

Dermatite atópica em crianças e o papel da microbiota intestinal na fisiopatologia da doença

Augusto Graziani e Sousa¹, Guilherme Henrique Iaccino Borges¹, Igor Mundim Zendron¹, Juliana Malta Moreira¹, Leticia Loureiro Castro Real¹, Nathália Costa Coelho Braga¹, Wesley Gomes da Silva².

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A dermatite atópica é uma doença crônica de etiologia multifatorial que afeta hoje 15 a 20% das crianças pelo mundo. Por se tratar de uma doença altamente pruriginosa, as manifestações na infância podem afetar fortemente o curso de desenvolvimento da criança e, conseqüentemente, a sua qualidade de vida e de todos os envolvidos. Assim, surge a necessidade de uma maior atenção sobre as possíveis formas de prevenção, tratamento e, primariamente, à etiologia por trás dos distúrbios cutâneos. Nessa linha, a relação entre a dermatite atópica infantil e a microbiota intestinal vem ganhando força em meio a hipóteses e teorias ainda pouco conhecidas. Considerando a relevância do assunto, o presente estudo tem por objetivo relacionar a dermatite atópica infantil com a atuação na microbiota intestinal e destacar as principais condutas frente à doença. Tratando-se, portanto, de uma revisão integrativa de literatura embasada em 28 artigos científicos e dados epidemiológicos entre 2011 e 2019, mediante busca nas de dados PubMed e Bireme com os descritores: “atopic eczema”, “etiology”, microbiota gastrointestinal, “probiotic supplement”. Dessa forma, foi possível, não só esclarecer a fisiopatologia da doença, como também evidenciar tópicos a serem aprofundados e chamar a atenção da comunidade científica atual.

Palavras-chave:
Atopic eczema.
Etiology.
Microbiota gastrointestinal.
Probiotic supplement.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença recidivante crônica de etiologia multifatorial e altamente pruriginosa. Começa nos primeiros 5 anos de vida em 90% dos pacientes e progride de forma característica dependente da idade, com envolvimento facial, do couro cabeludo e dorso em lactentes, e acometimento mais significativo das superfícies de flexão, pescoço, pálpebras, punhos e dorso dos pés e mãos em crianças mais velhas e adultos (AVENA-WOODS, 2017). As principais comorbidades médicas, além da vulnerabilidade infecciosa e superinfecção recorrente por *Staphylococcus aureus* e eczema herpético, incluem prurido crônico, xerose (causando pele áspera e escamosa), erupções cutâneas, liquenificação, entre outras manifestações dentro do amplo espectro de gravidade da doença (LYONS; MILNER; STONE, 2015).

A incidência do eczema atópico (EA) aumentou de 2 a 3 nos países industrializados, estimando-se uma prevalência de 15 a 20% em crianças e de 1 a 3% em adultos (NUTTEN, 2015) – daí emerge a questão preocupante sobre a qualidade de vida e os obstáculos ao bom desenvolvimento infantil. E, considerando a carga genética e a história familiar como os principais fatores associados à expressão da doença (DRAAISMA et al., 2015), observa-se variações amplas de acordo com local e etnia: o Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC), um dos estudos mais valiosos de prevalência e tendência da DA, com a cobertura de cerca de 2 milhões de crianças em 100 países, revelou, para a faixa etária de 6 a 7 anos, uma taxa de 0,9% na Índia a 22,5% no Equador; uma prevalência acima de 15% foi encontrada na América Latina sendo que, no Brasil, a prevalência só aumenta, de acordo com a reavaliação do estudo em 2012 (STRACHAN et al., 2015).

Em associação às supracitadas principais manifestações da doença, existe ainda um viés de grande importância a se acompanhar na DA: a análise da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é de extrema importância na investigação clínica da doença e deve incluir os aspectos emocionais, sociais e físicos da vida do paciente que, no caso da pediatria, afeta ainda toda a dinâmica familiar e sua produtividade (LIFSCHITZ et al., 2015). É interessante que a QV englobe o conceito de como a situação atual difere das próprias expectativas do paciente e, em um estudo feito sobre como uma doença dermatológica crônica pode afetar as grandes decisões da vida, entre 308 pessoas, os principais relatos foram escolha profissional (66%), trabalho (58%), escolha de roupas (54%), relacionamentos (52%) e não socializando (34%) (BHATTI; SALEK; FINLAY, 2011).

