



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

**ANNA KAROLINA DO NASCIMENTO SANTOS
RAYSSA FARIAS RIBEIRO**

**ESTUDO E COMPREENSÃO DA DISBIOSE CUTÂNEA INDUZIDA PELO USO DE
ANTIMICROBIANOS: IMPLICAÇÕES NA HOMEOSTASE DA PELE E A RELAÇÃO
COM A DERMATITE ATÓPICA**

**GOIÂNIA/GO
2024**

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,
s/nº - Setor Leste Universitário
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044
Site: <http://farmacia.ufg.br>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Anna Karolina do Nascimento Santos e Rayssa Farias Ribeiro

Título do trabalho: ESTUDO E COMPREENSÃO DA DISBIOSE CUTÂNEA INDUZIDA PELO USO DE ANTIMICROBIANOS: IMPLICAÇÕES NA HOMEOSTASE DA PELE E A RELAÇÃO COM A DERMATITE ATÓPICA

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 09/12/2024, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anna Karolina Do Nascimento Santos, Discente**, em 09/12/2024, às 13:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rayssa Farias Ribeiro, Discente**, em 09/12/2024, às 13:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4980662** e o código CRC **59CC2C51**.

Referência: Processo nº 23070.059365/2024-06

SEI nº 4980662

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ANNA KAROLINA DO NASCIMENTO SANTOS
RAYSSA FARIAS RIBEIRO

**ESTUDO E COMPREENSÃO DA DISBIOSE CUTÂNEA INDUZIDA PELO USO DE
ANTIMICROBIANOS: IMPLICAÇÕES NA HOMEOSTASE DA PELE E A
RELAÇÃO COM A DERMATITE ATÓPICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Federal de Goiás, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas
Silva

GOIÂNIA
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Santos, Anna Karolina do Nascimento

Estudo e compreensão da disbiose cutânea induzida pelo uso de antimicrobianos: Implicações na homeostase da pele e a relação com a dermatite atópica [manuscrito] / Anna Karolina do Nascimento Santos, Rayssa Farias Ribeiro. - 2024.

45 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2024.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Antibióticos. 2. Dermatite atópica. 3. Disbiose. 4. Microbiota cutânea. I. Ribeiro, Rayssa Farias. II. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos quatro dias do mês de dezembro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “ESTUDO E COMPREENSÃO DA DISBIOSE CUTÂNEA INDUZIDA PELO USO DE ANTIMICROBIANOS: IMPLICAÇÕES NA HOMEOSTASE DA PELE E A RELAÇÃO COM A DERMATITE ATÓPICA”, de autoria de **Anna Karolina do Nascimento Santos** e **Rayssa Farias Ribeiro**, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dra. Laís de Brito Rodrigues - FF/UFG e Ma. Luíza Toubas Chaul - FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de dez (10,0) , tendo sido o TCC considerado aprovada.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 04/12/2024, às 10:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luíza Toubas Chaul, Usuário Externo**, em 09/12/2024, às 14:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laís De Brito Rodrigues, Usuário Externo**, em 09/12/2024, às 18:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4980657** e o código CRC **E2E94AA3**.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa mais profunda gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho de conclusão de curso. Agradecemos ao nosso orientador, Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva, cujos ensinamentos, dedicação e paciência foram fundamentais para o desenvolvimento deste estudo.

Agradecemos aos professores do curso de Farmácia, que ao longo desses anos compartilharam conhecimento, inspirando-nos a trilhar este caminho com responsabilidade e paixão pela ciência.

Eu, Anna Karolina, agradeço de coração à minha família, especialmente à minha mãe, Claudia Batista do Nascimento, ao meu pai, Fábio Francisco dos Santos, e à minha irmã, Karla Cristini do Nascimento Santos, todo o esforço e amor com que me apoiaram, permitindo que eu seguisse meus estudos em outra cidade e por sempre estarem ao lado. Também agradeço à Dra. Laís de Brito Rodrigues, por todo o suporte e ensinamentos em muitos momentos desafiadores da graduação, fica a minha admiração e gratidão.

Eu, Rayssa, agradeço aos meus pais, Cleusa Ribeiro dos Santos Farias e Jefferson Farias dos Santos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho. Vocês foram minha base e meu suporte durante toda a caminhada acadêmica, meu sincero agradecimento. Agradeço também a minha irmã, Rayanne Farias Ribeiro, pelos momentos de descontração no dia a dia que tornaram essa caminhada mais leve.

Gostaríamos de estender nossos agradecimentos aos colegas e amigos que, de diversas formas, estiveram ao nosso lado durante esta jornada, oferecendo palavras de incentivo e colaboração. Por fim, somos gratas a Deus, por nos proporcionar saúde, força e perseverança para superar cada etapa deste percurso.

À todos, nosso sincero agradecimento.

RESUMO

A pele humana abriga uma microbiota diversa, que desempenha um papel essencial na manutenção da integridade da pele. O uso excessivo ou prolongado de antimicrobianos, como os antibióticos, pode desestabilizar essa microbiota, resultando em um desequilíbrio conhecido como disbiose. Essa condição compromete a barreira cutânea e exacerba respostas inflamatórias, contribuindo para o surgimento e agravamento da DA. As abordagens terapêuticas atuais para DA priorizam o manejo dos sintomas, mas frequentemente falham em abordar a preservação ou restauração da microbiota. Estratégias promissoras, como o uso de probióticos tópicos e pós-bióticos, têm mostrado potencial em promover o equilíbrio microbiano e melhorar a saúde da pele. Este estudo investiga a relação entre o uso de antimicrobianos e a disbiose cutânea, bem como suas implicações no desenvolvimento e agravamento da dermatite atópica (DA). Foi realizada uma revisão de literatura em bases científicas como PubMed, Scopus e SciELO, utilizando descritores e critérios de inclusão.

Palavras-chave: Antibióticos; dermatite atópica; disbiose, microbiota cutânea.

ABSTRACT

The human skin harbors a diverse microbiota that plays an essential role in maintaining skin integrity. Excessive or prolonged use of antimicrobials, such as antibiotics, can destabilize this microbiota, resulting in an imbalance known as dysbiosis. This condition compromises the skin barrier and exacerbates inflammatory responses, contributing to the onset and worsening of AD. Current therapeutic approaches for AD prioritize symptom management but often fail to address the preservation or restoration of the microbiota. Promising strategies, such as the use of topical probiotics and postbiotics, have shown potential in promoting microbial balance and improving skin health. This study investigates the relationship between the use of antimicrobials and skin dysbiosis, as well as its implications for the development and worsening of atopic dermatitis (AD). A literature review was conducted in scientific databases such as PubMed, Scopus, and SciELO, using descriptors and inclusion criteria.

Key words: Antibiotics; atopic dermatitis; dysbiosis; skin microbiota.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Atopic dermatitis
aHR	Razão de risco ajustado
AMPs	Peptídeos antimicrobianos
Covid 19	Corona virus disease 19
CTs	Corticosteroides tópicos
DA	Dermatite atópica
DNCB	Dinitroclorobenzeno
EF-2001	Pós-biótico derivado de <i>Enterococcus faecalis</i> inativado
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FLG	Proteína filagrina
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG 2a	Imunoglobulina G 2a
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-17	Interleucina 17
IL-22	Interleucina 22
IL-31	Interleucina 31
MEC	Matriz Extracelular

NaCl	Cloreto de sódio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
SPV	Síndrome da Pele Vermelha
Th1	Célula T helper 1
Th2	Célula T helper 2
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TWS	<i>Topical Steroid Withdrawal</i>
UV	Ultra violeta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquematização de camadas e estruturas da pele.	19
Figura 2. Esquematização das camadas e células da epiderme.	21
Figura 3. Representação esquemática da microbiota da pele em corte transversal.	23
Figura 4. Esquematização da disposição da microbiota da pele em zona seca, úmida e sebácea.	25
Figura 5. Caso de dermatite atópica.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo das evidências científicas referentes às alterações na microbiota da pele devido ao uso de antimicrobianos.	32
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. METODOLOGIA	18
4. REFERENCIAL TEÓRICO	19
4.1 Estrutura e função da pele humana	19
4.2 Microbiota cutânea e seu papel na manutenção da homeostase da pele	22
4.3 Disbiose cutânea e dermatite atópica	25
4.4 Alterações na microbiota da pele devido ao uso de antimicrobianos	29
4.5 Impacto do manejo clínico terapêutico atual da Dermatite atópica	33
4.6 Possíveis estratégias para a manutenção ou restabelecimento da microbiota cutânea	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
6. REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

O uso crescente e muitas vezes irracional de antimicrobianos tem sido uma preocupação global nos últimos anos. Esse fato, aumentado pela automedicação e pelo fácil acesso a antimicrobianos, tem acarretado em consequências significativas, tanto no desenvolvimento da resistência microbiana, como também em uma série de complicações terapêuticas, sociais e econômicas (Li *et al.*, 2021).

