Weidinger e Novak, 2016).

Em todas as fases da doença, as lesões podem-se apresentar como eczemas agudas, subagudas ou crónicas. Estes estágios podem ocorrer de maneira sequencial,

embora, na maioria dos casos, coexistam em diferentes regiões do corpo ou até na mesma região, o que denota a característica evolução por surtos da afeção (Pires e Cestari, 2005).

Devido às semelhanças em alguns sintomas, por vezes torna-se difícil diferenciar a DA de outras condições de pele (por exemplo, dermatite seborreica, dermatite de contacto, psoríase ou sarna), no entanto, uma história familiar de atopia e a distribuição das lesões são úteis para fazer o diagnóstico em muitos casos (Kapur *et al.*, 2018).



Figura 3 - Aparência clínica típica e localizações de DA em diferentes idades; (A) Em lactentes; (B) A partir de 1-2 anos de idade; (C) Adolescentes e adultos. Adaptado de: (Weidinger e Novak, 2016)

3.2. Diagnóstico

Não há sinal clínico patognomónico, exame laboratorial ou característica anatomopatológica específica que permita o diagnóstico (Pires e Cestari, 2005), ou seja, não há testes de diagnóstico para DA. Portanto, o diagnóstico é baseado em critérios

clínicos específicos que levam em consideração a história do paciente e as manifestações clínicas (Kapur *et al.*, 2018).

O diagnóstico da DA é realizado através de anamnese detalhada e exame clínico minucioso procurando analisar:

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da DA. Adaptado de: (Kapur *et al.*, 2018)

Critérios principais
O paciente deve ter:
<ul style="list-style-type: none">• Uma condição de prurido na pele (ou relato dos cuidadores).
Critérios menores
Três ou mais dos seguintes critérios menores
<i>Crianças com 4 anos ou menos:</i>
<ul style="list-style-type: none">• Historial de prurido nas bochechas;• Historial de doença atópica em parentes de primeiro grau;• Eczema das bochechas, testa e/ou membros.
<i>Crianças mais velhas e adultos:</i>
<ul style="list-style-type: none">• História de prurido nas dobras da pele (por exemplo, dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, frente dos tornozelos, ao redor do pescoço);• Historial de asma ou rinite alérgica;• Historial de pele seca no geral no último ano;• Dermatite flexora visível (dobras ou dobras da pele no cotovelo, joelhos, pulsos, etc);• Início antes dos 2 anos de idade.

3.3. Epidemiologia

DA é a doença inflamatória crônica da pele mais comum e afeta entre 15% a 30% das crianças e 5% a 10% dos adultos (D'Auria *et al.*, 2016). Normalmente começa na infância sendo que aproximadamente 45% de todos os casos começam nos primeiros 6 meses de vida, 60% durante o primeiro ano e 85% antes 5 anos de idade (Kapur *et al.*, 2018). O número de crianças e adultos afetados por DA é maior nas nações industrializadas tendo crescido ao longo das últimas décadas (Williams e Gallo, 2015). Ambos os sexos são

afetados, havendo predomínio do masculino na infância e do feminino na idade adulta (Pires e Cestari, 2005).

A DA é uma doença comum na Europa, com prevalência aumentada, passando de 2%-3% em 1960 para 15%-20% no início do século XXI. A DA é especialmente prevalente em regiões temperadas, com períodos de exacerbação sazonal. Acredita-se que as alterações ambientais sejam responsáveis pelo aumento da incidência (Pires e Cestari, 2005).

3.4. Causas e Fisiopatologia

A fisiopatologia da DA ainda não é totalmente compreendida (Nomura e Kabashima, 2016). No entanto, sabe-se que consiste em vias complexas imunológicas e inflamatórias na barreira cutânea, envolvendo múltiplos tipos celulares no seu desenvolvimento, progressão e patologia (Hanifin, 2009; Nomura e Kabashima, 2016). É uma doença com contribuição de múltiplos fatores, incluindo comprometimento da barreira epidérmica, ativação de células imunes por respostas imunitárias inatas defeituosas e alterações na comunidade dos microrganismos associados (Byrd *et al.*, 2018; Kapur *et al.*, 2018). Fatores genéticos e ambientais também desempenham um papel substancial no início da DA (Williams e Gallo, 2015).

A interação dos múltiplos fatores leva a uma resposta das células T na pele. Numa fase inicial (fase aguda) as células Th2 produzem citocinas (interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13) que interrompem a expressão de proteínas estruturais e prejudicam a produção de lipídios, resultando em ruptura da barreira e redução da hidratação da pele (Malik *et al.*, 2017). Numa fase posterior (fase crônica) há uma predominância das células Th1 que produzem interferão (IFN) γ , IL-12 e IL-2, fator de crescimento transformador (TGF)- β 1 e outras citocinas pró inflamatórias (Hanifin, 2009; D'Auria *et al.*, 2016). Este processo leva à produção de Imunoglobulina E (IgE) com consequente resposta inflamatória sistêmica, levando à inflamação pruriginosa da pele (Wüthrich *et al.*, 2007; Kapur *et al.*, 2018). De referir que IFN γ pode também induzir a apoptose nos queratinócitos que, por sua vez, provocam o processo eczematoso na DA (Hanifin, 2009; D'Auria *et al.*, 2016).

3.4.1. Barreira epidérmica perturbada

A barreira da pele defeituosa permite a penetração de alérgenos ou patógenos (Malik *et al.*, 2017). A DA é uma dermatose multifatorial, sendo normalmente considerada uma afeção inflamatória de patogénese imunológica. Além das alterações imunológicas, a permeabilidade da função barreira do estrato córneo está alterada, acredita-se que essa anormalidade pode marcar a atividade da doença (Pires e Cestari, 2005).

A epiderme é composta essencialmente por lípidos. A camada superficial é composta principalmente por ceramidas, colesterol e ácidos gordos, com uma proporção aproximadamente de 3:1:1. No caso dos doentes com DA, verifica-se um nível reduzido de ceramidas aumentando a permeabilidade da pele (Wüthrich *et al.*, 2007). A barreira epidérmica perturbada provoca pele seca como consequência de uma grande perda de água transepidérmica e por aumentar a penetração de substâncias irritativas, alérgenos e microrganismos na pele (Kapur *et al.*, 2018). A rutura da barreira epidérmica pode ser causada por alterações genéticas, como mutações nulas no gene da filagrina (FLG) (Ring *et al.*, 2006). FLG é uma proteína estrutural importante para cornificação, hidratação da pele e função AMP (Malik *et al.*, 2017). Há uma forte relação entre mutações na FLG da pele e o surgimento de DA (Nomura e Kabashima, 2016). Mutações nulas na FLG são o principal fator de risco genético (Kim *et al.*, 2013; D'Auria *et al.*, 2016), causando ictiose vulgar, que é caracterizada por anormal secura da pele, característica esta frequentemente observada em pacientes com DA. Após a disfunção na barreira epidérmica e de alterações microbianas ocorre a ativação de várias vias inflamatórias (D'Auria *et al.*, 2016).

É, no entanto, importante salientar que a maioria dos pacientes com DA não tem nenhuma mutação na FLG, e até 60% dos portadores não desenvolverão a doença atópica, ou seja, as mutações na FLG não são necessárias nem suficientes para causar DA (Kim *et al.*, 2013).

3.4.2. Fatores Ambientais

Os fatores ambientais podem contribuir para aumentar ou reduzir o desenvolvimento de alergias (Ring *et al.*, 2006). Fatores ambientais, incluindo alimentos

e aeroalérgenos (por exemplo, ácaros da poeira doméstica, pólen ou pelo de animais) bem como stress físico, como o nível de hidratação e o coçar podem também desempenhar um papel importante na gravidade da doença (Williams e Gallo, 2015). A pele seca com função de barreira epidérmica reduzida causa uma hipersensibilidade não específica da pele a todos os tipos de fatores irritantes, tais como frutas cítricas, roupas de lã áspera e fumo de tabaco, e fatores físicos tais como suor, frio, calor e longa exposição a água. Não há dúvida de que o stress influencia a DA, com a maioria dos pacientes a relatar agravamento da doença em situações de maior ansiedade (Ring *et al.*, 2006).