Assim, quanto à DA, como uma das dermatoses infecciosas crônicas mais comuns no mundo, sob apresentações de gravidade variadas sobre o corpo, pode igualmente ter consequências características progressivas. O prurido gera estresse e é reciprocamente agravado pelo mesmo em uma relação bidirecional; além de se associar com distúrbios do sono, fadiga diurna, maior tendência de desenvolver TDAH, hiperatividade e aumento do risco de ideação suicida (THYSSEN et al., 2018). O constrangimento, a preocupação com a aparência e a autoestima são ainda fortemente afetados em

casos de DA moderada a severa (AVENA-WOODS, 2017). Em suma, a saúde mental, o funcionamento social e o papel emocional dos pacientes parecem ser mais afetados do que o funcionamento físico. Cabendo ainda destacar que, em um estudo de avaliação da QV entre 239 pacientes de DA de 4 a 70 anos, os afetados apresentaram escores de saúde mental inferiores quando comparados com aqueles com diabetes e hipertensão e escore social inferior aos hipertensos; apenas a depressão clínica mostrou pior escore de componente mental (KIEBERT et al, 2002).

Ainda nessa linha, existe uma medida do impacto da DA da criança em seu cuidador (PIQoI-AD) e, entre os principais problemas relacionados aos cuidados da criança doente, destacam-se queixas como a necessidade de cuidado rigoroso quanto à vestimenta, as noites turbulentas dos pais, a preocupação constante quanto ao seu desenvolvimento e participação social, a dependência extrema da criança e, conseqüentemente a falta de tempo para outras áreas como, até mesmo, a própria carreira. Portanto, além da ansiedade e depressão que podem afetar os cuidadores, a doença ainda pesa sobre a própria produtividade e economia familiar, visto que demandam grande tempo e geram gastos médicos diretos e indiretos (LIFSCHITZ, 2015).

Visto o peso da DA, é necessária grande atenção da comunidade médica sobre os ângulos de prevenção e tratamento da doença. Assim, considerando-se a carga genética e a história familiar como os principais fatores de risco para a doença (ANTUNES et al., 2017), faz-se interessante ainda destacar a importância da prevenção primária sobre suas manifestações.

Nessa linha, como pouco se sabe sobre o papel da microbiota intestinal na etiopatogênese da doença (PETERSEN et al., 2019), esse fator deve ganhar atenção da ciência na saúde atual, já que regula a maturação do sistema imunológico do paciente. Isso é justificado, entre outras questões, pela hipótese da higiene, hipótese da microflora da doença alérgica e a teoria de síndromes de privação microbiana de afluência. Ademais, foi relatado que o tipo de bactéria, além da quantidade de certas espécies na microbiota intestinal tem relação direta com a doença (NUTTEN, 2015; THOMAS; FERNÁNDEZ-PEÑAS; 2017; LEE et al., 2018).

Diante do exposto, o presente estudo tem por objetivo relacionar a dermatite atópica infantil com o papel da microbiota intestinal e destacar as principais condutas frente à doença, uma vez que é bem conhecida sua escala epidemiológica e o peso na qualidade de vida dos envolvidos.

MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão integrativa de literatura e tem a finalidade de sintetizar os resultados obtidos nas pesquisas sobre a DA e sua relação com a microbiota intestinal de maneira ordenada e abrangente.

O estudo se baseou na seleção de 28 artigos científicos originais na língua inglesa e portuguesa publicados nas bases de dados PubMed e Bireme entre os anos de 2011 e 2019 para discorrer sobre como o estado microbiota atua na fisiopatologia da doença na infância.

Foram ainda coletados dados da plataforma The International Study de Asthma e Allergies em Childhood (ISAAC) para a análise epidemiológica da DA entre cerca de 2 milhões de crianças entre os anos de 1991 e 2012.

Usou-se como Descritores Ciências da Saúde (DeCS): “atopic eczema”, “etiology”, microbiota gastrointestinal, “probiotic supplement”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram estruturados de acordo com as linhas de raciocínio pontuadas a seguir.