O uso prolongado de antimicrobianos apresenta impacto na microbiota cutânea, a comunidade de microrganismos que habita a pele e desempenha um papel importante na defesa contra os patógenos. Os antimicrobianos, ao eliminarem as bactérias patogênicas e também as benéficas, podem alterar o equilíbrio da microbiota, favorecendo o crescimento de microrganismos patogênicos, como o *Staphylococcus aureus* (Li *et al.*, 2021; Edslev *et al.*, 2020; Sivieri *et al.*, 2021).

Esse desequilíbrio na microbiota cutânea, conhecido como disbiose cutânea, pode desencadear uma série de problemas dermatológicos pela fragilidade da pele a agentes externos, como o aumento da inflamação e infecção cutânea, e até o desenvolvimento de doenças como dermatite atópica (DA). A relação do impacto do uso de antimicrobianos na microbiota cutânea e suas implicações para o desenvolvimento e agravamento da DA têm atraído crescente atenção na pesquisa (Edslev, *et al.*, 2020; Garcia *et al.*, 2024).

A DA é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada pela coceira intensa, ressecamento e lesões eczematosas, frequentemente associada a uma função de barreira epidérmica prejudicada e a uma disfunção imunológica. Essa condição da pele é uma das mais prevalentes, afetando 230 milhões de pessoas ao redor do mundo e causando um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Bylund *et al.*, 2020; Monteiro *et al.*, 2023).

Estudos têm mostrado que a redução da diversidade bacteriana na pele de pacientes com DA está frequentemente relacionada com a piora dos sintomas, indicando que a recuperação da microbiota desequilibrada poderia ser uma estratégia terapêutica promissora (Edslev, *et al.*, 2020; Garcia *et al.*, 2024).

Dessa maneira, compreender as alterações na microbiota cutânea causadas pelo uso de antimicrobianos e seu impacto na integridade da barreira cutânea e na

patogênese da DA é de suma importância. Além da busca por abordagens terapêuticas que priorizem a preservação ou restauração da microbiota no tratamento de doenças inflamatórias da pele. A análise de todas essas interações é crucial para melhorar o bem-estar dos pacientes e implementar práticas clínicas com menor risco de efeitos adversos no manejo da DA (Rauber *et al.*, 2024; Sivieri *et al.*, 2021).

Esta revisão descritiva reúne as evidências da literatura quanto à relação entre o uso de antimicrobianos e a microbiota cutânea, evidenciando como esse uso pode favorecer a disbiose cutânea e contribuir para o desenvolvimento e agravamento da DA.

Compreender como as alterações na microbiota estão envolvidas na fisiopatologia desta condição pode possibilitar o desenvolvimento de estratégias alternativas para a manutenção ou restauração da saúde da pele através do restabelecimento da microbiota cutânea.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar levantamento bibliográfico da relação entre o uso de antimicrobianos com a microbiota cutânea e a sua relação com o desenvolvimento e agravamento da dermatite atópica.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever a partir da literatura dados sobre a estrutura da pele e da microbiota cutânea.
- Descrever a relação entre a disbiose cutânea pelo uso de antimicrobianos e a maior suscetibilidade à infecções e ao desenvolvimento da dermatite atópica.
- Explorar reflexões sobre a necessidade de uma abordagem mais racional no uso dos antimicrobianos, a fim de minimizar os riscos de efeitos adversos, como a disbiose, que podem comprometer ainda mais a saúde da pele.
- Descrever os desafios da terapêutica atual para a dermatite atópica e as possíveis alternativas para o manejo dessa condição baseado no restabelecimento da microbiota cutânea como os probióticos e pós bióticos.

3. METODOLOGIA

A metodologia adotada para a seleção e análise de artigos científicos que fundamentam este estudo foi de revisão de literatura descritiva. Para a busca de artigos, foram definidos descritores e palavras-chave relacionadas, em português e inglês, sendo eles: disbiose cutânea, antibióticos, homeostase da pele, dermatite atópica, microbioma cutâneo, inflamação cutânea e probióticos. Esses termos foram combinados utilizando operadores booleanos (AND, OR) com o objetivo de maximizar a relevância dos resultados obtidos. As buscas foram realizadas nas bases de dados científicas Google Scholar, PubMed, Science Direct, SciELO, Scopus e Web of Science, escolhidas pela sua relevância e abrangência na literatura científica.

A seleção dos artigos para inclusão no estudo foi baseada em critérios específicos. Em relação ao ano de publicação, apenas artigos publicados nos últimos 20 anos foram incluídos, assegurando a atualidade das informações. Os estudos deveriam incluir dados de humanos ou modelos relevantes que refletem a condição estudada, e os artigos selecionados deveriam estar publicados em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão abrangeram todos os artigos que não atenderam a esses requisitos.

A busca foi conduzida utilizando combinações dos descritores definidos em cada uma das bases de dados selecionadas. Inicialmente, foram obtidos diversos resultados, que foram filtrados com base nos critérios de inclusão estabelecidos. Em seguida, os títulos e resumos dos artigos foram analisados para identificar aqueles que atendiam aos critérios de seleção. Os artigos selecionados passaram por uma avaliação crítica, levando em consideração aspectos como o rigor metodológico, a relevância dos resultados e a consistência dos dados. O rigor metodológico refere-se à validade dos métodos utilizados, como o design experimental, a amostragem e a análise de dados. A relevância dos resultados foi avaliada pela pertinência e aplicabilidade dos achados ao tema central do estudo, enquanto a consistência dos dados foi determinada pela coerência dos resultados apresentados em comparação com outros estudos na área.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Estrutura e função da pele humana

A pele é o maior órgão do corpo humano, as dimensões podem variar no adulto de 1,5 a 2,0 m², e o peso entre 8,0 e 10,0 Kg, compondo aproximadamente 14 a 17% do peso corporal, proporcionando uma cobertura firme, durável e elástica. Este é um órgão essencial para a sobrevivência humana, pois possui funções de barreira física para proteção do corpo contra a luz UV, ferimentos, infecções, perda de água para o ambiente e a termorregulação corporal, metabolismo de vitamina D, função estética e sensorial, sendo uma interface com o ambiente externo (Tortora, 2016; Beny, 2013; Grice; Segre, 2011).

Esse órgão é constituído pela epiderme, camada superficial (externa) e fina, e a derme camada mais profunda e espessa (Figura 1). Logo abaixo da derme está o tecido subcutâneo, também conhecido como hipoderme (De Camargo Harris, 2018).

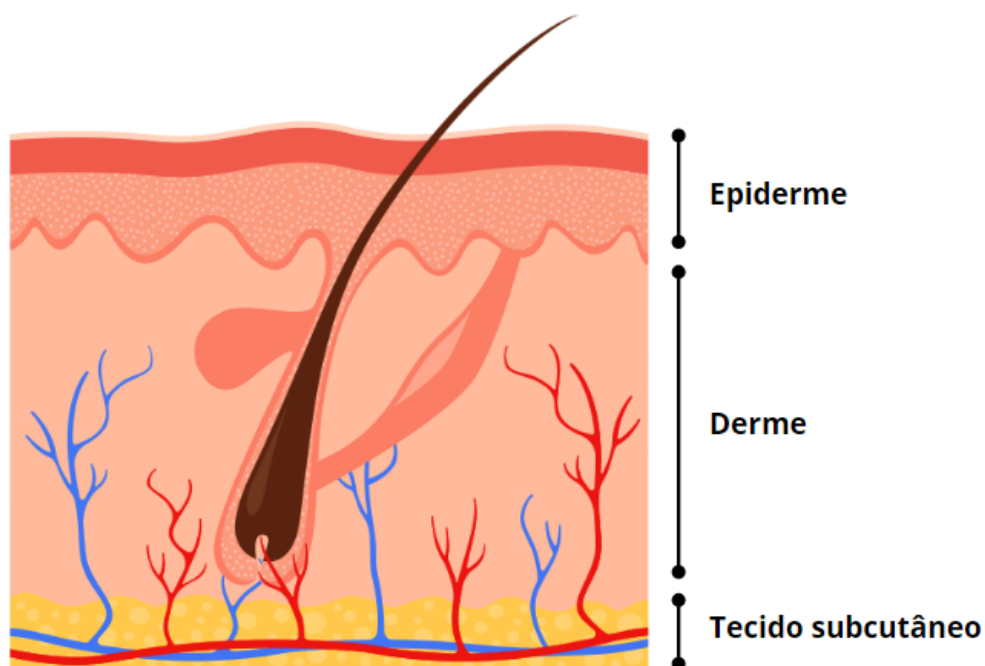


Figura 1. Esquemática de camadas e estruturas da pele. Fonte: As autoras (2024) feito no Canva.

O tecido subcutâneo, mesmo sendo a última camada, não faz parte da pele, sendo apenas suporte e interface entre a derme e as estruturas móveis, como músculos e ligamentos. Esta é constituída por adipócitos, células que possuem altas quantidades de lipídeos em seu citoplasma, que podem variar a depender do estado nutricional, região do corpo, idade e sexo do indivíduo. O tecido subcutâneo desempenha importantes funções como: reserva energética, proteção mecânica, isolamento térmico, além de modelar a face e o corpo (Alves *et al.*, 2016; Tassinari, 2019; Tortora, 2016; Beny, 2013).