Uma exacerbação da DA por alimentos em pacientes alérgicos a determinados produtos alimentares foi relatada repetidamente, com a grande maioria dos casos observada em crianças. Isso deve ser considerado no tratamento quando há história de alergia alimentar ou quando as medidas convencionais são ineficazes, ou seja, deve ser feito um diagnóstico apropriado da suspeita de alergia alimentar (Ring *et al.*, 2006).

Aproximadamente 35% das crianças com DA moderada a grave apresentam alergias alimentares contributivas (Kim, 2008). No geral, quanto mais jovem o paciente e quanto mais grave a DA, mais provável é que alérgenos alimentares específicos agravem a doença, no entanto, isso geralmente é aparente na história clínica. Em contraste, as alergias alimentares parecem ter pouco ou nenhum papel na DA do adulto (Akdis *et al.*, 2006).

3.4.3. Colonização microbiana

Mudanças profundas na flora cutânea ocorrem em alguns pacientes com DA e a importância patogénica dos organismos microbianos é reconhecida (Ring *et al.*, 2006). A diversidade do microbioma diminui na pele atópica inflamada, com redução dos géneros *Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium* e do filo Proteobacteria a favor do aumento do género *Staphylococcus*, *S. aureus* em particular (Paller *et al.*, 2019).

Na DA observa-se uma perda notável de bactérias estritamente anaeróbicas alterando o microbioma da pele de metabolismo anaeróbico para aeróbio. A pele saudável é normalmente privada de oxigénio, mas uma pele seca e escamosa com a função de barreira epidérmica comprometida pode aumentar a oxigenação e baixar a abundância de

bactérias estritamente anaeróbicas, como *Lactobacillus* spp. ou *Finegoldia* spp. Em condições anaeróbicas as bactérias da pele fermentam matéria orgânica, como por exemplo o aminoácido serina proveniente da degradação da FLG, originando ácido lático, ácido propiónico e outros ácidos gordos de cadeia curta. Estes metabolitos baixam o pH da pele para $\text{pH} < 5,5$, mantendo uma acidez protetora da pele. Além disso, cocos anaeróbios gram-positivos, como *Finegoldia*, *Anaerococcus* e *Peptoniphilus*, estimulam uma rápida resposta de AMPs em queratinócitos humanos, o que poderia ser um importante mecanismo de sinalização para os queratinócitos quando a pele é lesada. Na ausência parcial ou total destes organismos, a sinalização de perigo nos queratinócitos e outras funções de barreira podem ser prejudicadas, favorecendo a colonização por *S. aureus* (Fyhrquist *et al.*, 2019).

Colonização por *S. aureus* em pele com DA foi diretamente relacionada à gravidade da doença, mas, como já citado, a função de outros membros da comunidade bacteriana da pele pode ser igualmente importante (Williams e Gallo, 2015). A disbiose relacionada à DA é frequentemente caracterizada pela colonização por *S. aureus*, e perda simultânea de outras espécies potencialmente benéficas, no entanto a perda de anaeróbios na DA não parece ser impulsionada por *S. aureus* (Fyhrquist *et al.*, 2019).

A pele da DA abriga um ambiente para crescimento de bactérias muito diferente do que o da pele normal, e isso pode ser fundamental para a explicação da disbiose observada na DA. Uma barreira física da pele disfuncional leva a um aumento do pH na superfície da pele que favorece o crescimento de *S. aureus* (Williams e Gallo, 2015). Além de *S. aureus* ser comumente cultivado a partir da pele de indivíduos com DA, existem fatores adicionais que sustentam a hipótese de que a microbiota tem um papel influente na patogênese da doença (Byrd *et al.*, 2018).

3.5. *S.aureus* e Dermatite Atópica

A DA tem uma associação bem conhecida com a microbiota cutânea alterada, com uma alta prevalência de colonização por *S. aureus* e infecções secundárias que foi conhecida bem antes da aplicação de abordagens de sequenciamento de DNA (Paller *et al.*, 2019). *S. aureus* coloniza aproximadamente 9 em cada 10 pacientes com DA (Kapur

et al., 2018), podendo iniciar ou exacerbar doenças de pele quer por defeitos de barreira ou de imunidade alterada (Byrd *et al.*, 2018).

S. aureus é detetável em mais de 90% da pele com DA, embora seja detetável com menor frequência em pele saudável (D'Auria *et al.*, 2016). Relatou-se um aumento significativo na abundância de *S. aureus* e perda de espécies anaeróbias na DA (Fyhrquist *et al.*, 2019), podendo atuar como um alérgeno persistente, estimulando a produção de anticorpos IgE, ou como um irritante com potencial inflamatório ao colonizar pele atópica (Ring *et al.*, 2006). 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 (Byrd *et al.*, 2018).

Na DA, *S. aureus* domina a paisagem microbiana, correlacionando-se negativamente com vários comensais de pele, como *Staphylococcus epidermidis* e *Corynebacterium* spp. e, portanto, podem estar associados com a eliminação do potencial regulador ou protetor destes microrganismos (Fyhrquist *et al.*, 2019). A quantidade de *Staphylococcus* spp., particularmente *S. aureus* e *S. epidermidis*, é maior durante o período de erupção (exacerbação episódica) da DA em comparação com o período pós erupção. No entanto, indivíduos com episódios mais exacerbados são colonizados com estirpes dominantes de *S. aureus*. A correlação de *S. aureus* com DA resulta na exacerbação da patologia (Byrd *et al.*, 2018). 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* (Fyhrquist *et al.*, 2019).

S. aureus está associado à gravidade da doença podendo ser, por um lado, o resultado de efeitos deste, ou por outro lado, a perda de efeitos benéficos de outros membros da microbiota da pele, ou a combinação de ambos. Com a exceção de *S. aureus*, a diversidade microbiana pode estar inversamente associada com a gravidade clínica na DA (Fyhrquist *et al.*, 2019). O aumento da colonização de *S. aureus* na DA está fortemente ligada ao aumento da gravidade da doença (Pascolini *et al.*, 2011). No entanto, a associação não é claramente uma de causa e efeito, já que a eliminação de *S. aureus* não é uma solução para esta patologia (Williams e Gallo, 2015).

A exsudação e a formação de crostas nas lesões de DA são indicativas de infecção, correlacionada significativamente com a abundância de *S. aureus*, apoiando a ligação entre a colonização por *S. aureus* e gravidade clínica da DA (Fyhrquist *et al.*, 2019).

Há uma relação sofisticada entre o hospedeiro e *S. aureus*, onde fatores do hospedeiro que incluem o ambiente hostil criado pelas propriedades físicas, químicas e antimicrobianas da pele saudável, podem estar alterados na pele com DA, o que facilita a colonização. Fatores específicos de patógenos incluem mecanismos altamente evoluídos que facilitam a adesão, invasão de dissolução epidérmica e mecanismos pró-inflamatórios, promovendo ou exacerbando a componente inflamatória da DA (Paller *et al.*, 2019).

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 (Paller *et al.*, 2019). Existe maior abundância de *Staphylococcus* spp. aos 2 meses em recém-nascidos que não desenvolvem DA com 1 ano de idade do que naqueles que desenvolvem DA com 1 ano. Isto sugere que a exposição ao *Staphylococcus* spp. numa idade precoce é útil para uma educação adequada do sistema imunitário (Byrd *et al.*, 2018).

S. aureus é altamente influente na patogénese da DA, está associado a crises graves da doença e influencia significativamente o fenótipo da doença (Paller *et al.*, 2019).

3.6. Tratamento

O tratamento da DA deve ser direcionado para restaurar a barreira da pele, que inclui a sua hidratação e reparação, limitando o prurido e diminuindo a inflamação quando necessário. Portanto, a gestão bem sucedida da DA requer uma abordagem multifacetada que envolve a educação do paciente e/ou cuidador, práticas ideais de cuidado da pele (Kapur *et al.*, 2018), com o uso frequente de emolientes para restaurar a barreira epidérmica alterada, banhos de óleo e aplicação tópica de hidratantes (Ring *et al.*, 2006), tratamento anti-inflamatório com corticosteroides tópicos (TCS) e/ou inibidores de

calcineurina tópicos (TCI) e tratamento de infecções da pele. Agentes imunossupressores sistêmicos também podem ser considerados em casos graves que não podem ser controlados com cuidados da pele e terapia tópica (Kapur *et al.*, 2018).