PATOGÊNESE DA DERMATITE ATÓPICA

A DA é uma condição cutânea crônica, recorrente e altamente pruriginosa, a qual pode estar associada a defeitos da barreira cutânea e da desregulação do sistema imunológico associada na pele de hospedeiros susceptíveis geneticamente. (LYONS et al., 2015)

Foram propostas duas teorias para explicar a causa da DA, as hipóteses de “dentro para fora” e de “fora para dentro”. A hipótese “inside-out” propõe que a barreira epitelial prejudicada é resultado da expressão genética característica, que gera maior penetração de alérgenos e micróbios somada a inflamações aumentadas no doente. Por outro lado, a hipótese “outside-in” propõe que a barreira da pele prejudicada antecede a dermatite atópica e é necessária para um sistema imune sobrecarregado. Por exemplo, a regulação negativa da filagrina (FLG), proteína presente nas células epiteliais que se ligam às fibras de queratina, necessária para uma função adequada de barreira cutânea e proteção contra a perda de água e substâncias estranhas, poderia tornar a pele mais predisposta à instabilidade do sistema imune e o aparecimento de DA. Assim, além da mutação do gene FLG, a deficiência de proteínas de barreira cutânea, aumento da atividade de peptídeos, e anormalidades lipídicas são significantes fatores de risco dentro dessa teoria (AVENA-WOODS, 2017).

Genes relacionados ao sistema imune associados à DA incluem os codificados no cromossomo 5q31 a 5q33. Esses genes codificam para citocinas que regulam a síntese de imunoglobulina E (IgE): interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-12 (IL-12), interleucina-13 (IL-13), e fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos. As citocinas são produzidas principalmente por linfócitos T helper tipo 1 e tipo 2 (TH 1 e TH 2, respectivamente). Citocinas TH 1 (IL-12 e interferon- γ suprimem a produção de IgE e TH 2). Pacientes com DA têm uma dominância geneticamente de células TH 2 que podem limitar a expressão de FLG e outras moléculas encontradas na barreira da pele. Diante

disso, uma modificação genética para superexpressar citocina TH 2 acarretaria defeitos cutâneos e uma DA espontânea. (ANTUNES et al., 2017; EUN KIM; SUNG KIM, 2019).

É dubitável que as duas teorias sejam exclusivas e ambas provavelmente satisfazem um papel na patogênese da dermatite atópica. Logo, existem dois principais elementos de risco para o desenvolvimento de DA: 1) defeito genético no gene FLG; 2) história familiar de doença atópica. A história familiar de doença atópica está fortemente correlacionada à DA, uma vez que aproximadamente 70% dos pacientes com DA são positivos para esse fator de risco. O risco de DA aumenta com o número de pais positivos para doença atópica acima de 2 vezes (LYONS et al., 2015).

A dermatite atópica pode ser desencadeada por infecções, uso recorrente de antibióticos, alimentos, cosméticos, fragrâncias e clima, por exemplo. Extremos de clima quente e frio são mal suportados por pacientes com DA e podem desencadear sudorese e pele seca, respectivamente, iniciando prurido. Na infância, descobriu-se que a lã é um gatilho conhecido da DA. Exposição a alérgenos ambientais, como ácaros, pólen, fungos, fumaça de cigarro e caspa de animais, ainda podem intensificar os sintomas. Os alérgenos alimentares, mais comumente ovos, leite, amendoim, trigo, soja, nozes e peixes, contribuem para aproximadamente 40% dos casos de DA na infância, mas não são a causa da dermatite atópica. (NUTTEN, 2015; LEE et al., 2018; PETERSEN et al., 2019).

Não existem biomarcadores confiáveis usados para diagnosticar e diferenciar rotineiramente a DA de outras condições de pele similares. O exame laboratorial mais comum na prática atual são os marcadores de IgE, com aproximadamente 80% dos pacientes com DA apresentando um nível elevado. (AVENA-WOODS, 2017).

O prurido é o primeiro e principal sintoma para o diagnóstico e caracterização da DA. O prurido pode ser desencadeado por múltiplos fatores, como calor e transpiração (96%), lã (91%), estresse emocional (81%), certos alimentos (44%), infecções do trato respiratório superior (36%) e ácaros. (> 35%). Além disso, uma vez que ocorra o início da coceira, a pele ao redor (independentemente da inflamação) pode ser muito sensível e involuntariamente reagir (alergneia) a outros estímulos, como a luz, e pode começar a coçar. Assim, pacientes com DA com alopecie podem começar a coceira simplesmente por sua pele ser tocada por fatores mecânicos, como roupas. (LYONS et al., 2015; ANTUNES et al., 2017).

