

Microbioma cutâneo e dermatite atópica

Skin microbiome and atopic dermatitis

Data de receção / Received in: 22/5/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 11/2/2022

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (3): 169-189

Daniela Brandão Abreu^{1,2} , Diana Silva^{1,2} , André Moreira^{1,2} , Cristina Lopes^{2,3} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

² Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

³ Unidade de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde, Matosinhos, Portugal

RESUMO

O microbioma é definido como o conjunto dos microrganismos, os seus genomas e respetivas interações num determinado nicho ecológico. O estudo da composição do microbioma cutâneo tem sido alvo de interesse nos últimos anos, não só em indivíduos saudáveis, como na presença de doenças cutâneas, como é o caso da dermatite atópica (DA). Esta é uma doença complexa e multifatorial dependente de fatores ambientais e do hospedeiro subjacentes à sua patofisiologia. Diversos estudos têm demonstrado uma diminuição da diversidade do microbioma cutâneo nos doentes com DA, especificamente com diminuição de bacteroidetes, fusobacteria e proteobacteria e aumento de actinobacteria e firmicutes, mais especificamente estirpes de *Staphylococcus aureus*. Esta variação parece estar relacionada com a gravidade da doença e com a presença de exacerbações. Várias terapêuticas da DA apresentam capacidade para modular o microbioma cutâneo, nomeadamente determinados emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina tópicos, têxteis funcionais com propriedades antissépticas, banhos de hipoclorito de sódio, técnicas de fototerapia e climatoterapia, bem como terapêuticas mais inovadoras, como é o caso do dupilumab. À medida que surgem novas terapêuticas para o controlo da doença, nomeadamente novos imunomoduladores tópicos e sistémicos, o estudo do potencial terapêutico e preventivo do microbioma cutâneo na DA carece ainda de investigação, estando em desenvolvimento tratamentos para a doença que atuem primariamente na modulação da composição do microbioma, como é o caso da utilização de probióticos tópicos ou orais e transplantes de microbioma.

Palavras-chave: Alergia, bactérias, diagnóstico, eczema atópico, prevenção, tratamento.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.09.086>

ABSTRACT

The microbiome is defined as the set of microorganisms, their genomes, and respective interactions in a specific ecological niche. Studying the composition of the skin microbiome has been highlighted in recent years, not only in healthy individuals, but also in the presence of skin diseases, such as atopic dermatitis (AD). This is a complex and multifactorial disease with host and environmental factors underlying its pathophysiology. Several studies have shown a decrease in the diversity of the skin microbiome in AD patients, specifically with a decrease in bacteroidetes, fusobacteria and proteobacteria, and an increase in actinobacteria and firmicutes, more specifically strains of *Staphylococcus aureus*. It seems to be related to the severity of the disease and the presence of exacerbations. Several AD therapies can modulate the skin microbiome, including certain emollients, topical corticosteroids and calcineurin inhibitors, functional textiles with antiseptic properties, sodium hypochlorite baths, phototherapy and climatotherapy techniques, as well as more innovative treatments, as the case of dupilumab. As new therapies for disease control emerge, namely new topical and systemic immunomodulators, the study of the therapeutic and preventive potential of the cutaneous microbiome itself still needs further investigation, with the development of treatments that act primarily in the modulation of the microbiome composition, such as the use of topical or oral probiotics and microbiome transplants.

Keywords: Allergy, atopic eczema, bacteria, diagnosis, prevention, treatment.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Estudos metagenómicos revelaram que diversos e complexos ecossistemas microbianos coabitam na pele e são conhecidos coletivamente como microbioma cutâneo⁽¹⁾. Nos últimos anos, o estudo da composição do microbioma cutâneo tem sido alvo de interesse científico, pelo que, além da relevância da caracterização do microbioma da pele de indivíduos saudáveis, importa conhecer a composição do microbioma em doenças cutâneas, como é o caso da DA. Esta é uma doença complexa e multifatorial que afeta crianças e adultos e se caracteriza pela presença de xerose e prurido cutâneos, recorrência das queixas e distribuição característica das lesões de acordo com a faixa etária⁽²⁾.