3.6.1. Corticosteroides tópicos

Os TCS são fármacos de primeira linha para o tratamento da DA. Estes agentes efetivamente controlam crises atópicas através das suas propriedades anti-inflamatórias, anti-proliferativas e imunossupressoras (Schmitt *et al.*, 2011). Os corticosteroides são recomendados para lesões ativas de DA, manifestações cutâneas crônicas e tratamento sintomático do prurido. Devem ser aplicados todas as noites durante crises agudas da doença (Udkoff *et al.*, 2017).

Quando usados de forma adequada, os TCS são extremamente seguros e eficazes. No entanto, possíveis efeitos adversos locais do uso de TCS a longo prazo podem incluir estrias, pequenas manchas vermelhas/roxas, adelgaçamento da pele, pequenos vasos sanguíneos dilatados na superfície da pele, atrofia e acne. Efeitos adversos sistêmicos são raros e geralmente estão associados a preparações de alta potência aplicadas numa grande área de superfície corporal (Schmitt *et al.*, 2011).

Os TCS também são usados como profilaxia de crises de DA, assim como os TCI. Após a estabilização, a adição de corticosteroide tópicos duas vezes por semana ao tratamento de manutenção com emolientes reduz significativamente o risco de recaídas em indivíduos pediátricos e adultos (Schmitt *et al.*, 2011; Weidinger e Novak, 2016). No geral, a relação risco-benefício do uso profilático de TCS, a longo prazo é aceitável, pelo que áreas de DA recorrente devem ser tratadas com a aplicação de TCS de forma programada e intermitente (Udkoff *et al.*, 2017).

3.6.2. Inibidores de calcineurina tópicos

TCI são agentes de segunda linha para o tratamento de DA que atuam sobre as células T e diminuem a expressão de citocinas inflamatórias. São particularmente úteis no tratamento de locais sensíveis, como o rosto e áreas intertriginosas pois não causam atrofia cutânea (Udkoff *et al.*, 2017). TCI são agentes imunossupressores que também

mostraram serem seguros e eficazes no tratamento e profilaxia de crises de DA (Schmitt *et al.*, 2011). Efeitos adversos graves para TCI são raros, no entanto, queimaduras, irritações ou picadas ocorrem ocasionalmente durante as primeiras aplicações, que melhoram com o uso continuado. Um breve período de uso de TCS antes do tratamento com TCI pode ser usado para alívio sintomático (Udkoff *et al.*, 2017).

Pimecrolimus e tacrolímus são atualmente usados como tratamentos da DA em pacientes imunocompetentes com 2 anos de idade ou mais (Kapur *et al.*, 2018). Tacrolímus é recomendado para DA moderada a grave enquanto pimecrolimus para DA leve a moderada (Udkoff *et al.*, 2017). Dado o elevado custo destes produtos, estes geralmente são reservados para pacientes com doença persistente e/ou erupções frequentes que exijam tratamentos tópicos contínuos com corticosteroides, ou em pacientes gravemente afetados em áreas sensíveis da pele (por exemplo, ao redor dos olhos, rosto, pescoço e zonas genitais) onde a absorção sistêmica e o risco de atrofia da pele com TCS torna-se mais relevante (Kapur *et al.*, 2018).

3.6.3. Antibioterapia

A pele de pacientes com DA é frequentemente colonizada por *S. aureus*, mesmo em locais não envolvidos (Kapur *et al.*, 2018). Estas bactérias podem estar envolvidas na patogênese da DA, desencadeando múltiplas cascatas inflamatórias por meio das suas toxinas que danificam a barreira epidérmica e permitem a penetração de alérgenos (Udkoff *et al.*, 2017).

A colonização cutânea por *S. aureus* particularmente *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um dos principais desafios encontrados no tratamento da DA. Antibióticos tópicos ou sistêmicos podem ser usados para controlar a infecção por *S. aureus* na pele com DA. No entanto, o uso cuidadoso de antibióticos é necessário para controlar a ocorrência de MRSA (Kim *et al.*, 2019).

Muitos tratamentos tópicos/orais com antibióticos, incluindo mupirocina e fluocloxacilina, podem eliminar *S. aureus* num curto prazo em pacientes com DA. No entanto, poucos desses pacientes apresentam redução da gravidade da doença (Williams e Gallo, 2015). Estes tratamentos devem ser evitados em casos de DA sem evidências

claras de infecção, pois não foi demonstrado que têm benefícios e podem contribuir para a resistência microbiana aos antibióticos (Udkoff *et al.*, 2017).

A colonização por *S. aureus* recidiva com frequência em pacientes com DA após 4 a 8 semanas de tratamento com antibióticos (Gilani *et al.*, 2005). A remoção de *S. aureus* por si só não é suficiente para tratar a DA, pois anti-inflamatórios também são necessários. Além disso, também existem outras questões importantes que impedem o uso de antibióticos como método de tratamento para DA. A recente ascensão de estirpes de MRSA e a sua capacidade de colonizar a pele com DA é uma demonstração clara de uma questão fundamental (Williams e Gallo, 2015). A terapia antibiótica para pacientes com DA é relativamente inespecífico, visando principalmente todas as bactérias Gram-positivas. Assim, o tratamento da colonização de *S. aureus* com antibióticos pode afetar os microrganismos benéficos, como *S. epidermidis* (Huang *et al.*, 2009). Devem ser desenvolvidas novas terapias específicas para o *S. aureus* para substituir os antimicrobianos de amplo espectro que são usados atualmente (Byrd *et al.*, 2018).

Estudos recentes relataram que pacientes com DA podem obter benefícios com o uso de banho de água com lixívia (hipoclorito de sódio). O banho de água com lixívia parece melhorar a DA por meio de complexos efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios e antipruriginosos na pele (Williams e Gallo, 2015; Eriksson *et al.*, 2017; Maarouf e Shi, 2018). No entanto, é possível que o efeito antimicrobiano não seletivo da lixívia possa afetar os microrganismos patogênicos e comensais (Maarouf e Shi, 2018). Além disso, um estudo recente não mostrou benefícios adicionais do banho de lixívia em comparação com o banho normal, sugerindo a necessidade de pesquisas adicionais a fim de estabelecer os efeitos e segurança a longo prazo desta estratégia terapêutica (Kim *et al.*, 2019).

Quando uma infecção bacteriana secundária evidente está presente, terapêuticas de curto prazo com antibióticos tópicos e/ou orais é recomendada (Kapur *et al.*, 2018). O tratamento destas infecções secundárias generalizadas com cefalosporinas de primeira ou segunda geração ou penicilinas antiestafilocócicas durante 7 a 10 dias são geralmente eficazes no controle da infecção (Kapur *et al.*, 2018).

Pacientes com DA também são propensos a infecções virais recorrentes. Pacientes com esta condição requerem tratamento com antiviral sistêmico como aciclovir ou outros

agentes antivirais. Molusco contagioso, (género *Molluscipoxvirus*) é muito frequente, principalmente em crianças com DA. Embora a infeção geralmente seja autolimitada, as lesões costumam-se resolver lentamente em pacientes com DA. Infeção por molusco contagioso grave e persistente pode exigir laser e/ou terapia antiviral (Kapur *et al.*, 2018).

3.6.4. Emolientes e Hidratantes

A DA é associada a anormalidades na barreira cutânea que facilitam a penetração de alérgenos, irritantes e bactérias com subsequente inflamação. A falta de importantes lípidos do extrato córneo aumenta a perda transepidérmica de água, ocasionando microfissuras epidérmicas. O melhor conhecimento dessas alterações mostrou a necessidade do uso de produtos tópicos visando recompor a barreira cutânea. A hidratação da pele é geralmente mantida com duas a três aplicações diárias de humectantes com base hidrofílica (Pires e Cestari, 2005). A prevenção atual e o tratamento focam-se na restauração da função de barreira da epiderme, que é melhor alcançada com o uso de emolientes (Weidinger e Novak, 2016). O tratamento bem sucedido com emolientes na DA está associado a diminuição da abundância de espécies de *Staphylococcus* e a um aumento da diversidade bacteriana em geral (Malik *et al.*, 2017). Assim, a DA é tratada clinicamente com emolientes que promovem a integridade da barreira da pele (Byrd *et al.*, 2018).