Quanto aos riscos de complicação, a DA está associada à diminuição da produção de peptídeos antimicrobianos na pele e a um microbioma cutâneo incomum, com redução da diversidade e aumento da colonização por *Staphylococcus aureus*. Aproximadamente 80% a 90% dos pacientes com DA são portadores de *S. aureus* e possuem risco elevado de infecção de suas lesões de pele. Além disso, os pacientes com DA carregam um maior risco de eczema herpético (EH), uma infecção viral aguda com potencial risco de vida causado pelo vírus herpes simplex. Aproximadamente 20% dos pacientes com DA desenvolvem EH. Fungos também podem invadir a pele comprometida, levando à colonização com

tinea ou levedura. Como na figura 1, a pele quebrada, erosões e escoriações que são comuns em pacientes com DA podem se tornar colonizadas (ANTUNES et al., 2017, EUN KIM; SUNG KIM, 2019).

Mutações genéticas isoladas podem não ser suficientes para causar manifestações clínicas da DA, e é apenas a interação de uma barreira epidérmica disfuncional em indivíduos geneticamente predispostos com efeitos nocivos de agentes ambientais que levam ao desenvolvimento da doença. Tem sido descrita como uma doença cutânea alérgica, mas hoje a contribuição das reações alérgicas ao início do quadro é questionada, e propõe-se que a alergia seja mais uma consequência em indivíduos com uma constituição atópica subjacente concomitante. (AVENA-WOODS, 2017, ANTUNES et al., 2017).



Figura1. Dermatite atópica. Fonte: WEIDINGER; NOVAK, 2016.

RELAÇÃO DA MICROBIOTA COM O ECZEMA ATÓPICO

A microbiota é vital para o desenvolvimento do sistema imunológico e para a homeostase, sendo assim, a disbiose no intestino e na pele são associadas a respostas imunes alteradas e desenvolvimento de doenças de pele. Tal característica está sendo chamada por pesquisadores de “eixo intestino-pele”, que investiga como o microbioma local influencia a imunidade em locais distais (LEE et al., 2018).

O microbioma intestinal é importante no desenvolvimento da DA, regulando a maturação do sistema imunológico por meio de comunicação cruzada entre o microbioma e o hospedeiro, principalmente no início da vida que a microbiota intestinal aumenta sua diversidade, sendo única no nível individual (LEE et al., 2018; PETERSEN et al., 2019). Isso é justificado por meio de hipóteses e teorias. A hipótese da higiene diz que as práticas de saúde pública reduzem a estimulação do sistema imunológico por micróbios e tornam os bebês mais propensos a doenças alérgicas (THOMAS; FERNÁNDEZ-PEÑAS, 2017; REDDEL et al., 2019). A hipótese da microflora da doença alérgica enfatiza o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento do sistema imune do hospedeiro no início da vida. E, por fim, a teoria de síndromes de privação microbiana de afluência relata que a intensidade reduzida e a diversidade da estimulação microbiana levam a uma maturação imune anormal na primeira infância (REDEL et al., 2019).

Segundo pesquisas, se houver alterações no microbioma, ou seja, o microbioma não for colonizado normalmente, o sistema imunológico entrará em desequilíbrio por meio da produção de

metabólitos, que causam ambiente inflamado (LEE et al., 2018; REDDEL et al., 2019). Esse desequilíbrio imunológico da DA está associado à uma desproporção T helper (Th)₁ / Th₂, que induz a secreção de citocinas Th₂, como a interleucina (IL) -4, IL-5, IL-13 e TSLP, e leva a maior produção de imunoglobulina E (IgE), aumento da ligação de *S. aureus* à pele e sustentando, assim, a resposta alérgica. Porém, ao contrário do que é visto na DA, se houver a exposição precoce aos micróbios intestinais o equilíbrio Th₁/Th₂ muda para um fenótipo Th₁, que secreta interleucina 10 (IL-10) e TGF-β (NUTTEN, 2015; THOMAS; FERNÁNDEZ-PEÑAS, 2017; LEE et al., 2018; REDDEL et al., 2019; PETERSEN et al., 2019).

Ademais, fatores ambientais afetam a composição e perfil microbiano, principalmente no início da vida (presença de *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus* e *Lactobacillus* estão entre as espécies bacterianas mais abundantes na primeira infância, enquanto *Bacteroidetes* e *Firmicutes* são mais abundantes na microbiota intestinal na idade adulta), como poluentes, estresse, dieta (sensibilização alimentar e alergia, principalmente por ingestão de leite de vaca, ovos e amendoim, além de contato com ácaros, pólen e animais de estimação). Isso se relaciona à hipótese de dentro para fora, que diz que as lesões cutâneas da DA são consequência da resposta inflamatória aos alérgenos e outros gatilhos externos supracitados (NUTTEN, 2015; THOMAS; FERNÁNDEZ-PEÑAS, 2017; LEE et al., 2018; PETERSEN et al., 2019).