A derme, segunda camada da pele, é composta por tecido conectivo denso irregular, rica em colágeno, elastina e glicosaminoglicanos, presentes na matriz extracelular (MEC), formando a parte estrutural do tegumento do corpo humano. A derme, além dos anexos cutâneos (pêlos, glândulas sudoríparas e sebáceas), também contém vasos sanguíneos e nervos, sendo altamente vascularizada (De Camargo Harris, 2018; Alves *et al.*, 2016).

Os fibroblastos são as principais células presentes na derme, responsáveis pela síntese de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos, que garantem a sustentação, elasticidade, hidratação e resistência, desempenhando função essencial para manutenção da integridade tecidual (Alves *et al.*, 2016).

A quantidade de glicosaminoglicanos, como o ácido hialurônico, desempenha importantes papéis, como o suporte e aderência das proteínas estruturais (colágeno e a elastina), e são capazes de reter água em mil vezes o seu volume, mantendo a hidratação da pele, o que contribui para uma aparência saudável e para a função adequada da barreira cutânea (Czajka *et al.*, 2018; Tassinari, 2019,).

A primeira camada da pele é a epiderme, que possui como características ser avascular, e é formada por epitélio estratificado (Figura 2), possuindo habilidade de renovação e regeneração após injúrias. A espessura pode variar de 75 a 150 μm , porém, possui caráter resistente pela quantidade majoritária de queratinócitos presentes na camada córnea (Domansky; Borges, 2014; Alves *et al.*, 2016; Tassinari, 2019).

Os principais tipos de células que compõem a epiderme são os queratinócitos, cuja função é a síntese de queratina. Esta é uma proteína filamentosa que apresenta como característica a conformação rígida, elasticidade e

impermeabilidade à água, promovendo, dessa maneira, a firmeza e proteção da pele à desidratação. Os melanócitos são responsáveis pela produção de melanina, pigmento de proteção contra os raios ultravioletas liberados pela luz solar. As células de *Langerhans* que ativam o sistema imunológico e atuam como macrófagos, ou seja, possuem função de fagocítica de defesa (Domansky; Borges, 2014; Alves et al., 2016; Tassinari, 2019).

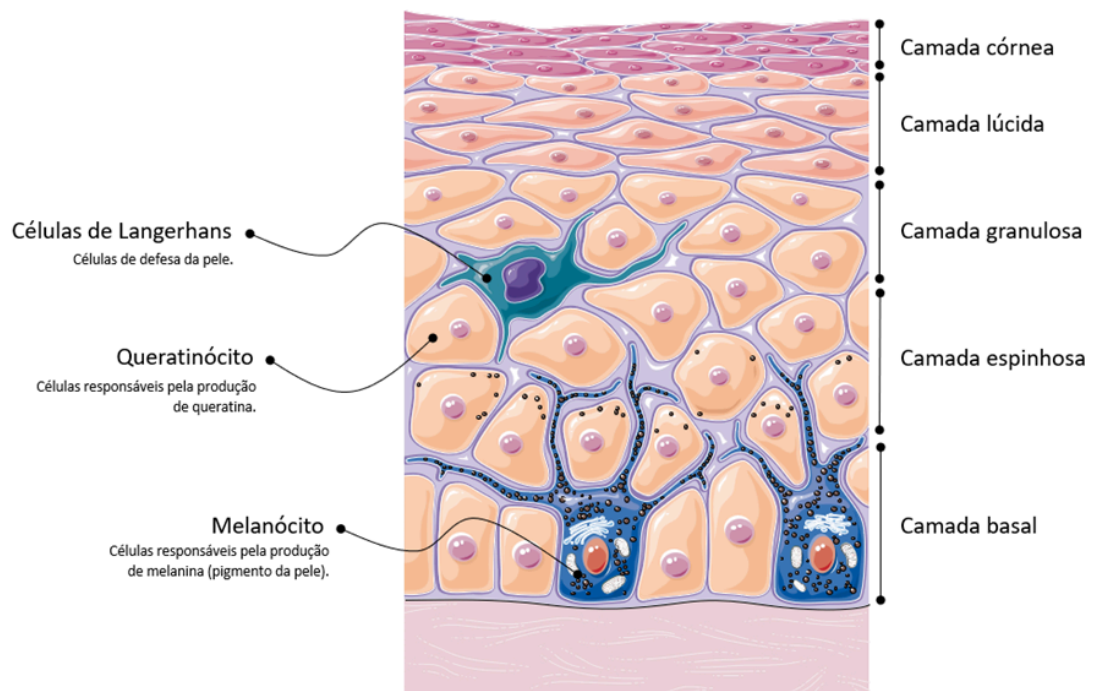


Figura 2. Esquematização das Camadas e células da epiderme.

Fonte: As autoras (2024) feito no Canva.

A camada córnea, ou também denominada estrato córneo, atua na primeira linha de defesa do corpo, sendo esta a barreira cutânea. Ela é composta por células mortas ricas em queratina, chamadas corneócitos, e por uma matriz lipídica com ceramidas, colesterol e ácidos graxos. Entre essas estruturas, especialmente, a esfingomiéline, lipídio encontrado na membrana dos queratinócitos, promove a proteção física contra agentes externos, regula a perda de água transepidérmica ajudando a manter a pele hidratada, além da sua integridade ser fundamental para a manutenção da homeostasia da pele (Tassinari, 2019; Addor; Aoki, 2010).

Além da barreira física proporcionada pela camada córnea, a pele abriga numerosos microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus que compõem a microbiota específica. Estes microrganismos vivem em simbiose com o organismo humano, ou seja, mantêm uma relação de convivência, na qual ambos se beneficiam, sendo fundamentais para a saúde da pele, prevenindo o surgimento de dermatites e outros distúrbios cutâneos (Da Costa *et al.*, 2024 ; Wieers *et al.*, 2020).

4.2 Microbiota cutânea e seu papel na manutenção da homeostase da pele

A pele humana abriga um ecossistema microbiano diversificado e complexo, composto por cerca de 10 a 100 bilhões de microrganismos (bactérias, leveduras, fungos e vírus) que colonizam a pele e desempenham um papel crucial na manutenção da saúde cutânea (Figura 3). O equilíbrio destes, ocorre por meio de trocas metabólicas entre os microrganismos residentes, que compõem a microbiota natural e estabelecem uma relação de simbiose com o hospedeiro (Grice; Segre, 2011; Grice; Segre, 2012; Musthaq *et al.*, 2018).

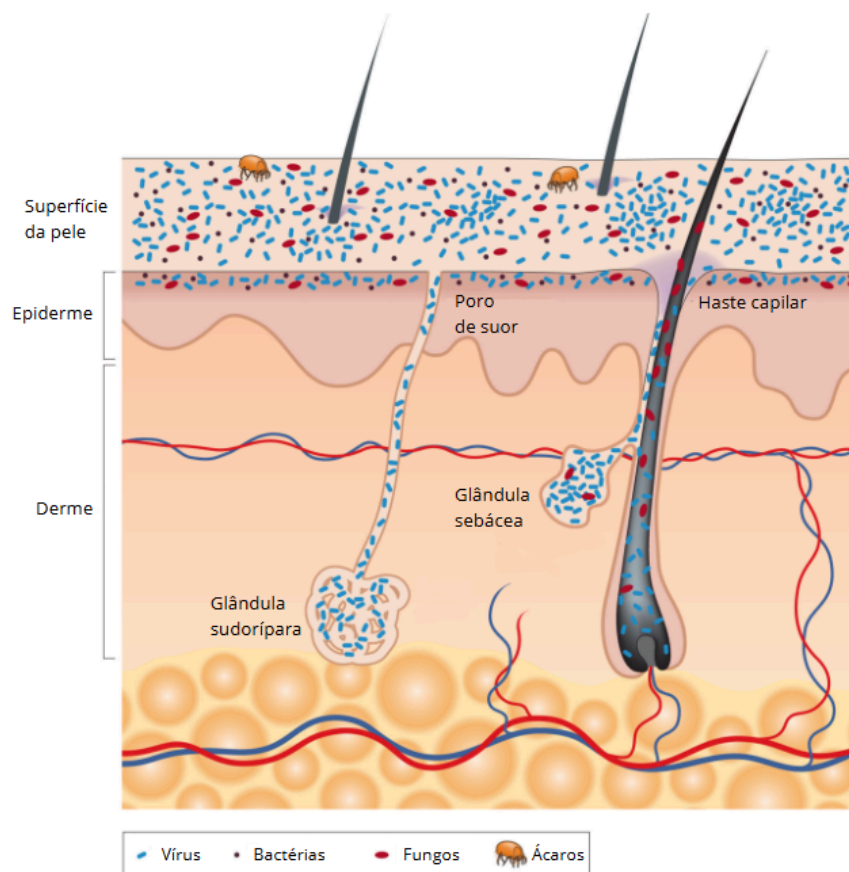


Figura 3. Representação esquemática da microbiota da pele em corte transversal.
 Fonte: Adaptado de Grice; Segre, 2011.