Uma característica chave na gestão da DA é ter cuidados diários com a pele. Embora a frequência do banho seja um tanto controversa, a maioria dos especialistas sugere diariamente banho. Tomar banho uma ou duas vezes ao dia em água morna por 10 a 15 minutos é recomendado para ajudar a hidratar e limpar a pele, auxiliar no desbridamento da pele infetada, e melhorar a penetração de terapias tópicas. Produtos de limpeza hidratantes são recomendados, enquanto sabonetes perfumados devem ser evitados, pois podem irritar a pele. Depois do banho, a pele do paciente deve ser ligeiramente seca com uma toalha e hidratantes/emolientes devem ser aplicados liberalmente para ajudar a prevenir a perda de humidade e ressecamento da pele (Gittler *et al.*, 2017).

3.6.5. Outras terapias

Imunossupressores sistêmicos

Tratamento de curto prazo com agentes imunossupressores sistêmicos, tais como ciclosporina, azatioprina e metotrexato, têm-se mostrado eficazes em pacientes em que o tratamento tópico falha e, portanto, estes agentes são frequentemente recomendado para DA refratária grave (Weidinger e Novak, 2016).

Anti-histamínicos

Embora os anti-histamínicos de primeira geração não sejam recomendados rotineiramente para o tratamento de DA devido ao seu efeito sedativo e efeitos colaterais, o uso destes agentes a curto prazo pode ser útil naqueles indivíduos que vivenciem crises graves de DA, particularmente se essas crises estiverem associadas a distúrbios do sono. Anti-histamínicos de segunda geração parecem fornecer benefício modesto em pacientes com DA com gatilhos alérgicos (Kapur *et al.*, 2018).

Fototerapia ultravioleta (UV)

A terapia com UV, especialmente a modalidade UVA de onda longa, tem-se mostrado útil em muitos pacientes (Ring *et al.*, 2006). No entanto, a toxicidade a longo prazo da terapia com UV ainda é desconhecida (Kapur *et al.*, 2018).

Probióticos, Prebióticos e Simbióticos

Os mecanismos que impulsionam o desenvolvimento de doenças alérgicas no início da vida ainda não foram totalmente compreendidos. Uma das ideias amplamente reconhecidas está relacionada com a microbiota intestinal, onde a composição e o perfil das bactérias comensais interagem com o sistema imunológico em desenvolvimento. Essas interações podem influenciar a maturação imunológica, levando potencialmente a respostas alérgicas polarizadas Th2. Assim, estratégias profiláticas ou terapêuticas que visam a microbiota intestinal têm sido objeto de intensa pesquisa científica (Toh *et al.*, 2012). A permeabilidade intestinal está aumentada em pacientes com DA. Os últimos

anos trouxeram dados adicionais sobre os benefícios do tratamento com prebióticos e probióticos em pacientes com DA (Rusu *et al.*, 2019).

Os prebióticos são ingredientes não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento ou limitando algumas espécies de bactérias intestinais, têm o potencial de melhorar a saúde do hospedeiro (Rusu *et al.*, 2019). São hidratos de carbono, como frutooligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, oligossacarídeos de glucomanano, lactosacarose, lactulose, isomaltulose, rafinose, sorbitol, oligossacarídeos de soja, xilitol e xilo-oligossacarídeos. Em formulações cosméticas, os prebióticos podem ser aplicados à microbiota cutânea diretamente e aumentar seletivamente a atividade e o crescimento da microbiota cutânea normal benéfica (Al-Ghazzewi e Tester, 2014).

Os prebióticos aumentam a produção de acetato, propionato e butirato, que têm efeitos anti-inflamatórios, reduzem a geração de produtos de fermentação tóxicos e melhoram a relação Th1/Th2 (Rusu *et al.*, 2019).

Probióticos são microrganismos vivos que conferem benefício à saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas (Hill *et al.*, 2014).

Os probióticos e os prebióticos complementam-se quando usados para melhorar a saúde. A combinação dos dois conceitos é chamada de simbióticos, onde os prebióticos (ou substratos), aumentam a sobrevivência das estirpes probióticas e prolongam o período de retenção de probióticos específicos. Os simbióticos têm a capacidade de otimizar, manter e restaurar a microbiota da pele sistemicamente (por ingestão) ou por aplicações tópicas (Al-Ghazzewi e Tester, 2014).

Existem vários mecanismos pelos quais os probióticos são propostos para exibir efeitos benéficos no hospedeiro e estes podem ser amplamente classificados como de natureza microbiológica, epitelial ou imunológica. Os probióticos também podem competir com outros microrganismos pela ligação a recetores específicos nas células epiteliais do hospedeiro, evitando assim a invasão potencial de patógenos (Toh *et al.*, 2012).

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 AMP que beneficiam as respostas imunológicas cutâneas e eliminam os patógenos. Produtos nutricionais contendo prebióticos e/ou probióticos têm um efeito positivo na pele, modulando o sistema imunológico e proporcionando benefícios terapêuticos para doenças atópicas (Al-Ghazzewi e Tester, 2014).

Em termos de taxonomia, as bactérias probióticas mais comuns são espécies dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (Toh *et al.*, 2012), embora outras espécies de outros gêneros bacterianos, como *Bacillus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, além da levedura *Saccharomyces*, também tenham sido classificadas como probióticos (Al-Ghazzewi e Tester, 2014). Os efeitos probióticos são específicos da estirpe e da espécie, e a sua atividade biológica pode variar dependendo do microrganismo selecionado (Toh *et al.*, 2012). *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* pertencem à flora microbiana normal. São bactérias Gram-positivas, anaeróbias e várias estirpes produzem não apenas ácido lático, mas também outras substâncias antimicrobianas, como peróxido de hidrogênio e bacteriocinas (pequenas proteínas que podem ter efeito bactericida) (Rusu *et al.*, 2019).

Os probióticos modulam o microbioma 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, diminuem o INF- γ , a fagocitose é estimulada e os níveis de IgA aumentam (Rusu *et al.*, 2019).

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 (Caballero-Franco *et al.*, 2007). 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 (Toh *et al.*, 2012). A suposição de eficácia é que esses efeitos benéficos ocorrem sistemicamente, pelo que os probióticos exercem efeitos específicos na lúmen intestinal e em células epiteliais e células imunes com potencial antialérgico (Al-Ghazzewi e Tester, 2014).

Existem evidências significativas que demonstram que os probióticos modulam o equilíbrio Th1/Th2 para prevenir o desenvolvimento de doenças inflamatórias, como a alergia. Células mononucleares de sangue periférico humano de pacientes alérgicos tratados *in vitro* com várias bactérias de ácido láctico, incluindo, *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus rhamnosus* antes da estimulação com ácaros do pó doméstico tiveram respostas Th2 reduzidas (Toh *et al.*, 2012). Outros efeitos dos probióticos que os tornam adequados para a modulação de doenças alérgicas incluem a estimulação dos níveis de IgA da mucosa, bem como respostas de células B e T específicas para alérgenos (Toh *et al.*, 2012). É sugerido um papel potencial dos probióticos na prevenção de eczema, especialmente eczema associado a IgE (Toh *et al.*, 2012).

Um estudo que se propôs a detectar diferenças nos níveis de diferentes espécies de *Bifidobacterium* em fezes de crianças com alergia em comparação com crianças saudáveis, níveis significativamente mais elevados de *Bifidobacterium longum* foram isolados em crianças saudáveis, sugerindo o papel desta na prevenção da ocorrência de DA (Akay *et al.*, 2014). *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus* e uma mistura de diferentes espécies (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus salivarius*) melhoraram significativamente os valores de SCORAD (avaliação de gravidade da DA) em crianças (Huang *et al.*, 2017). Outro estudo que usou *Bifidobacterium breve* durante 8 semanas em pacientes com DA relatou que a pontuação da gravidade para DA melhorou significativamente e a proporção de *Bifidobacterium breve* na microflora intestinal foi aumentada no grupo tratado com probióticos (Yoshida *et al.*, 2010). Drago *et al.* usando *Lactobacillus salivarius* por 16 semanas em 38 pacientes com DA moderada a grave relataram uma melhoria no SCORAD e uma diminuição significativa das citocinas de células Th1, assim como uma redução significativa de *Staphylococcus* nas fezes no grupo tratado com probióticos (Drago *et al.*, 2011). O tratamento com *Roseomonas mucosa* foi associado a diminuições significativas na severidade da doença, na necessidade de esteroides tópicos e na carga de *S. aureus* (Myles *et al.*, 2018).