Os pacientes possuem proporção de *Clostridia*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* no microbioma intestinal maior que em pessoas saudáveis e podem estar associados à dermatite atópica por inflamação eosinofílica (THOMAS; FERNÁNDEZ-PEÑAS, 2017; LEE et al., 2018). Também foi relatado um aumento de *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Parabacteroides* e *Sutterella*, que podem atuar como possíveis marcadores da doença. Já a proporção de *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, família das Actinobacterias, (*Propionibacteriaceae*, *Actinomycetaceae*, *Coriobacteriaceae* e *Bifidobacteriaceae*), *Eggerthella*, *Coprococcus*, *Blautia*, *Eubacterium*, família dos Firmicutes (*Erysipelotrichaceae* e *Enterococcaceae*) estão diminuídas nos portadores da doença e tem efeitos anti-inflamatórios ou estão envolvidos com a homeostase imune. Foi relatado também a ausência de *Corynebacteriaceae*, *Corynebacterium*, *Bulleidia* e *Staphylococcaceae* (família Firmicutes) nos portadores da doença. Houve pesquisas em que se teve maior proporção de *Bacteroides* e outras em que se teve menor proporção dessa bactéria em pessoas com DA. A razão dada para a maior proporção de *Bacteroides* e as manifestações atópicas são a produção de lipopolissacarídeos (LPS), o principal componente de parede celular de gram-negativos, influenciando uma resposta inflamatória e a alteração da permeabilidade do intestino, observada nos afetados (LEE et al., 2018; REDDEL et al., 2019).

Além disso, sabendo que os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como butirato, propionato e acetato tem função na barreira intestinal, diminuição da permeabilidade intestinal, efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, bactérias que os produzem, como *Coprococcuseutactus* e *Oscillospira* estão aumentadas em lactentes com afecções mais leve ou lactentes saudáveis. Já em

lactentes com DA grave, essas bactérias produtoras estão diminuídas (isto é, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Eubacterium* e *Propionibacterium*) (LEE et al., 2018; REDDEL et al., 2019).

Ademais, a presença de microbioma intestinal específico como *Akkermansiamuciniphila* e *Ruminococcusgnavus* foi associada a alterações em genes funcionais, que afetaram o desenvolvimento do sistema imune do hospedeiro. O gênero *Faecalibacterium* é fator de estado saudável da microbiota intestinal, por ter ação anti-inflamatória. Baixos níveis dele, em particular *F. prausnitzii* tem sido associado a crianças com dermatite atópica e doença de Crohn. A diminuição de *Bifidobacterium spp.*, que são considerados benéficos para a saúde humana devido aos seus diversos efeitos, como a produção de vitaminas, a estimulação do sistema imunológico, a inibição de bactérias potencialmente patogênicas, a melhora da digestão dos ingredientes alimentares e na redução da inflamação pela resposta de citocina anti-inflamatórias e suprimindo a resposta Th2 e produção de IgE é importante na patogênese da DA (LEE et al., 2018; REDDEL et al., 2019). Além disso, o nível das espécies de *Bifidobacterium* são consideradas relevantes, já que bebês alérgicos são mais frequentemente colonizados por *Bifidobacterium* 'adulto' (como *B. adolescentis*), enquanto que em bebês saudáveis a população de *Bifidobacterium* foi dominada por *B. bifidum* (THOMAS; FERNÁNDEZ-PEÑAS, 2017).

EFICIÊNCIA DA PREVENÇÃO PRÉ-NATAL E PÓS-NATAL COM O USO DE PROBIÓTICOS

Os probióticos são bactérias vivas e leveduras benéficas que equilibram a microbiota intestinal (WANG et al., 2019). A exposição bacteriana tem sido sugerida como um fator chave nas doenças atópicas, potencialmente através da colonização intestinal e imunomodulação. Vários estudos avaliaram o papel dos probióticos na prevenção e na sensibilização atópica, e há evidências convincentes do seu efeito sobre a DA no início da vida (AVERSHINA et al., 2017).

A incidência de DA durante os primeiros 24 meses de vida é significativamente superior em relação as outras fases da vida. Isso ocorre devido à imaturidade da microbiota intestinal e à consequente baixa atividade das bactérias *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium animalis sub sp. lactis* Bb-12 (Bb-12) e *Lactobacillus acidophilus* La-5 (La-5), as quais são as principais atuantes na prevenção do EA (ZUCCOTTI et al., 2015).