Além disso, a pele também pode abrigar microrganismos transitórios, adquiridos temporariamente por meio de contato com superfícies, objetos ou com outras pessoas. Porém, ao contrário dos residentes, esses microrganismos não permanecem por muito tempo na pele, sendo facilmente eliminados com a higienização ou pela competição com o microbiota residente (Grice; Segre, 2012; Musthaq *et al.*, 2018).

O conjunto microbiano residente desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase cutânea, influenciando funções imunológicas, metabólicas e de defesa, impedindo a colonização de microrganismos patogênicos. Fator este, que acontece por meio da competição por nutrientes e sítios de adesão, além da produção de substâncias tóxicas aos patógenos e alteração das condições ambientais como o pH, tornando-as inadequadas à sobrevivência (Grice; Segre, 2012; Sivieri *et al.*, 2021).

A composição da microbiota cutânea é variável entre indivíduos, possuindo interferência de fatores intrínsecos como idade, genética e estilo de vida e fatores extrínsecos como o ambiente, higiene e hábitos de vida. Além das características individuais, as diferentes regiões do corpo influenciam na microbiota, determinando quais os microrganismos possuem maior predominância nas áreas secas, úmidas e sebáceas do corpo (Figura 4) (Grice; Segre *et al.*, 2011; Lee; Kim, 2022; Oh *et al.*, 2014).

Nas regiões sebáceas, como a testa e o nariz, predominam bactérias capazes de sobreviver em áreas com alto teor de sebo. As principais espécies encontradas nessas áreas são *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*. Além disso, espécies do gênero *Corynebacterium* também estão presentes, contribuindo para o equilíbrio microbiano da pele (Oh *et al.*, 2014).

Em relação à microbiota fúngica, estudos mostram que as áreas ricas em sebo, como o rosto e o couro cabeludo, são principalmente colonizadas por espécies do gênero *Malassezia*. Esses fungos utilizam os lipídeos da região sebácea, pois não possuem a capacidade de sintetizar ácidos graxos. O crescimento exacerbado de *Malassezia* sp. é frequentemente associado a condições como dermatite seborreica e caspa, reforçando a importância do equilíbrio microbiano na saúde da pele (Saunte; Gaitanis; Hay, 2020; Grice; Dawson, 2017).

Em regiões mais secas da pele, como o cotovelos, joelhos e as nádegas, a biomassa microbiana é menor quando comparada a outras regiões, porém bastante diversa pelos baixos níveis de umidade e pH, não havendo um predomínio de um gênero específico de microrganismos, contudo os gêneros como *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium* são frequentemente encontrados nessas regiões (Grice *et al.*, 2009).

Entre os microrganismos do gênero *Corynebacterium*, espécies como *Corynebacterium kroppenstedtii* e *Corynebacterium minutissimum* desempenham um papel crucial na produção de ácidos graxos de cadeia curta, que são essenciais para a acidificação da superfície cutânea, inibindo o crescimento de patógenos. Além disso, as espécies de *Corynebacterium* também contribuem para esta inibição através da degradação de lipídios e produção de substâncias antimicrobianas (Grice *et al.*, 2009; Oh *et al.*, 2014).

As áreas úmidas da pele, como as axilas e a virilha, geralmente abrigam uma variedade de microrganismos, incluindo bactérias e fungos. Espécies de bactérias do filo Firmicutes, sendo o gênero mais representativo *Staphylococcus sp.* podem ser encontradas, enquanto fungos, particularmente *Malassezia globosa* e *Malassezia restricta*, estão presentes em abundância nessas condições úmidas em comparação com locais mais secos. Esses fungos contribuem para o metabolismo lipídico da pele, quebrando o sebo e impactando na função da barreira cutânea (Oh *et al.*, 2014; Zeeuwen *et al.*, 2012).

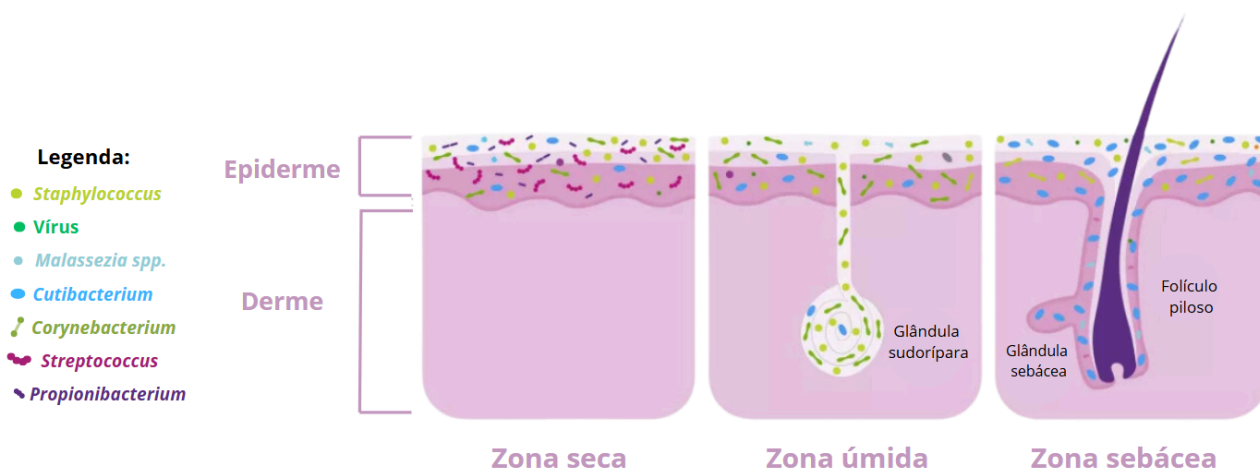


Figura 4. Esquematização da disposição da microbiota da pele em zona seca, úmida e sebácea.

Adaptado de Biocodex Microbiota Institute (2021).

A integridade da barreira cutânea está associada a homeostase da sua microbiota, quando esta entra em estado de disbiose, ou seja, desequilíbrio entre microrganismos benéficos e patogênicos, pode afetar a saúde cutânea e desenvolver condições dermatológicas como a dermatite atópica (Sivieri *et al.*, 2021).

4.3 Disbiose cutânea e dermatite atópica

A disbiose, definida como o desequilíbrio na composição da microbiota, ocorre quando há uma prevalência de microrganismos patogênicos em relação aos

benéficos. Esse desbalanço tem sido associado a diversas condições dermatológicas, como infecções e distúrbios da pele, incluindo a dermatite atópica (DA) (Grice; Segre, 2011).

A DA, ou eczema, é uma doença inflamatória crônica que acomete a pele. Apesar de ser uma condição não contagiosa, afeta a qualidade de vida dos pacientes, devido os seus sintomas: prurido intenso (coceira), xerose (ressecamento da pele), lesões eritematosas (manchas vermelhas ou roxas), descamação e erupções cutâneas (Figura 5). Além disso, devido a coceira persistente, as atividades diárias e o sono são afetados, interferindo ainda mais no bem-estar. A DA é uma doença caracterizada por episódios de surtos, cujos sintomas podem variar conforme a faixa etária do indivíduo (Addor *et al.*, 2010; Edslev, *et al.*, 2020; Rauberl *et al.*, 2024; Sroka; Trzeciak, 2021).



Figura 5. Caso de Dermatite atópica.

Fonte: Biblioteca Virtual em Saúde.
<<https://bvsm.s.saude.gov.br/dermatite-atopica/>> Acessado 28.10.2024

Ademais, vários portadores da DA relatam piora dos sintomas em situações de estresse, ansiedade ou preocupação, indicando uma forte relação entre fatores emocionais e a exacerbação da condição. A insônia, também identificada como um importante gatilho para as crises da doença, é um efeito psicológico comum que

pode ser agravado pela coceira, acarretando num ciclo vicioso e aumentando o nível de estresse dos indivíduos (Martinez *et al.*, 2022; Nunes, 2022).

A DA é mais prevalente em indivíduos com histórico familiar. Se um dos pais já apresenta eczema, esse risco aumenta para 3 vezes, e, quando ambos os pais são afetados, o risco sobe para 5 vezes (Sroka-Tomaszewska; Trzeciak M, 2021).

Apresenta maior prevalência em crianças, especialmente na primeira infância, afetando entre 15% e 30% delas. Entretanto, cerca de 70% desses casos podem apresentar remissão espontânea durante a puberdade. Essa regressão pode estar associada ao aumento da produção de sebo na pele, que favorece o crescimento de bactérias comensais, como *Propionibacterium* e *Corynebacterium*, predominantes na fase adulta. Embora a DA também possa ocorrer em adultos, sua prevalência é reduzida para cerca de 3% (Raubertl *et al.*, 2024; Shi B *et al.*, 2016).