Para a patofisiologia da DA contribuem fatores ambientais e do hospedeiro, que interagem entre si, sendo

o microbioma cutâneo um dos fatores ambientais mais importantes⁽³⁾. A avaliação do microbioma cutâneo nestes doentes tem demonstrado uma alteração da composição microbiana comparativamente a pessoas saudáveis, essencialmente com diminuição da diversidade microbiana e aumento de estirpes estafilocócicas, o que se torna mais evidente na presença de exacerbações da doença⁽⁴⁾.

Atualmente dispomos de várias intervenções terapêuticas com o objetivo de tratar e controlar a DA, nomeadamente emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina tópicos, imunossuppressores, fototerapia e imunomoduladores. Existem ainda terapêuticas menos utilizadas, mas que têm demonstrado efeito benéfico no controlo da doença, como é o caso da utilização de têxteis funcionais com propriedades antissépticas, recursos naturais, como a climatoterapia e a realização de banhos com hipoclorito de sódio. A mais recente evidência científica

demonstra que a maioria destes tratamentos tem impacto significativo ao nível do microbioma cutâneo, pelo que o rumo atual é o de avaliar a utilidade da modulação direta do microbioma da pele – através da utilização de probióticos orais ou tópicos, aplicação tópica de antimicrobianos ou transplantes autólogos/heterólogos de microbioma – com o intuito de controlar a doença cutânea.

O objetivo deste artigo de revisão é o de resumir a evidência existente até ao momento relativamente à patofisiologia da DA e no que respeita à composição do microbioma cutâneo em humanos saudáveis e doentes com DA, avaliando de que forma as várias abordagens terapêuticas existentes para a doença contribuem para a modulação do microbioma cutâneo. Por outro lado, será ainda avaliado o potencial terapêutico e mesmo preventivo do microbioma cutâneo no desenvolvimento de DA.

O MICROBIOMA CUTÂNEO

A pele é o maior órgão do corpo humano e encontra-se colonizada por uma variedade de comunidades microbianas que são influenciadas por múltiplos fatores. A epiderme e a derme contêm diferentes comunidades com funções distintas, sendo que o ambiente tem um impacto mais amplo nas comunidades das camadas mais superficiais⁽⁵⁾. Novas ferramentas moleculares têm permitido identificar e caracterizar as comunidades microbianas (a microbiota), bem como a identificação genómica de todos os microrganismos presentes num determinado ambiente (o microbioma). A caracterização do microbioma cutâneo teve início em 1950 e tem crescido nos últimos anos, assim como a sua importância na patofisiologia de várias doenças, como é o caso da DA^(3,6). De uma maneira geral, o microbioma cutâneo é composto essencialmente por membros dos mesmos quatro filos que compõem o microbioma intestinal, embora com abundâncias relativas diferentes, sendo eles: bacteroidetes, firmicutes, actinobacteria e proteobacteria⁽²⁾. A região do corpo revela-se importante no que respeita às espécies mais prevalentes,

sendo que as espécies de *Propionibacterium* predominam em regiões sebáceas, como é o caso da região frontal (face), área retroauricular e no dorso, ao passo que as espécies de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* predominam em regiões húmidas, como a zona axilar⁽⁴⁾. A Tabela I pretende resumir as principais características do microbioma intestinal e cutâneo de um indivíduo saudável.