A suplementação probiótica materna durante os últimos 2 meses de gravidez e os primeiros 2 meses de amamentação reduziram significativamente o risco de desenvolver eczema em bebês de alto risco (RAUTAVA et al., 2012). Tal fato ocorre pois as gestantes sem a suplementação probiótica apresentaram uma baixa colonização e uma abundância média das bactérias LGG, Bb-12 e La-5 em suas amostras de fezes, resultando em uma alta incidência de EA em suas crianças quando comparado ao grupo de gestantes que receberam o suplemento probiótico (ZUCCOTTI et al., 2015).

O mecanismo ainda é pouco conhecido (AVERSHINA et al., 2017). Porém acredita-se que o desenvolvimento da microbiota intestinal e um consequente aumento das bactérias LGG, La-5 e BB-12 são essenciais para a maturação normal do sistema imunológico e o equilíbrio das células T. Dessa forma, quando comparamos um grupo que recebeu suplementação probiótica com um placebo, podemos perceber uma grande redução nas células Th22, principais células responsáveis pela inflamação na DA, o que explica, em parte, a menor prevalência de EA em lactentes cujas mães receberam suplementação (Rø et al., 2017).

Essa redução das células Th22, tanto nas gestantes quanto nos lactentes, apenas é possível através da transmissão de algumas bactérias da microbiota intestinal da gestante para o feto, proporcionando um desenvolvimento mais rápido da microbiota. Um estudo randomizado realizado com gestantes de 36 semanas concluiu que os lactentes com mães que receberam suplementação probiótica apresentaram, assim, como as mães, um aumento significativo da LGG em relação ao grupo placebo, enquanto sobre as outras bactérias do microbioma intestinal esse efeito não foi perceptivo, o que comprovou a hipótese de que a transmissão de bactérias da mãe para o feto é um dos fatores relacionados a prevenção de DA (SIMPSON et al., 2015).

A DA em lactentes e crianças é geralmente tratada com o uso de corticosteroides tópicos (TCS), anti-histamínicos e até mesmo antibióticos. Todavia, a utilização dessas formas de tratamento geram inúmeros efeitos colaterais (DOTTERUD et al., 2017).

TRATAMENTOS SOBRE A PROGRESSÃO DA DOENÇA

Já em face dos métodos convencionais sobre o tratamento da DA, no atual cenário o uso do Omolizumab, por exemplo, sugere que o bloqueio das vias IgE modula as funções das células envolvidas nos mecanismos patogênicos da inflamação crônica da pele. O poder do medicamento em bloquear IgEs específicas para alérgenos permite a explicação da resposta clínica relativamente rápida na qual a ativação de mastócitos certamente está envolvida. Como resultado observou-se uma regulação negativa do processo inflamatório crônico, característico da DA (BORMIOLI et al., 2019).

Além disso, os corticosteróides tópicos (TCS) são agentes anti-inflamatórios essenciais no tratamento da DA. Eles reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, interferem no processamento do antígeno e reduzem a atividade das células efectoras imunológicas, diminuindo assim a inflamação da pele. A preferência do paciente (veículo, custo e disponibilidade), o local da lesão e a gravidade da doença muitas vezes direcionam a seleção na prescrição e na seleção da potência da TCS. Os TCS variam em potências e são agrupados em sete classes, de muito baixa / mínima potência (VII) a muito alta potência (I). Baixa potência (Classe VII) TCS são geralmente aplicadas em áreas sensíveis e finas, como a face, dobras cutâneas e genitália (AMY HUANG et al, 2017). Quanto maior a potência do corticosteroide tópico utilizado, maior o risco de efeitos colaterais sistêmicos e locais, particularmente quando usado em grandes áreas do corpo por períodos prolongados (LYONS et al., 2015). Potência mais

alta A TCS pode ser usada em cursos de curta duração para controlar rapidamente as crises significativas, mas deve ser seguida por uma diminuição gradual na potência, evitando efeitos adversos como estrias, acne e telangiectasia (AMY HUANG et al., 2017).

O tratamento também pode ser realizado através dos inibidores tópicos de calcineurina (TCIs) que não causam atrofia da pele, telangiectasia e estrias, assim como a TCS potente, e são eficazes tanto como agentes poupadores de esteroides quanto como agentes no tratamento de lesões de DA nas pálpebras, face e pregas cutâneas. Eles são o único tratamento aprovado pela FDA para DA crônica, e são tipicamente prescritos para pacientes em que o uso a longo prazo de TCS aumenta o risco de efeitos colaterais relacionados a esteroides (AMY HUANG et al., 2017). Dois TCIs estão disponíveis: Tacrolimus e Pimecrolimus; seu principal efeito colateral de ambos os inibidores da calcineurina é a queima transitória que geralmente desaparece após alguns dias de uso (LYONS et al., 2015). Os TCIs usados concomitantemente com TCS mostraram ser mais eficazes que o TCI e o veículo ou o uso de qualquer dos agentes isolado (AMY HUANG et al., 2017).