Bebês com menos de 1 ano, geralmente, apresentam lesões agudas em regiões como: bochechas, couro cabeludo, pescoço e tronco. À medida que as crianças crescem, até os 12 anos, as lesões tendem a se concentrar nas fossas antecubital (região da frente do cotovelo) e poplíteia (região atrás do joelho). Já nos adolescentes e adultos, a DA se manifesta como lesões crônicas que afetam a cabeça, pescoço, mãos e áreas de flexão, podendo também, se espalhar pelo corpo (Edslev *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da DA inicia-se quando os alérgenos ou microrganismos penetram a barreira epidérmica comprometida, ativando o sistema imunológico para a produção de anticorpos IgE. Esses anticorpos se ligam aos mastócitos, que, por sua vez, liberam citocinas pró-inflamatórias, desencadeando uma cascata de sensibilização mediada por células T (Th2, Th17 e Th22), resultando em inflamação cutânea e em sintomas característicos, como coceira, vermelhidão e descamação. Ademais, a ação de coçar em resposta ao prurido pode causar mais arranhões na pele, permitindo a entrada de mais alérgenos e exacerbando a cascata inflamatória (Wrzesniewska *et al.*, 2024).

Além disso, a barreira cutânea pode sofrer danos devido a fatores genéticos, como a mutação do gene que codifica a proteína filagrina (FLG), causando a sua deficiência, sendo essa mutação identificada em até 30% dos pacientes com DA. A filagrina é uma proteína estrutural, localizada no estrato córneo da epiderme e

possui função de sustentação das células, manutenção da hidratação, regulação do pH e na preservação da barreira cutânea. A sua deficiência pode estar associada à redução da espessura da epiderme e no ressecamento da pele (Wrzesniewska *et al.*, 2024).

A disbiose cutânea também está associada à DA em decorrência do aumento da colonização de bactérias patogênicas, como o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Estudos indicam que o desequilíbrio na microbiota cutânea desempenha um papel importante no desenvolvimento e na piora da DA (Edslev *et al.*, 2020; Rauber *et al.*, 2024; Wrzesniewska *et al.*, 2024).

Zheng e colaboradores (2019) compararam a diversidade microbiana entre bebês com sinais característicos de DA e bebês saudáveis (controles) da mesma idade. Os resultados mostraram uma menor diversidade de microrganismos na pele afetada. Além disso, em pacientes com DA grave, observou-se uma redução na quantidade de *Streptococcus* spp e um aumento de *Staphylococcus* spp, especialmente *S. aureus*, que é o patógeno mais envolvido na DA.

Como demonstrado no estudo de Zheng *et al.* (2019) e também no realizado por Shi *et al.* (2016), a microbiota da pele, tanto em crianças quanto em adultos sem dermatite atópica, apresenta maior diversidade de microrganismos e, como característica comum, uma menor proporção (<1%) de *S. aureus*.

A pele com DA, além de ser mais suscetível à colonização por *S. aureus*, também é mais vulnerável à virulência dessa bactéria, através da toxina alfa-hemolisina. Essa toxina tem a capacidade de se ligar mais facilmente aos queratinócitos de indivíduos com DA, associando-se a lipídios chamados esfingomielinas, presentes nas membranas dessas células. Quando essa ligação ocorre, pode desencadear lise celular, comprometendo ainda mais a barreira cutânea. A quantidade de esfingomielina na pele pode ser aumentada pela deficiência da proteína filagrina (FLG) e pela presença de citocinas secretadas pelas células Th2, facilitando a colonização por *S. aureus* e intensificando a inflamação (Edslev *et al.*, 2020; Brauweiler *et al.*, 2013).

Inúmeros fatores podem causar esse desbalanço da microbiota cutânea, entretanto, destacam-se a exposição à luz ultravioleta solar, a poluição urbana e o

uso de medicamentos contendo princípios ativos queratolíticos, antissépticos, e antimicrobianos (Sivieri *et al.*, 2021).

4.4 Alterações na microbiota da pele devido ao uso de antimicrobianos

Atualmente, a cultura do uso excessivo e indevido de antimicrobianos se tornou um grave problema de saúde pública em todo o mundo. As prescrições de antimicrobianos de amplo espectro, nos últimos 10 anos, aumentaram em 49% para crianças menores de 5 anos e dobraram em indivíduos de 5 a 17 anos (Li *et al.*, 2021). Segundo Schueler (2024), no Brasil, o uso de antimicrobianos aumentou significativamente nos últimos anos, principalmente durante a pandemia de COVID-19. Em 2022, o consumo chegou a 228,3 milhões de unidades, em comparação ao ano de 2019 que foi de 171,1 milhões, representando um aumento de cerca de 33,4% de antimicrobianos vendidos.

Os antimicrobianos são compostos capazes de inibir o crescimento ou matar microrganismos patogênicos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas. Os antimicrobianos podem ser naturais, como os antibióticos, ou sintéticos. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a amoxicilina e a amoxicilina em combinação com o ácido clavulânico, pertencentes à classe dos antibióticos betalactâmicos, mais especificamente ao grupo das penicilinas, estão entre os antibióticos mais utilizados no mundo.

Esses fármacos são recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como opções de primeira ou segunda linha para tratar infecções comuns. Eles integram a categoria “acesso” da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, que em 49 países, representa mais de 50% do consumo de antibióticos (Guimarães *et al.*, 2010).

Outros fármacos desta categoria muito prescritos incluem ceftriaxona, azitromicina, ciprofloxacino e levofloxacino, que são categorizados como amplo espectro e são eficazes contra várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Esses fármacos são frequentemente usados para tratar infecções respiratórias, urinárias e entre outras, sendo essas comuns em bebês e crianças (Li *et al.*, 2021; Hoskinson *et al.*, 2024)

Uma mudança comportamental que pode ser responsável pelo aumento de doenças alérgicas e atópicas é o uso crescente de substâncias que podem alterar o microbioma humano (Mitre *et al.*, 2018). Uma pesquisa realizada por Zhang *et al.* (2015) apresenta evidências importantes sobre como os antimicrobianos orais afetam a microbiota da pele e a cicatrização, auxiliando na compreensão da ligação entre desequilíbrio microbiano cutâneo e a imunidade. Esse estudo evidenciou que o uso de vancomicina não só diminui a quantidade de bactérias na pele ferida, mas também modifica sua diversidade microbiana. Essas alterações estão ligadas à diminuição de proteínas do sistema imunológico, essenciais na defesa da pele e na regeneração do epitélio.

A utilização de antimicrobianos sistêmicos pode ter efeitos persistentes e alarmantes na microbiota da pele e na resistência aos antimicrobianos, evidenciando a pele como um reservatório significativo para cepas resistentes (Jo *et al.*, 2021). Um estudo realizado em voluntários saudáveis, submetidos a diferentes terapias antimicrobianas, como altas quantidades de doxiciclina e trimetoprima/sulfametoxazol, resultaram em mudanças importantes na microbiota da pele e estimularam o crescimento de cepas resistentes de *Staphylococcus* (Jo *et al.*, 2021).

Essas cepas mostraram genes de resistência que permaneceram na microbiota da pele por até um ano após o tratamento, indicando uma seleção e proliferação de microrganismos resistentes mesmo após a interrupção do uso de antimicrobianos. Além disso, a pesquisa evidenciou um aumento na mobilização genética, processo pelo qual elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, transferem-se entre bactérias, permitindo a troca de genes, incluindo aqueles que conferem resistência a antimicrobianos, através da transferência horizontal (Jo *et al.*, 2021; Ares-Arroyo *et al.*, 2024).

Esse mecanismo pode ser ativado em resposta ao estresse microbiano, facilitando a disseminação de genes de resistência entre diferentes espécies bacterianas. Estas descobertas destacam os perigos ligados à utilização sistêmica e irracional de antimicrobianos, indicando que a pele, sempre em contato com o ambiente e com outras pessoas, pode ser uma fonte de propagação de microrganismos comunitários resistentes, com implicações na saúde pública e na

necessidade de cautela ao utilizar antimicrobianos por períodos prolongados (Jo *et al.*, 2021).

O uso precoce de antimicrobianos pode impactar significativamente a microbiota e a imunidade da pele em crianças (Mitre *et al.*, 2018). Uma pesquisa realizada com crianças atendidas no sistema de saúde nos Estados Unidos mostrou que o uso de antimicrobianos nos primeiros 6 meses de vida pode estar relacionado ao surgimento de doenças alérgicas na infância. Entre as condições avaliadas, a asma e a rinite alérgica foram as mais prevalentes com um aumento significativo no risco, razão de risco ajustado (aHR) de 2,09 para asma e 1,75 para rinite, em comparação com crianças que não foram expostas a antimicrobianos. Além disso, o uso desses fármacos também foi associado a um aumento na incidência de dermatite atópica (Mitre *et al.*, 2018).