Melhorar o estado nutricional, digestão de nutrientes, resposta imune específica e não específica, efeitos benéficos no trato gastrointestinal e na pele, são argumentos para apoiar o uso de pré e probióticos em pacientes com DA. Ainda assim, não há dados suficientes na literatura para responder às perguntas sobre a dosagem ideal, o momento

ideal para iniciar o tratamento e a duração necessária para mostrar os efeitos benéficos (Rusu *et al.*, 2019).

A administração de *Lactobacillus* e de outros probióticos em mulheres grávidas diminuiu o risco para metade de desenvolver DA em crianças aos 2 anos de idade. No entanto, a eficácia dos probióticos como tratamento ainda não está claro (Malik *et al.*, 2017).

4. Psoríase

A psoríase é uma doença genética imunomediada, inflamatória, e crônica da pele (Kamiya *et al.*, 2019). É uma doença multissistêmica com envolvimento predominantemente cutâneo e articular (Kim *et al.*, 2017), apresentando lesões escamosas bem definidas (Mounsey e Kulakov, 2018). Em 30% dos pacientes com psoríase, lesões cutâneas escamosas e vermelhas são acompanhadas por artrite psoriática (Thio, 2018). Tem uma idade de início bimodal e afeta igualmente ambos os sexos (Kim *et al.*, 2017). Afeta cerca de 2% da população mundial (Thio, 2018). O seu controlo geralmente inclui uma variedade de diferentes agentes terapêuticos (Mounsey e Kulakov, 2018). Além das dimensões físicas da doença, a psoríase tem uma grande extensão emocional e efeito psicossocial nos pacientes. Pode resultar em estigmatização, baixa autoestima e aumento do stresse, afetando o funcionamento social e as relações interpessoais (Kim *et al.*, 2017).

4.1. Manifestações Clínicas

Existem diversas variantes morfológicas da psoríase, afetando a pele e as unhas (Tabela 2) (Mounsey e Kulakov, 2018). A psoríase normalmente apresenta-se em placas papuloescamosas vermelhas ou rosa de tamanhos variados, com uma escama prateada superficial (Menter e Griffiths, 2007). As lesões são normalmente simétricas, em superfícies extensoras, couro cabeludo, tronco e nádegas (Kim *et al.*, 2017). Aproximadamente metade dos pacientes apresenta alterações nas unhas, que incluem onicólise, manchas de óleo e distrofia. A falta de biomarcadores eficazes na psoríase significa que o diagnóstico depende da apresentação clínica e da história (Mounsey e Kulakov, 2018). A história natural da psoríase é tipicamente crônica e variada, mas a remissão espontânea é observada em cerca de 25% dos pacientes (Menter e Griffiths, 2007).

Tabela 2 – Variedade morfológica da psoríase. Adaptado de: (Mounsey e Kulakov, 2018)

Tipo	Prevalência	Morfologia	Áreas tipicamente afetadas
Placa	80%	Placas descamativas bem demarcadas	Cotovelos, joelhos, couro cabeludo, interglúteos, palmas e genitais
Inversa		Placas brilhantes e vermelhas sem escamas	Zonas fletoras
Gutata	10%	Pequenas placas eritematosas descamativas, com 1 cm de diâmetro, podem desenvolver infecções pós-estreptocócicas	Tronco e extremidades
Postular	3%	Pústulas estéreis monomórficas, podem estar associadas a febre	Tronco e extremidades
Palmoplantar	1,5%	Engrossamento e descamação de palmas e solas inteiras ou placas bem circunscritas	Palmas dos pés e mãos
Eritrodérmica	1,5%	Descamação inflamada generalizada e eritema em mais de 90% do corpo, desregulação da temperatura e equilíbrio de fluidos	Por todo o corpo

4.2. Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase é principalmente clínico, baseado na presença de manchas eritematosas escamosas típicas, pápulas e placas que costumam ser pruriginosas e por vezes dolorosas (Weigle e McBane, 2013).

Existem diferentes tipos clínicos de psoríase (Tabela 2), sendo mais comum a psoríase crônica em placas (Figura 4), afetando 80% a 90% dos pacientes com psoríase. A principal característica da psoríase em placas são placas bem demarcadas, simétricas e eritematosas com escamas prateadas sobrepostas (Kim *et al.*, 2017). As lesões da psoríase em placas ocorrem nas superfícies extensoras dos braços, pernas, couro cabeludo, nádegas e tronco, mas podem ocorrer em qualquer parte do corpo (Weigle e McBane, 2013). Sintomas recorrentes nas lesões ativas compreendem prurido e dor. Os pacientes podem apresentar envolvimento da unha, que se pode apresentar sem placas concomitantes. A gravidade da doença pode ser útil para orientar o controlo e é classificada como leve, moderada e grave (Kim *et al.*, 2017).



Figura 4 – Psoríase em placas: esquerda - cotovelo; direita - tronco. Adaptado de: (Kim *et al.*, 2017)

Variantes menos comuns de psoríase incluem psoríase inversa, postular, gutata e eritrodérmica. Essas variantes podem ser diferenciadas do tipo de placa comum pela morfologia. Os diagnósticos diferenciais incluem DA, dermatite de contato, líquen plano, sífilis secundária e pitiríase. A observação cuidadosa frequentemente produz o diagnóstico. Para apresentações mais atípicas, uma biópsia de pele pode ser útil (Kim *et al.*, 2017).

4.3. Epidemiologia

A prevalência exata da psoríase é incerta, mas foi estimada entre 0,5% a 4,6% em todo o mundo. Varia com o tipo de população, sendo maior em pacientes caucasianos e diminui em latitudes mais baixas (Mounsey e Kulakov, 2018). Existem duas idades

principais de início de psoríase: a maioria dos pacientes desenvolve a patologia entre as idades de 15 e 23 anos e 50 e 60 anos (Menter e Griffiths, 2007). Aproximadamente 90% dos pacientes afetados têm psoríase em placas (Weigle e McBane, 2013).

4.4. Causas e Fisiopatologia

Admitia-se originalmente que a psoríase poderia ser um distúrbio primário dos queratinócitos epidérmicos, com inflamação secundária, mas a pesquisa sugere um mecanismo mais complexo, com células T, células dendríticas e TNF- α envolvidos na patogênese (Mounsey e Kulakov, 2018). Aproximadamente um terço dos pacientes com psoríase tem um parente de primeiro grau com a doença. Muitos fatores fisiológicos, psicologicamente stressantes e fatores ambientais estão associados ao início e ao agravamento da doença (Weigle e McBane, 2013). A patogênese é multifatorial, envolvendo inflamação desregulada e associações genéticas (Kim *et al.*, 2017). A psoríase é uma doença imunomediada com predisposição genética. A presença de citocinas, células dendríticas e linfócitos T nas lesões psoriáticas promoveu o desenvolvimento de terapias biológicas (Weigle e McBane, 2013). Os mecanismos subjacentes envolvem interação complexa entre o sistema imunitário inato e adaptativo (Kamiya *et al.*, 2019).

A psoríase pode surgir em qualquer idade, sendo que a sua prevalência varia com o país, sugerindo que a etnia, a origem genética e os fatores ambientais afetam o despoletar da doença. A exacerbação da psoríase pode causar inflamação sistêmica e comorbidade cardiovascular. Fatores genéticos desempenham um papel significativo na patogênese da psoríase (Kamiya *et al.*, 2019).

Fumar aumenta o risco de psoríase e a sua gravidade. A obesidade e o uso e abuso de álcool também estão associados a esta patologia. Essas associações podem não ser causais, mas pacientes com psoríase podem ser mais suscetíveis a comportamentos prejudiciais à saúde (Weigle e McBane, 2013).