A alimentação do recém-nascido também acaba contribuindo para o não desenvolvimento da doença. A amamentação é um fator de proteção, embora poucas evidências mostrem que o aleitamento materno exclusivo além dos 3 meses de idade é protetor. Embora a evasão de alimentos tenha sido proposta anteriormente, os resultados de estudos observacionais recentes mostraram que retardar a introdução de sólidos é um fator de risco para DA e hoje, métodos favorecendo a indução de tolerância são usados. Para crianças que não podem ser amamentadas, fórmulas infantis foram desenvolvidas. Especificamente, fórmulas parcialmente hidrolisadas ou extensivamente hidrolisadas são propostas para se adequar a crianças com risco de alergia e crianças que já apresentam sintomas de alergia ao leite de vaca. Estudos de intervenção mostraram que a alimentação prolongada com uma fórmula de soro de leite parcialmente hidrolisada, em comparação com uma fórmula de leite de vaca, pode resultar em uma redução de cerca de 45% na DA infantil em bebês de risco (NUTTEN, 2015).

A suplementação dietética (vitaminas, zinco, selênio, óleos, etc.) também foi testada no período pré-natal ou pós-natal. Devido ao seu efeito imunomodulador, a vitamina D foi estudada no contexto da prevenção da DA; todavia, os resultados ainda estão em conflito. Numerosos estudos também sugeriram que um alto consumo de peixe durante a gravidez diminuiu o risco de desenvolver DA no bebê (NUTTEN, 2015).

Além dos cuidados alimentares, a proteção da barreira cutânea deve ser uma medida poderosa para a prevenção, especialmente em crianças portadoras de mutações genéticas da barreira cutânea e que mostram sinais precoces de comprometimento da barreira cutânea. Além disso, a barreira da pele pode constituir um alvo de prevenção primária da progressão do eczema em doenças alérgicas das vias aéreas. Resultados encorajadores foram obtidos com a aplicação de emolientes, combinados com a prevenção de sabões (NUTTEN, 2015).

A terapia de envoltórios úmidos acalmam a pele, promovem a hidratação, evitam arranhões e aumentam a absorção de corticosteróides tópicos. Envoltórios úmidos com corticosteróides tópicos diluídos são eficazes em ensaios clínicos para controle de crises e manutenção de controle por curtos períodos de várias semanas. Em pacientes com dermatite atópica severa, descobrimos que os envoltórios úmidos resultam em remissão da dermatite atópica, quando seguidos por um regime de cuidados com a pele de rotina, durante um período de 1 ano. Envoltórios úmidos podem resultar em maceração da pele, foliculite e aumento da absorção de corticosteróides tópicos e, portanto, só devem ser usados com supervisão médica rigorosa. O cuidado rotineiro da pele é fundamental entre os tratamentos de envolvimento úmido, particularmente o uso liberal de emolientes (LYONS et al.,2015).

Outro forma de tratamento seria o banho diário com água morna que é benéfico na terapia da DA hidratando a pele e removendo crostas, alérgenos e irritantes serosos. Os produtos de limpeza devem ser hipoalergênicos, sem fragrância e com pH neutro a baixo. Isto deve ser seguido por secagem rápida de toalhetes e aplicação de hidratantes para evitar a perda de água transepidermica. Há uma escassez de evidências para determinar as melhores práticas de banho, já que a maioria das recomendações se origina da experiência pessoal. A técnica de “imersão e esfregaço” de imersão em água corrente por 20 minutos, seguida pela aplicação imediata e direta de corticosteróides tópicos, pode ser benéfica em lesões gravemente inflamadas (AMY HUANG et al., 2017).

Ademais, a fototerapia tem sido usada como tratamento de curta duração da DA, incluindo luz solar natural, luz ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB), luz ultravioleta B de banda larga (BB-UVB), luz ultravioleta A (UVA), psoraleno tópico e sistêmico mais UVA (PUVA) e luz ultravioleta A e B (UVAB). O NB-UVB é a terapia de luz mais comumente recomendada, devido à sua eficácia, disponibilidade e baixo risco de efeitos colaterais. A fototerapia é geralmente recomendada no tratamento da DA refratária a medicações tópicos convencionais, e pode ser usada como monoterapia ou em combinação com a SCT. O uso com TCIs não é recomendado. Em crianças, a fototerapia demonstrou eficácia e segurança em múltiplos estudos (AMY HUANG et al., 2017).