Li *et al.* (2021) investigaram a associação do uso de antimicrobianos na idade pré-escolar com doenças de pele atópicas e alérgicas na idade adulta jovem. Participaram da pesquisa 20.123 crianças, os resultados demonstraram que o uso frequente de antimicrobianos por via intravenosa e/ou oral antes dos 7 anos de idade foi significativamente associado à presença de dermatite atópica na idade adulta. A prevalência de DA aumentou de 3,39% de paciente com uso ocasional para 4,11% e 4,79% em participantes que relataram uso oral e intravenoso frequente de antibióticos, respectivamente.

Um estudo realizado por Mubanga e colaboradores (2021), analisou 172.405 crianças expostas a antimicrobiano no primeiro ano de vida e apontou um aumento significativo no risco de desenvolver a DA, com uma razão de risco (HR) de 1,52. Esse valor indica que as crianças expostas têm 52% mais chances de desenvolver essa condição em comparação com as não expostas. Além disso, um estudo conduzido por Mai *et al.* (2010) com 3.306 participantes, reforça essa relação. O aHR foi de 1,3, com intervalo de confiança de 95% (1,1–1,5), indicando uma associação estatisticamente significativa entre o uso de antibióticos na primeira infância e o aumento do risco de DA.

Essas pesquisas trazem importantes evidências sobre a relação da administração de antimicrobianos precocemente e alteração do microbioma infantil,

o que pode promover disbiose e comprometer o desenvolvimento imunológico, acarretando em maior propensão ao desenvolvimento de doenças alérgicas.

Título	Autor(es)	Ano	Conclusões
Oral antibiotic treatment induces skin Microbiota dysbiosis and influences wound healing	Zhang <i>et al.</i> ,	2014	O uso de vancomicina não só diminui a quantidade de bactérias na pele ferida, mas também modifica sua diversidade microbiana.
Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial resistance after systemic antibiotics	Jo <i>et al.</i> ,	2021	O estudo mostrou que terapias antibióticas, como altas doses de doxiciclina e trimetoprima/sulfametoxazol, causaram alterações significativas na microbiota da pele e promoveram o crescimento de cepas resistentes de <i>Staphylococcus</i> até 1 ano após o tratamento.
Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood	Mitre <i>et al.</i> ,	2018	O uso de antibióticos nos primeiros 6 meses de vida está associado ao aumento do risco de doenças alérgicas na infância, como asma, rinite alérgica e dermatite atópica. Crianças expostas a antibióticos apresentaram um risco significativamente maior para essas condições, com razão de risco ajustado de 2,09 para asma e 1,75 para rinite alérgica.

Association of antibiotics use in preschool age with atopic and allergic skin diseases in young adulthood: a population-based retrospective cohort study	Li <i>et al.</i> ,	2021	A pesquisa revelou que o uso frequente de antibióticos, tanto intravenosos quanto orais, antes dos 7 anos de idade está significativamente associado ao aumento da prevalência de dermatite atópica na idade adulta jovem. A prevalência de DA foi de 3,39% entre os pacientes com uso ocasional, aumentando para 4,11% e 4,79% entre aqueles com uso frequente oral e intravenoso, respectivamente.
Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation.	Mai <i>et al.</i> ,	2010	Estudo com 3.306 participantes reforçou a associação entre o uso de antibióticos na primeira infância e o aumento do risco de dermatite atópica (DA), com uma razão de risco ajustada (aHR) de 1,3 e intervalo de confiança de 95% (1,1–1,5), indicando uma relação estatisticamente significativa.
Association of early life exposure to antibiotics with risk of atopic dermatitis in Sweden.	Mubanga <i>et al.</i> ,	2021	A análise de 172.405 crianças expostas a antimicrobianos no primeiro ano de vida revelou um aumento significativo no risco de desenvolver DA, com uma razão de risco (HR) de 1,52, indicando que as crianças expostas têm 52% mais chances de desenvolver a condição em comparação com as não expostas.

Tabela 1. Resumo das evidências científicas referentes às alterações na microbiota da pele devido ao uso de antimicrobianos.

4.5 Impacto do manejo clínico terapêutico atual da Dermatite atópica

Os tratamentos convencionais para a DA têm como objetivo reduzir a inflamação e aliviar os sintomas. Os fármacos mais utilizados incluem

corticosteroides tópicos (CTs), como hidrocortisona e triancinolona, imunomoduladores tópicos, como tacrolimo e pimecrolimo, e imunossupressores, como ciclosporina e azatioprina. Embora esses tratamentos sejam eficazes, o uso prolongado desses fármacos pode acarretar efeitos colaterais significativos (Rauber *et al.*, 2024; Sroka; Trzeciak, 2021; Aliaga *et al.*, 2020).

Os CTs podem causar atrofia cutânea, estrias e diminuição da produção do hormônio cortisol. Por outro lado, os imunomoduladores podem desencadear sensação de queimação e aumento do risco de infecções cutâneas. Já os imunomoduladores podem causar efeitos colaterais como hipertensão arterial, alterações renais, náuseas, vômitos e cefaleia, limitando o seu uso (Rauber *et al.*, 2024; Sroka; Trzeciak, 2021; Aliaga *et al.*, 2020).

Em pacientes pediátricos, esses riscos são maiores, pois o sistema imunológico e a barreira cutânea ainda estão em desenvolvimento, tornando-os mais vulneráveis a efeitos adversos sistêmicos, como o imunocomprometimento. Além disso, a preocupação com efeitos colaterais desses fármacos pode levar à baixa adesão ao tratamento, prejudicando o controle da doença (Rauber *et al.*, 2024; Sroka TJ; Trzeciak M, 2021).

O uso excessivo, prolongado ou interrupção do tratamento com os CTs, pode agravar os sintomas e levar ao desenvolvimento da Síndrome da Pele Vermelha (SPV), ou também conhecida como *Topical Steroid Withdrawal* (TWS), que possui sintomas como eritema, queimação, prurido, descamação e exsudação, causando ainda mais desconforto no paciente. Além disso o custo do tratamento da DA representa um peso financeiro para os pacientes devido à necessidade de um tratamento a longo prazo, aos efeitos colaterais e por tratar apenas sintomas, não incluindo a integridade da barreira cutânea (Rauber *et al.*, 2024; Falcon *et al.*, 2024).

As terapias alternativas têm ganhado destaque como abordagens complementares para o manejo da DA, embora os resultados ainda sejam preliminares e limitados por questões metodológicas (Shi; Lio, 2018, Vieira *et al.*, 2016). O uso de *Tzu-Yun Ointment* (TYO) demonstrou eficácia comparável aos corticosteroides tópicos na redução da gravidade dos sintomas da DA, embora o pequeno tamanho da amostra limite a robustez dessas conclusões (Yen; Hsieh,

2016). Outras intervenções incluem o extrato de figo (*Ficus carica*), que superou a hidrocortisona 1% em melhorar prurido e severidade da DA leve a moderada, e a *Cuscuta campestris* com soro de leite, que apresentou benefícios na hidratação da pele e redução do prurido em comparação ao placebo, embora ambos careçam de estudos adicionais para validação (Shi; Lio, 2018).

O uso de óleos tópicos, como o óleo de sândalo e o óleo de coco virgem, surgem também como uma alternativa promissora no tratamento da DA. O óleo de *sândalo-album* possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, incluindo eficácia contra bactérias gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus*. Já o óleo de coco virgem combina ação emoliente com atividade antibacteriana, reduzindo significativamente a colonização por *S. aureus*. Estudos preliminares indicam que ambos os óleos são eficazes na diminuição da gravidade da DA (Sharma *et al.* 2018, Moy; Levenson, 2017, Verallo-Rowell; Dillague; Syah-Tjundawan, 2008).

Apesar do potencial promissor, estas terapias alternativas requerem estudos clínicos robustos, com maior controle e padronização, para que possam ser recomendadas de forma consistente na prática clínica (Shi; Lio, 2018, Vieira *et al.*, 2016).

4.6 Possíveis estratégias para a manutenção ou restabelecimento da microbiota cutânea

A restauração da microbiota cutânea por meio de probióticos tópicos, além do uso de prebióticos e pós-bióticos, têm mostrado grande potencial para o tratamento de diversas condições de pele. Essa abordagem oferece novas possibilidades terapêuticas e abre caminhos promissores para o desenvolvimento de tratamentos com menos efeitos adversos, relacionados a doenças dermatológicas associadas ao desequilíbrio do microbioma cutâneo, como a dermatite atópica (Garcia *et al.*, 2024).

Prebióticos são compostos alimentares que, embora não digeríveis pelo organismo humano, promovem benefícios à saúde por meio de modulações seletivas na microbiota, especialmente estimulando o crescimento de bactérias benéficas (Gibson *et al.*, 2017). Eles apresentam efeitos anti-inflamatórios

significativos ao aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como acetato, propionato e butirato. Esses metabólitos possuem a capacidade de modular a resposta imunológica, equilibrando a proporção Th1/Th2 e aumentando a secreção de imunoglobulina A (IgA) no trato gastrointestinal (Foolad *et al.*, 2013, Rusu *et al.*, 2019).