A infecção por *Streptococcus* na garganta também pode desencadear a doença ou agravar a psoríase existente. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não

demonstrou desencadear a psoríase, mas pode exacerbar a doença existente. À medida que a infecção progride, a psoríase geralmente piora (Gudjonsson e Elder, 2007).

Stress mecânico: Em pacientes com psoríase, lesões cutâneas desenvolvem-se em áreas anteriormente não envolvidas, após lesões, atritos ou infecções (fenômeno de Koebner) (Kim *et al.*, 2017). Radioterapia, UV e até uma leve irritação da pele pode desencadear novas lesões de psoríase. Tipo, local, profundidade e grau do trauma podem afetar a patogênese do fenômeno de Koebner. Considera-se que o aumento do fluxo sanguíneo da derme despoleta mediadores que desempenham um papel na patogênese da doença (Kamiya *et al.*, 2019).

Poluição do ar e exposição solar: Vários poluentes, tais como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos orgânicos voláteis, óxidos, micropartículas, metais pesados e UV danificam a pele induzindo stresse oxidativo. O Cádmiio é um dos poluentes do ar que afetam a patogênese da psoríase. Pacientes com psoríase grave apresentam mais cádmio no sangue quando comparados com a população em geral. Assim, a exposição ambiental ao cádmio pode comprometer a imunidade predispondo ao agravamento da patologia (Kamiya *et al.*, 2019).

4.4.1. Comorbidades associadas

Há evidências crescentes de que a psoríase é uma doença de inflamação sistêmica com ramificações para vários sistemas orgânicos. Portanto, os pacientes com psoríase devem receber terapia apropriada e tratamento de comorbidades para melhorar os resultados a longo prazo (Kim *et al.*, 2017).

A psoríase causa morbidade social significativa. O aumento da gravidade da doença está associado a salários mais baixos, consultas a vários médicos e menor satisfação com o tratamento. Os scores de qualidade de vida tendem a melhorar com a idade, sugerindo que os pacientes podem-se adaptar à doença ao longo do tempo (Weigle e McBane, 2013). Doenças psiquiátricas, incluindo depressão (prevalência de até 60%) e ansiedade, também podem acompanhar a psoríase (Kim *et al.*, 2017).

A psoríase está associada à artrite psoriática. A doença de pele precede a doença articular em cerca de uma década, variando de 7 a 12 anos (Kim *et al.*, 2017). A apresentação da artrite psoriática pode variar, sendo que uma característica comum é a dactilite, na qual o dedo inteiro fica inchado, geralmente chamado de dedo em salsicha. A artrite psoriática pode afetar pequenas e grandes articulações (Wilson *et al.*, 2009). Muitas das terapias atualmente disponíveis para o componente cutâneo da doença também são altamente eficazes no tratamento das articulações (Kim *et al.*, 2017).

A psoríase também foi associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e diabetes (Kim *et al.*, 2017).

4.5. Tratamento

Embora não haja cura para a psoríase, existem várias opções de tratamento eficazes. A terapia tópica é a primeira linha de tratamento para doenças leves a moderadas (Kim *et al.*, 2017). A maioria dos pacientes com psoríase tem doença leve a moderada, afetando menos de 5% da superfície corporal. Os objetivos do tratamento incluem melhoria do aspeto da pele, unhas e lesões articulares, além de melhorar a qualidade de vida (Weigle e McBane, 2013). Uma grande proporção de pacientes melhora com o tratamento tópico. Se os agentes tópicos não produzirem uma resposta adequada ou se não forem práticos devido à área de superfície corporal afetada, os pacientes podem ser encaminhados para avaliação por um dermatologista, momento no qual a terapia sistémica com adjuvantes tópicos pode ser mais adequada. A presença de artrite psoriática também pode exigir terapias sistémicas em colaboração com um reumatologista (Kim *et al.*, 2017).

4.5.1. Educação

Semelhante a todas as condições dermatológicas crónicas, é importante educar os pacientes e familiares sobre a condição, incluindo as opções de tratamento disponíveis, fatores de risco de estilo de vida, quando iniciar o tratamento e quando recorrer ao especialista. Os pacientes devem ser alertados sobre os fatores de exacerbação, incluindo stresse, uso de álcool e tabaco e uso de medicamentos como betabloqueadores,

antimaláricos e lítio (Menter e Griffiths, 2007). Como acontece com a maioria das dermatoses crônicas, a importância do uso regular de emolientes deve ser enfatizada. O tratamento deve ser individualizado para incorporar as preferências do paciente e os benefícios e efeitos adversos potenciais das terapias (Weigle e McBane, 2013; Mounsey e Kulakov, 2018).

4.5.2. Tratamento tópico

TCS: São considerados a base do tratamento tópico, os corticosteroides costumam ser bem tolerados e eficazes para pacientes com psoríase leve (Menter *et al.*, 2009). Em geral, os TCS em várias formulações, dosagens e combinações são a terapia inicial eficaz para o controle rápido dos sintomas. Para melhor penetração do medicamento, o ácido salicílico, um agente queratolítico, pode ser combinado com a terapia de esteroides para ajudar a tratar as placas com escamas mais espessas (Kim *et al.*, 2017). Os efeitos adversos locais dos corticosteroides são comuns e incluem atrofia da pele, irritação e dificuldade de cicatrização de feridas. Os efeitos sistêmicos também podem ocorrer, especialmente com o uso prolongado de agentes de alta potência. A maioria das diretrizes de tratamento recomenda reduzir gradualmente os TCS após a melhoria dos sintomas, mas os sintomas costumam retomar semanas a meses após a descontinuação (Weigle e McBane, 2013).

Análogos da vitamina D3: Calcipotriol e calcitriol, são agentes tópicos de primeira linha para o tratamento da psoríase em placa e psoríase moderadamente grave do couro cabeludo (Papp *et al.*, 2011). Reduzem os sintomas por meio da modulação da proliferação e diferenciação dos queratinócitos e da inibição da atividade dos linfócitos T (Kim *et al.*, 2017). Os análogos da vitamina D3 são usados como monoterapia ou, mais frequentemente, como terapia combinada. Os efeitos colaterais incluem dermatite irritante leve e raramente hipercalcemia com o uso excessivo (Mason *et al.*, 2009). Estes agentes têm um início de ação mais lento, mas um intervalo livre de doença mais longo do que os TCS (Weigle e McBane, 2013). A combinação de calcipotriol e betametasona demonstrou ser mais eficaz para a psoríase do que a monoterapia isoladamente (Mason *et al.*, 2009). Ensaios clínicos demonstraram incidência reduzida de eventos adversos com o uso concomitante ou sequencial de análogos da vitamina D3 e TCS (Scott *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2017).

TCI: tacrolimus e pimecrolimus são aprovados para uso em pacientes com mais de dois anos. No geral, melhoram os sintomas com menos atrofia da pele do que os TCS e são considerados tratamentos de primeira linha para psoríase facial e flexural. Relatos de eventos adversos são incomuns. O tacrolimus é superior ao pimecrolimus na redução dos sintomas da psoríase (Weigle e McBane, 2013).

Pacientes com psoríase mais grave envolvendo mais de 5% da área de superfície corporal ou envolvendo as mãos, pés, rosto ou genitais são geralmente tratados com fototerapia em combinação com terapias sistêmicas. As terapias sistêmicas incluem metotrexato, ciclosporina, acitretina e terapias biológicas (Weigle e McBane, 2013).

4.5.3. Fototerapia

A fototerapia é um tratamento básico da psoríase moderada a grave, especialmente na psoríase que não responde a agentes tópicos (Papp *et al.*, 2011). Está disponível como psoraleno mais UVA, UVB de banda larga e banda estreita (UVB NB). Devido às suas vantagens de eficácia e segurança, a terapia com UVB NB é frequentemente usada como tratamento de primeira linha. Na verdade, a terapia com UVB NB pode ser administrada a quase todos os pacientes, incluindo crianças e mulheres grávidas (Weischer *et al.*, 2004). Apesar de sua segurança, a disponibilidade limitada de centros de fototerapia e a necessidade de visitas frequentes torna esta opção extremamente inconveniente para os pacientes (Kim *et al.*, 2017).