CONCLUSÃO

O uso de probióticos está presente não só na prevenção da DA, como também nas condutas terapêuticas. O eixo intestino-pele tem papel essencial no desenvolvimento da DA no aumento da vulnerabilidade e responsividade alérgica a antígenos. Assim, as bactérias da microbiota têm protagonismo na tolerância normal e são fundamentalmente necessárias ao suporte e proteção da primeira infância. Diante disso, é necessário que o assunto seja devidamente conhecido e ampliado pela ciência da saúde atual.

REFERÊNCIAS

- AVENA-WOODS, C. Overview of atopic dermatitis. *The American journal of managed care*, v. 23, n. 8 Suppl, p. S115-S123, 2017.
- LYONS, JJ; MILNER, JD; STONE, KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunology and Allergy Clinics*, v. 35, n. 1, p. 161-183, 2015.
- NUTTEN, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 66, n. Suppl. 1, p. 8-16, 2015.
- DRAAISMA, E et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 26, n. 4, p. 359-366, 2015.
- STRACHAN, D et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 1992-2005. *UK Data Service*, 30-35, 2017.
- DRUCKER, AM et al. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 137, n. 1, p. 26-30, 2017.
- LIFSCHITZ, C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 66, n. Suppl. 1, p. 34-40, 2015.
- BHATTI, ZU; SALEK, MS; FINLAY, AY. Chronic diseases influence major life changing decisions: a new domain in quality of life research. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 104, n.6, p. 241-250, 2011.
- THYSSEN, JP et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*, v. 73, n. 1, p. 214-220, 2018.
- KIEBERT, G et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *International journal of dermatology*, v. 41, n. 3, p. 151-158, 2002.
- PETERSEN, E et al. Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: a systematic review. *Acta dermato-venereologica*, v. 99, n. 1-2, p. 5-11, 2019.
- LEE, SY et al. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy, asthma and immunology research*. v.10, n.4, p:354-362, 2018.
- THOMAS, CL; FERNÁNDEZ-PEÑAS, P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australasian Journal of Dermatology*. v. 58, n.1, p:18-24, 2017.
- ANTUNES, AA et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 1, n. 2, 2017.
- KIM, JE; KIM, HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *Journal of clinical medicine*, v. 8, n. 4, p. 444, 2019.
- REDDEL, S et al. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Scientific Reports*. v.9, n. 1, p: 4996-5005, 2019.

- WANG, HT; ANVARI, S; ANAGNOSTOU, K. The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children*. v.6, n.2, p: 24- 32, 2019.
- WU, YJ et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4–48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of microbiology, immunology and infection*, v. 50, n. 5, p. 684-692, 2017.
- YEŞİLOVA, Y et al. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Annals of dermatology*, v. 24, n. 2, p. 189-193, 2012.
- RAUTAVA, S et al. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *Journal of allergy and clinical immunology*, v. 130, n. 6, p. 1355-1360, 2012.
- ZUCCOTTI, G et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, v. 70, n. 11, p. 1356-1371, 2015.
- DOTTERUD, CK. et al. Does maternal perinatal probiotic supplementation alter the intestinal microbiota of mother and child?. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, v. 61, n. 2, p. 200-207, 2015.
- RØ, ADB et al. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clinical & Experimental Allergy*, v. 47, n. 8, p. 1014-1021, 2017.
- SIMPSON, MR et al. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC dermatology*, v. 15, n. 1, p. 13, 2015.
- AVERSHINA, E et al. Effect of probiotics in prevention of atopic dermatitis is dependent on the intrinsic microbiota at early infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 139, n. 4, p. 1399-1402, 2017.
- WEIDINGER, S; NOVAK, N. Atopic Dermatitis. *The Lancet*. v. 387, n.10023, p: 1109-1122, 2016.
- BORMIOLI et al. Rapid clinical improvement of atopic dermatitis in an Omalizumab treated patient. *Clinical and Molecular Allergy*, volume 17, p. 5, 2019.
- AMY H et al. Atopic Dermatitis: Early Treatment in Children. *Curr Treat Options Allergy*, volume 4, p. 355-69, 2017.