Embora os prebióticos tenham mostrado eficácia na redução do risco de asma e alergias alimentares no primeiro ano de vida, os resultados em relação à dermatite atópica permanecem inconclusivos. Ensaio clínico relataram benefícios limitados em bebês, com estudos sugerindo que a administração de prebióticos pode não ser suficiente por si só para modificar o curso clínico da DA, diferentemente dos probióticos, que apresentam dados mais robustos na melhora do escore de gravidade da doença (Rusu *et al.*, 2019).

Probióticos são frequentemente definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (Salminen *et al.*, 2021). A maioria dos probióticos pertencem aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, embora outros gêneros de bactérias, como *Bacillus*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, além da levedura *Saccharomyces*, também tenham sido utilizados como probióticos (Boyle *et al.*, 2011; Salminen *et al.*, 2021).

Pós-bióticos são compostos bioativos produzidos durante a fermentação por microrganismos probióticos. Esses incluem ácidos graxos de cadeia curta, enzimas, peptídeos antimicrobianos e componentes de células microbianas que, embora não sejam organismos vivos, oferecem benefícios à saúde. Estes têm atraído atenção da indústria farmacêutica pela sua estabilidade em comparação aos probióticos, pois não necessitam de condições específicas para sobreviver (Aguilar-Toalá *et al.*, 2018).

Um estudo conduzido por Lizardo e Tavarria (2022), avaliou o crescimento de três cepas probióticas (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii* e *Propioniferax innocua*) sob condições semelhantes às da pele, incluindo exposição a UV, variações de pH, concentração de NaCl, temperatura e ácidos graxos. Os resultados demonstraram que todas as cepas cresceram em pH entre 4 e 6, típico da pele saudável, e o sal em concentrações similares às do suor humano não afetou significativamente o crescimento, exceto para *P. innocua* em níveis altos. Além disso,

os ácidos graxos semelhantes aos presentes na pele não inibiram o crescimento, sugerindo que a *L. rhamnosus*, em especial, pode ser eficaz para aplicação tópica (Lizardo; Tavarina, 2022).

Estudos têm sugerido que determinadas cepas, como *Lactobacillus* e *Staphylococcus coagulase-negativa*, podem induzir queratinócitos e sebócitos a sintetizar peptídeos antimicrobianos (AMPs). Esses AMPs têm um papel direto no combate aos microrganismos patogênicos, exercendo uma ação bactericida que ajuda a manter um equilíbrio saudável na microbiota da pele. O uso desses probióticos pode não só reduzir o número de patógenos, mas também reforçar as barreiras naturais da pele, criando uma ecologia microbiana mais resistente a infecções e outras condições inflamatórias (De Almeida; Antiga; Lulli, 2023, Nakatsuji *et al.*, 2017).

Embora os probióticos ofereçam diversos benefícios à saúde, seu uso apresenta certas limitações de segurança, especialmente em pessoas com sistema imunológico comprometido, como bebês, gestantes e idosos. As pesquisas sobre a aplicação tópica desses microrganismos em terapias dermatológicas e cuidados com a pele ainda estão em estágio inicial, tornando necessários estudos adicionais para validar sua eficácia, mecanismos de ação e segurança (Suez *et al.* 2019, Lee Gr *et al.*, 2019).

Além disso, devido à sensibilidade dos probióticos à temperatura, umidade e condições de armazenamento, diversos fatores podem afetar sua qualidade durante o armazenamento e a entrega do produto (Eviwie *et al.*, 2017). Para contornar essas limitações, algumas alternativas têm sido sugeridas recentemente, como os pós-bióticos (De Almeida; Antiga; Lulli, 2023).

A principal vantagem dos pós-bióticos frente aos probióticos é a estabilidade. Diferentemente dos probióticos, eles são mais resistentes às variações nas condições de armazenamento, são mais estáveis em mudanças de temperatura e pH, não são capazes de induzir resistência bacteriana e são mais seguros para pessoas imunocomprometidas (Martyniak *et al.*, 2021).

Os pós-bióticos apresentaram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que demonstraram eficácia na melhora da barreira cutânea, aumento da hidratação e até mesmo na prevenção de sinais de envelhecimento, como rugas (De Almeida;

Antiga; Lulli, 2023). Além disso, mostram-se promissores no alívio de condições inflamatórias da pele, como a dermatite atópica, ao reduzir a perda de água transepidermica e melhorar a espessura da epiderme, reforçando assim a proteção da pele contra fatores externos e irritantes (Choi *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2016).

Além do uso tópico, estudos demonstram que o uso oral de pós-bióticos possui potencial terapêutico promissor para a DA (Lee *et al.*, 2016, Choi *et al.*, 2016). Um estudo conduzido por Choi *et al.*, (2016) avaliou o potencial terapêutico de um pós-biótico derivado de *Enterococcus faecalis* inativado (EF-2001) no tratamento de dermatite atópica (DA) em modelo murino. Os camundongos, com DA induzida por exposição repetida ao ácaro *Dermatophagoides farinae* e ao dinitroclorobenzeno (DNCB), foram tratados com o pós-biótico administrado por via oral durante quatro semanas, resultando em uma significativa redução na espessura da pele e nos sintomas de DA, incluindo inflamação e infiltração de mastócitos. Além disso, foi observada uma diminuição nos níveis séricos de imunoglobulinas (IgE total, IgE específica e IgG2a) e de citocinas Th2, como IL-4 e IL-5, sugerindo que o pós-biótico EF-2001 exerce um efeito imunomodulador pela atenuação da resposta Th2 associada à DA. A análise da expressão gênica indicou inibição de citocinas inflamatórias (TNF- α , INF- γ , IL-17, IL-22 e IL-31) tanto nas lesões quanto em linfonodos e esplenócitos, evidenciando uma redução da inflamação sistêmica e local.

O uso de produtos probióticos e pós-bióticos tópicos pode representar uma alternativa promissora para o manejo dermatológico de pacientes com DA, por vir demonstrando ser seguro e eficaz, corroborando para melhor qualidade de vida dos pacientes (Liu *et al.*, 2020; Rauber *et al.*, 2024).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A manutenção da homeostase da microbiota é essencial para a integridade da barreira protetora natural da pele. Este estudo concluiu que o uso de antimicrobianos pode causar disbiose cutânea, aumentando a suscetibilidade ao desenvolvimento de dermatite atópica e comprometendo o bem-estar dos indivíduos.

Este tema é relativamente recente, o que evidencia a necessidade de mais pesquisas e ensaios clínicos. Dessa maneira, surge uma grande oportunidade para o profissional farmacêutico explorar essa área. Estudos futuros podem investigar a faixa etária mais suscetível ao desenvolvimento de dermatite atópica (DA) causada pelo uso precoce de antimicrobianos, bem como a eficácia do manejo dermatológico de pacientes com DA, que fizeram a utilização de antimicrobianos anterior ao aparecimento dos sintomas, com probióticos e pós-bióticos, em comparação a grupos tratados exclusivamente com terapias tradicionais.

Compreender a importância dos microrganismos presentes na pele é fundamental para o manejo de doenças dermatológicas e para o desenvolvimento de novas abordagens contendo componentes prebióticos, probióticos e/ou pós-biótico. Um manejo eficaz da DA envolve não apenas uma abordagem anti-inflamatória, mas também a restauração da barreira específica e o controle de fatores desencadeantes, reforçando a importância de uma visão ampla e interdisciplinar.

6. REFERÊNCIAS

- ADDOR, F. A. S.; AOKI, V. Barreira cutânea na dermatite atópica. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 85, n. 2, p. 184–194, 2010.
- AGUILAR-TOALÁ, J. E. *et al.* Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. **Trends in food science & technology**, v. 75, p. 105–114, 2018.
- ALIAGA, G. *et al.* Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 1, p. 99–102, 2020.
- ALVES, D. G. **Medicina Ambulatorial IV com ênfase na dermatologia: Estrutura e Função da Pele**. Montes Claros: Dejan Gráfica e Editora, 2016.
- ARES-ARROYO, M. *et al.* Hijackers, hitchhikers, or co-drivers? The mysteries of mobilizable genetic elements. **PLoS biology**, v. 22, n. 8, p. e3002796, 2024.
- BENY, M. Histologia e Fisiologia da Pele. **Cosmetics & Toiletries (Brasil)**, p. 34–40, 2013.
- BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE. **A microbiota da pele**. Disponível em: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt/microbiota-da-pele>. Acesso em: 12 nov. 2024.
- BOYLE, R. J.; LAHTINEN, S. J.; TANG, M. L. K. **Nutrition and skin: lessons for anti-aging, beauty and healthy skin**. London, UK: Springer Science and Business Media, 2011.
- BRAUWEILER, A. M. *et al.* Filaggrin-dependent secretion of sphingomyelinase protects against staphylococcal α -toxin-induced keratinocyte death. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 131, n. 2, p. 421-7.e1–2, 2013.
- BYLUND, Simon *et al.* Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review. **Acta dermato-venereologica**, v. 100, n. 12, 2020.
- CHOI, E.-J. *et al.* Heat-killed *Enterococcus faecalis* EF-2001 ameliorates atopic dermatitis in a Murine model. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 146, 2016.
- CZAJKA, A. *et al.* Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing. **Nutrition research (New York, N.Y.)**, v. 57, p. 97–108, 2018.
- DA COSTA, A. Impacto da microbiota da pele na saúde dermatológica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades**, n. 10, p. 1–09, 2024.