4.5.4. Tratamento sistêmico

Acitretina: é um retinoide sintético indicado para o tratamento da psoríase moderada a grave (Lebwohl *et al.*, 2001). É um retinoide oral com início lento, de aproximadamente três a seis meses (Weigle e McBane, 2013). É utilizado como terapia adjuvante a outros agentes sistêmicos para aumentar a eficácia, diminuir as doses e reduzir a ocorrência de efeitos colaterais (Lebwohl *et al.*, 2001). No entanto, há pouca informação quanto à sua eficácia e segurança em monoterapia. Os efeitos colaterais comuns incluem secura mucocutânea, distúrbios gastrointestinais e fotossensibilidade. A acitretina é um teratogêno potente que deve ser evitado em mulheres em idade fértil (Kim *et al.*, 2017).

Metotrexato: é um inibidor da biossíntese de folato, usado pelas suas propriedades citostáticas e anti-inflamatórias no tratamento de psoríase moderadamente grave a grave, bem como artrite psoriática (Papp *et al.*, 2011). Um efeito colateral bem conhecido é a hepatotoxicidade. Outros efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia e fadiga (Kim *et al.*, 2017).

Ciclosporina: é um inibidor da calcineurina indicado para o tratamento da psoríase moderada a grave (Papp *et al.*, 2011). Há também algumas evidências de sua eficácia na artrite psoriática (Kim *et al.*, 2017). Proporciona alívio rápido dos sintomas, mas vários efeitos adversos e interações medicamentosas impedem o uso a longo prazo (Weigle e McBane, 2013). Vantagens em relação a outros agentes sistêmicos incluem rápido início de ação. Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, hipertensão, níveis elevados de triglicéridos, hiperplasia gengival, tremores, hipercalemia, inúmeras interações medicamentosas e doenças malignas, como cancro de pele e linfoma (Kim *et al.*, 2017).

Tratamento biológico: Os produtos biológicos surgiram como opções de tratamento altamente potentes em pacientes para os quais as terapias sistêmicas tradicionais falham em alcançar uma resposta adequada, não são toleradas devido a efeitos adversos ou são inadequadas devido a comorbidades (Menter *et al.*, 2008). São cada vez mais usados no tratamento da psoríase moderada a grave e na artrite psoriática. Os inibidores do TNF usados no tratamento da psoríase e da artrite psoriática incluem adalimumab, etanercept e infliximab. Das terapias biológicas, o infliximab é o que produz a resposta clínica mais rápida (Weigle e McBane, 2013). A monitorização inicial e periódica é necessária para pacientes tratados com inibidores do TNF devido ao risco de infecção grave, incluindo tuberculose (Menter *et al.*, 2008). Ustekinumab inibe as interleucinas e é o mais novo agente para o tratamento da psoríase (Weigle e McBane, 2013).

4.6. Microbioma e Psoríase

O estudo do papel dos microrganismos na patofisiologia das doenças cutâneas remonta à primeira metade do século XX, onde foi investigada uma possível ligação entre *Streptococcus* nasofaríngeos comensais e psoríase (Benhadou *et al.*, 2018).

Acredita-se que a psoríase esteja associada a uma disbiose caracterizada por uma perda de diversidade microbiana e um aumento em números absolutos e abundância relativa de bactérias patogênicas (Thio, 2018). A psoríase é caracterizada pela coocorrência de múltiplos organismos, incluindo espécies *Corynebacterium* e *Finnegoldia* (Fyhrquist *et al.*, 2019).

Firmicutes foi considerado o filo de bactérias mais abundante na pele com lesões psoriáticas, enquanto Actinobacteria estavam significativamente sub-representadas nas lesões cutâneas com psoríase em comparação com a pele saudável e não lesionada (Benhadou *et al.*, 2018). Na psoríase, os membros de *Corynebacterium* (do filo Actinobacteria) desempenham um papel regulador, estando este reduzido na doença (Fyhrquist *et al.*, 2019).

Embora o campo do microbioma psoriático seja relativamente novo, estudos iniciais sobre as composições microbianas cutâneas de indivíduos com psoríase em lesões psoriáticas e pele não afetada revela diferenças interessantes na composição do microbioma. O microbioma cutâneo tem uma tendência de aumento da abundância relativa do gênero *Streptococcus* (do filo Firmicutes) e diminuição do nível de *Propionibacterium* (do filo Actinobacteria) em pacientes com psoríase em comparação com indivíduos saudáveis (Yan *et al.*, 2017).

No microbioma intestinal, a proporção de Firmicutes e Bacteroidetes mostrou estar perturbada em indivíduos com psoríase em comparação com indivíduos saudáveis. Actinobacteria também demonstrou ser relativamente sub-representada em pacientes com psoríase (Yan *et al.*, 2017).

Outra evidência promissora da utilidade de examinar o microbioma cutâneo para marcadores de doença é fornecida pela identificação de colonização diferencial dos principais grupos taxonômicos da pele (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*), não apenas nas lesões, mas também na pele não afetada. O aumento na abundância relativa combinada desses gêneros na psoríase é complementado por diminuições de outros gêneros, como *Cupriavidus*, *Methylobacterium*, que carregam um forte sinal diagnóstico pertinente à doença. Embora possam ser transitórios ou contaminantes, também podem servir como marcadores de

diversidade diminuída associada a condições anormais na pele de pacientes com psoríase e, especificamente, nos locais das lesões (Alekseyenko *et al.*, 2013).

Os fungos dividiram os holofotes com as bactérias na possível associação microbiológica entre a psoríase e a microbiota. As suspensões de fragmentos de *Malassezia* aplicadas à pele não afetada de pacientes que sofriam de psoríase induziram a formação de placas psoriáticas em todos os indivíduos testados. Essas reações à *Malassezia* também foram observadas após a deposição indireta do fungo do couro cabeludo na pele de pacientes com psoríase. As lesões psoriáticas responderam a uma semana de terapia antifúngica oral. Um aumento da concentração de *Malassezia* na pele com lesões também foi associado a exacerbações de psoríase (Benhadou *et al.*, 2018).

A microbiota da pele também interage localmente com o tratamento tópico da psoríase. Foi demonstrado que uma pele psoriática associada a uma alta concentração de *Malassezia* spp. tem uma probabilidade significativamente maior de ficar irritado quando tratado com calcipotriol tópico. O calcipotriol tópico pode, por si só, influenciar a população de *Malassezia* da pele ao regular positivamente a catelicidina, um peptídeo antimicrobiano com atividade contra o fungo (Benhadou *et al.*, 2018).

Apesar das descobertas constantes, a identificação do fungo não pode ser usada como um marcador para distinguir pele psoriática não afetada e pele saudável (Benhadou *et al.*, 2018).

A levedura de padeiro, *Saccharomyces cerevisiae*, um fungo altamente abundante no intestino humano, foi encontrada diminuída no intestino de pacientes com psoríase, mas parece ser restaurada após terapia imunomoduladora oral. *Saccharomyces cerevisiae* é geralmente classificada como uma levedura com propriedades imunomoduladoras benéficas (Thio, 2018).

A psoríase é uma condição que afeta a composição da microbiota como um todo, levando a mudanças da microbiota clinicamente não afetada em direção à das lesões, e não especificamente limitada aos locais das lesões. O tecido doente seleciona uma microbiota diferente da saudável, resultante de propriedades físicas, clínicas e imunológicas alteradas. Assim, a psoríase induz alterações fisiológicas tanto no local da

lesão quanto no nível sistêmico. Essas diferenças na estrutura da comunidade microbiana em pacientes com psoríase são, potencialmente, de significância fisiopatológica e diagnóstica (Aleksyenko *et al.*, 2013). No entanto, não há uma associação clara entre a abundância microbiana e a gravidade clínica na psoríase (Fyhrquist *et al.*, 2019).

III. Conclusão

No geral, o papel do microbioma da pele é mais complexo e interessante do que se pensava anteriormente. 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.

Tanto o microbioma da pele como o intestinal influenciam o desenvolvimento e a função do tecido imunológico. O microbioma tem sido apontado como um potencial gatilho para a desregulação do sistema imunitário. Assim, a manipulação da microbiota por razões terapêuticas pode ser realizada por terapia antimicrobiana ou por aplicação de prebióticos ou probióticos. A modulação do microbioma pode ser eficaz para o tratamento de doenças inflamatórias da pele.