DE ALMEIDA, C. V.; ANTIGA, E.; LULLI, M. **Oral and topical probiotics and postbiotics in skincare and dermatological therapy: A concise review.** *Microorganisms*, v. 11. [S.l.: s.n.], 2023.

DE CAMARGO HARRIS, M. I. N. **Pele: Do nascimento à maturidade.** 1ª ed. São Paulo: Senac, 2018.

DOMANSKY, C.; BORGES, L. E. **Manual para prevenção de lesões de pele. Recomendações baseadas em evidências.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2014.

EDSLEV, Sofie M.; AGNER, Tove; ANDERSEN, Paal S. Skin microbiome in atopic dermatitis. **Acta dermato-venereologica**, v. 100, n. 12, 2020.

EVIVIE, S. E. *et al.* Some current applications, limitations and future perspectives of lactic acid bacteria as probiotics. **Food & nutrition research**, v. 61, n. 1, p. 1318034, 2017.

FALCON, M. M. *et al.* Síndrome da pele vermelha: a consequência do uso crônico de corticoides tópicos. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 16, n. 2 Edição Especial, 2024.

FOOLAD, N. *et al.* Effect of Nutrient Supplementation on Atopic Dermatitis in Children. **JAMA Dermatology**, v. 149, n. 3, p. 350, 1 mar. 2013.

GARCIA, A. IMPACT OF SKIN MICROBIOTA ON DERMATOLOGICAL HEALTH. **Revista Ibero-Americana de Humanidades**, n. 10, p. 1–09, 2024.

GIBSON, G. R. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491–502, 2017.

GRICE, E. A. *et al.* Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. **Science (New York, N.Y.)**, v. 324, n. 5931, p. 1190–1192, 2009.

GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. The skin microbiome. **Nature reviews. Microbiology**, v. 9, n. 4, p. 244–253, 2011.

GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. The human microbiome: our second genome. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 13, p. 151–170, 2012.

GRICE, E. A.; DAWSON L. T. Host–microbe interactions: Malassezia and human skin. **Current opinion in microbiology**, v. 40, p. 81-87, 2017.

GUIMARÃES, D. *et al.* Antibiotics: therapeutic importance and perspectives for the discovery and development of new agents. **Química Nova**, v. 33, p. 667–679, 2010.

HOSKINSON, C. *et al.* Antibiotics taken within the first year of life are linked to infant gut microbiome disruption and elevated atopic dermatitis risk. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 154, n. 1, p. 131–142, 2024.

JO, Jay-Hyun *et al.* Alterations of human skin microbiome and expansion of antimicrobial resistance after systemic antibiotics. **Science translational medicine**, v. 13, n. 625, p. eabd8077, 2021.

LEE, G. R. *et al.* Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity. **Dermatology online journal**, v. 25, n. 5, 2019.

LEE, H.-J.; KIM, M. Skin barrier function and the microbiome. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 21, p. 13071, 2022.

LEE, S.-H. *et al.* Therapeutic effect of tyndallized *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 on atopic dermatitis mediated by down-regulation of immunoglobulin E in NC/Nga mice: Tyndallized bacteria & atopic dermatitis. **Microbiology and immunology**, v. 60, n. 7, p. 468–476, 2016.

LI, Y. *et al.* Association of antibiotics use in preschool age with atopic and allergic skin diseases in young adulthood: a population-based retrospective cohort study. **BMJ open**, v. 11, n. 9, p. e047768, 2021.

LIZARDO, M. P.; TAVARIA, F. K. Probiotic growth in skin-like conditions. **AIMS microbiology**, v. 8, n. 4, p. 388–402, 2022.

MAI, X.-M. *et al.* Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 40, n. 8, p. 1230–1237, 2010.

MARTINEZ, Yasmin Miralles *et al.* Presença de Dermatite Atópica em jovens e adultos com estresse psíquico: uma revisão sistemática: Presence of Atopic Dermatitis in young people and adults with psychological stress: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 14304-14313, 2022.

MARTYNIAK, A. *et al.* Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD. **Biomolecules**, v. 11, n. 12, p. 1903, 2021.

MCLOUGHLIN, I. J. *et al.* Skin microbiome-the next frontier for probiotic intervention. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 14, n. 4, p. 630–647, 2022.

MITRE, E. *et al.* Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. **JAMA pediatrics**, v. 172, n. 6, p. e180315, 2018.

MOY, R. L.; LEVENSON, C. Sandalwood Album Oil as a Botanical Therapeutic in Dermatology. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 10, n. 10, p. 34–39, 1 out. 2017.

MONTEIRO, Laís Nogueira et al. Dermatite atópica: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 3, p. 12307-12326, 2023.

MUBANGA, M. *et al.* Association of early life exposure to antibiotics with risk of atopic dermatitis in Sweden. **JAMA network open**, v. 4, n. 4, p. e215245, 2021.

MUSTHAQ, S.; MAZUY, A.; JAKUS, J. The microbiome in dermatology. **Clinics in dermatology**, v. 36, n. 3, p. 390–398, 2018.

NAKATSUJI, T. *et al.* Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 378, p. eaah4680, 2017.

NUNES, Camila Ferreira. A influência do estresse sobre a dermatite atópica em adultos: revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e414111638567-e414111638567, 2022.

OH, J. *et al.* Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. **Nature**, v. 514, n. 7520, p. 59–64, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Novo relatório da OMS revela diferenças no uso de antibióticos entre 65 países**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/12-11-2018-novo-relatorio-da-oms-revela-diferencas-no-uso-antibioticos-entre-65-paises>. Acesso em: 4 nov. 2024.

RAUBER, Lígia Della Libera *et al.* A influência da microbiota cutânea na dermatite atópica infantil. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 47, p. e18556-e18556, 2024.

RUSU, E. *et al.* Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 18, n. 2, p. 926–931, 1 ago. 2019.

SALMINEN, S. *et al.* The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. **Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 9, p. 649–667, 2021.

SAUNTE, D. M. L.; GAITANIS, G.; HAY, R. J. Malassezia-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 112 [em linha]. 2020.

SCHUELER, P. **Resistência aos antibióticos, um problema que se agrava**. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/resistencia-aos-antibioticos-um-problema-que-se-agrava>. Acesso em: 5 nov. 2024.

SHARMA, M. et al. East Indian Sandalwood Oil Is a Phosphodiesterase Inhibitor: A New Therapeutic Option in the Treatment of Inflammatory Skin Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 200, 2018.

SHI, B. et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. **The journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 4, p. 1233–1236, 2016.

SHI, K.; LIO, P. A. Alternative Treatments for Atopic Dermatitis: An Update. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 20, n. 2, p. 251–266, 3 dez. 2018.

SIVIERI, K. Microbiota da pele: novos desafios. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 50, n. 1, p. 93–112, 2021.

SROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 4130, 2021.

SUEZ, J. et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. **Nature medicine**, v. 25, n. 5, p. 716–729, 2019.

TASSINARY, J. **Raciocínio Clínico aplicado à Estética Facial**. 1ª ed. Lajeado: Estética Experts, 2019.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. Tradução: Ana Cavalcanti C. Botelho et al. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

VERALLO-ROWELL, V. M.; DILLAGUE, K. M.; SYAH-TJUNDAWAN, B. S. Novel Antibacterial and Emollient Effects of Coconut and Virgin Olive Oils in Adult Atopic Dermatitis. **Dermatitis**, v. 19, n. 6, p. 308–315, nov. 2008.

VIEIRA, B. L. et al. Complementary and Alternative Medicine for Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 17, n. 6, p. 557–581, 7 jul. 2016.

WIEËRS, G. How Probiotics Affect the Microbiota. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 2020.

WRZEŚNIEWSKA, M. et al. The role of the Microbiota in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis—A literature review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 12, p. 6539, 2024.

YEN, C-H.; HSIEH, C-L. Therapeutic Effect of *Tzu-Yun* Ointment on Patients with Atopic Dermatitis: A Preliminary, Randomized, Controlled, Open-Label Study. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 22, n. 3, p. 237–243, 1 mar. 2016.

ZEEUWEN, P. L. J. M. *et al.* Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. **Genome biology**, v. 13, n. 11, p. R101, 2012.

ZHANG, M. *et al.* Oral antibiotic treatment induces skin Microbiota dysbiosis and influences wound healing. **Microbial ecology**, v. 69, n. 2, p. 415–421, 2015.

ZHENG, Y. *et al.* Alterations in the skin microbiome are associated with disease severity and treatment in the perioral zone of the skin of infants with atopic dermatitis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 9, p. 1677–1685, 2019.