Enquanto a DA é dominada por uma única espécie microbiana, *Staphylococcus aureus*, várias espécies estão associadas com a psoríase. As disbioses associadas à psoríase são mais complexas do que para DA e envolvem várias bactérias diferentes. No geral, as associações microrganismo-hospedeiro na psoríase são consideravelmente menos bem definidas do que as observadas na DA.

As estratégias terapêuticas futuras mais promissoras procurarão prevenir a disbiose microbiana. Contudo, mais pesquisas são necessárias para demonstrar se o tratamento estabelecido para a DA e psoríase e a microbiota da pele poderia ser harmonizada para alcançar uma melhor resposta clínica e se alterar diretamente a microbiota, como um novo alvo terapêutico, para torná-la adequada tanto quanto possível sem quaisquer implicações terapêuticas.

IV. Referências Bibliográficas

- Akay, H. K., *et al.* (2014). The relationship between bifidobacteria and allergic asthma and/or allergic dermatitis: a prospective study of 0-3 years-old children in Turkey. *Anaerobe*, 28, pp. 98-103.
- Akdis, C. A., *et al.* (2006). Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*, 118(1), pp. 152-169.
- Al-Ghazzewi, F. H. e Tester, R. F. (2014). Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Benef Microbes*, 5(2), pp. 99-107.
- Alekseyenko, A. V., *et al.* (2013). Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*, 1(1), pp. 31.
- Baroni, A., *et al.* (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*, 30(3), pp. 257-262.
- Benhadou, F., *et al.* (2018). Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Diseases*, 6(2), pp. 47.
- Byrd, A. L., *et al.* (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), pp. 143-155.
- Caballero-Franco, C., *et al.* (2007). The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292(1), pp. G315-322.
- Capone, K. A., *et al.* (2011). Diversity of the human skin microbiome early in life. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(10), pp. 2026-2032.
- Costello, E. K., *et al.* (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, 326(5960), pp. 1694-1697.
- D'Auria, E., *et al.* (2016). Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 34(2), pp. 98-108.
- Dominguez-Bello, M. G., *et al.* (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), pp. 11971-11975.
- Drago, L., *et al.* (2011). Effects of Lactobacillus salivarius LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 24(4), pp. 1037-1048.
- Eriksson, S., *et al.* (2017). Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against Staphylococcus aureus isolates derived from patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 177(2), pp. 513-521.
- Findley, K., *et al.* (2013). Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 498(7454), pp. 367-370.
- Fyhrquist, N., *et al.* (2019). Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*, 10(1), pp. 4703.
- Gao, Z., *et al.* (2007). Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(8), pp. 2927-2932.
- Gilani, S. J., *et al.* (2005). Staphylococcus aureus re-colonization in atopic dermatitis: beyond the skin. *Clin Exp Dermatol*, 30(1), pp. 10-13.
- Gittler, J. K., *et al.* (2017). Bathing and Associated Treatments in Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(1), pp. 45-57.

- Grice, E. A., *et al.* (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 324(5931), pp. 1190-1192.
- Grice, E. A. e Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews: Microbiology*, 9(4), pp. 244-253.
- Gudjonsson, J. E. e Elder, J. T. (2007). Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology*, 25(6), pp. 535-546.
- Hanifin, J. M. (2009). Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(2), pp. 320-322.
- Hill, C., *et al.* (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), pp. 506-514.
- Huang, J. T., *et al.* (2009). Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*, 123(5), pp. e808-814.
- Huang, R., *et al.* (2017). Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*, 7, pp. 392.
- Kamiya, K., *et al.* (2019). Risk Factors for the Development of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), pp. 4347.
- Kapur, S., *et al.* (2018). Atopic dermatitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, 14(Suppl 2), pp. 52.
- Kim, D. H., *et al.* (2013). Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*, 38(5), pp. 496-500.
- Kim, J., *et al.* (2019). Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 11(5), pp. 593-603.
- Kim, J. S. (2008). Pediatric atopic dermatitis: the importance of food allergens. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 27(2), pp. 156-160.
- Kim, W. B., *et al.* (2017). Diagnosis and management of psoriasis. *Canadian Family Physician*, 63(4), pp. 278-285.
- Kong, H. H. e Segre, J. A. (2012). Skin microbiome: looking back to move forward. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3 Pt 2), pp. 933-939.
- Lai, Y., *et al.* (2009). Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nature Medicine*, 15(12), pp. 1377-1382.
- Lebwohl, M., *et al.* (2001). Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(4), pp. 544-553.
- Maarouf, M. e Shi, V. Y. (2018). Bleach for Atopic Dermatitis. *Dermatitis*, 29(3), pp. 120-126.
- Malik, K., *et al.* (2017). An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics*, 35(3), pp. 317-326.
- Mancini, A. J., *et al.* (2008). The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatric Dermatology*, 25(1), pp. 1-6.
- Mason, A. R., *et al.* (2009). Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), pp. Cd005028.
- Menter, A., *et al.* (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5), pp. 826-850.
- Menter, A. e Griffiths, C. E. (2007). Current and future management of psoriasis. *Lancet*, 370(9583), pp. 272-284.

- Menter, A., *et al.* (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(4), pp. 643-659.
- Milstone, L. M. (2004). Epidermal desquamation. *Journal of Dermatological Science*, 36(3), pp. 131-140.
- Moncrieff, G., *et al.* (2013). Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clin Exp Dermatol*, 38(3), pp. 231-238.
- Mounsey, S. J. e Kulakov, E. (2018). Psoriasis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*, 79(8), pp. C114-c117.
- Myles, I. A., *et al.* (2018). First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*, 3(9), pp. e120608.
- Nomura, T. e Kabashima, K. (2016). Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol*, 138(6), pp. 1548-1555.
- Paller, A. S., *et al.* (2019). The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 143(1), pp. 26-35.
- Papp, K., *et al.* (2011). Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 15(4), pp. 210-219.
- Pascolini, C., *et al.* (2011). Molecular and immunological characterization of *Staphylococcus aureus* in pediatric atopic dermatitis: implications for prophylaxis and clinical management. *Clin Dev Immunol*, 2011, pp. 718708.
- Patra, V., *et al.* (2016). The Skin Microbiome: Is It Affected by UV-induced Immune Suppression? *Frontiers in Microbiology*, 7, pp. 1235.
- Pires, M. C. e Cestari, S. (2005). *Dermatite Atópica*. Rio de Janeiro, Diagraphic Editora.
- Ring, J., *et al.* (2006). *Handbook of Atopic Eczema*. New York Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Rusu, E., *et al.* (2019). Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(2), pp. 926-931.
- Schmitt, J., *et al.* (2011). Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*, 164(2), pp. 415-428.
- Schneider, A. M. e Nelson, A. M. (2019). Skin microbiota: Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatric Dermatology*, 36(6), pp. 815-822.
- Schommer, N. N. e Gallo, R. L. (2013). Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology*, 21(12), pp. 660-668.
- Scott, L. J., *et al.* (2001). Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(2), pp. 95-120.
- Thio, H. B. (2018). The Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Skin Perspective. *Journal of Rheumatology. Supplement*, 94, pp. 30-31.
- Toh, Z. Q., *et al.* (2012). Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 3(171), pp. 00171.
- Udkoff, J., *et al.* (2017). Current and emerging topical therapies for atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*, 35(4), pp. 375-382.
- Weidinger, S. e Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *Lancet*, 387(10023), pp. 1109-1122.
- Weigle, N. e McBane, S. (2013). Psoriasis. *American Family Physician*, 87(9), pp. 626-633.

- Weischer, M., *et al.* (2004). No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Dermato-Venereologica*, 84(5), pp. 370-374.
- Williams, M. R. e Gallo, R. L. (2015). The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 15(11), pp. 65.
- Wilson, F. C., *et al.* (2009). Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 61(2), pp. 233-239.
- Wüthrich, B., *et al.* (2007). Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med*, 14(2), pp. 195-201.
- Yan, D., *et al.* (2017). The Role of the Skin and Gut Microbiome in Psoriatic Disease. *Curr Dermatol Rep*, 6(2), pp. 94-103.
- Yoshida, Y., *et al.* (2010). Clinical Effects of Probiotic Bifidobacterium breve Supplementation in Adult Patients with Atopic Dermatitis. *Yonago Acta Medica*, 53, pp. 37-45.