Variação do microbioma cutâneo em função da idade

Os estudos têm demonstrado uma variação do microbioma cutâneo em função da idade⁽⁸⁾. De uma maneira geral, a diversidade bacteriana é superior nas crianças, sendo que o filo firmicutes (especificamente os géneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*) predomina, seguido dos filos actinobacteria, proteobacteria e bacteroidetes⁽⁹⁻¹¹⁾. Por outro lado, os adultos apresentam por ordem decrescente um predomínio de bactérias dos filos actinobacteria, firmicutes, proteobacteria e bacteroidetes, sendo os géneros *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* os mais prevalentes^(9,11,12). Um estudo conduzido por *Oh et al.*, que caracterizou o microbioma da pele e das narinas de crianças e adultos saudáveis observou diferenças significativas na abundância relativa dos diferentes filos bacterianos de acordo com a escala de maturidade sexual de Tanner. Os autores encontraram um predomínio de firmicutes, bacteroidetes e proteobacteria nas crianças (estadio I de desenvolvimento de Tanner) comparativamente aos adultos (estadio 5 de desenvolvimento de Tanner), em que as actinobactérias predominam⁽¹³⁾.

Embora a composição microbiana da pele de indivíduos saudáveis permaneça bastante estável durante a idade adulta, pensa-se que mudanças fisiológicas relacionadas com a idade – particularmente alterações na secreção de sebo, diminuição da produção de suor e alterações da imunidade – possam afetar o microbioma cutâneo de indivíduos mais velhos, com uma diminuição da diversidade microbiana associada ao envelhecimento, particularmente no sexo feminino^(8,14). A composição do micro-

Tabela 1. Principais características do microbioma intestinal e cutâneo (Adaptado ⁽⁷⁾).

	Intestino	Pele
Densidade	10 ¹² /g de intestino	10 ⁶ /cm ²
Diversidade	Bactérias dominantes <ul style="list-style-type: none"> • 7-8 filos de bactérias (~100 espécies/indivíduo) Fungos e vírus são raros	Bactérias dominantes <ul style="list-style-type: none"> • 7-8 filos de bactérias (~40 espécies/indivíduo) Até 10% de fungos e 40% de colonização viral
Nicho	Muco, superfícies epiteliais, criptas	Estrato córneo (superfície) Apêndices (por exemplo folículos capilares, glândulas sebáceas)
Estabelecimento de comunidades	Início de vida	Início de vida, puberdade
Nutrientes	Rico	Pobre
Efeitos no sistema imune	Controlar o desenvolvimento de estruturas linfoides Ativação da imunidade inata Controlo da indução, função e homeostasia da rede imunológica reguladora Resistência à colonização	Controlo da imunidade inata <ul style="list-style-type: none"> – Produzir PAM (por exemplo catelicidina, defensina) – Aumentar a expressão de IL-1 e sistema do complemento Controlo de imunidade adaptativa <ul style="list-style-type: none"> – Aumento da produção de IL-17A e IFN-γ por células T da derme – Controlo da imunidade reguladora Resistência à colonização <ul style="list-style-type: none"> – Produção de bacteriocina, protease de serina <i>Esp</i> e modulina solúvel em fenol por <i>S. epidermidis</i> – Produção de ácidos gordos de cadeia curta e porfirina por <i>Cutibacterium</i>
Alcance do efeito	Local e sistémico	Local e possivelmente sistémico

PAM: Peptídeo antimicrobiano; IFN: Interferão; IL: Interleucina; *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*

bioma pode ainda variar de acordo com a etnia ou a raça, embora as alterações cutâneas fisiológicas pareçam ser mais determinantes⁽⁸⁾. A Tabela 2 resume a composição bacteriana predominante de lactentes de termo (com 1 a 3 meses de vida) e de adultos.

PATOGÉNESE DE DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica cutânea que afeta cerca de 10-20% das crianças e 2-10% dos adultos em países desenvolvidos⁽¹⁵⁾. Clini-

camente a doença manifesta-se por xerose, prurido cutâneo e aparecimento de lesões com localização diferente consoante a faixa etária e características clínicas variáveis de acordo com a duração⁽¹⁶⁾. As lesões típicas de fase aguda consistem em erupções eritematosas, papulovesiculares, exsudativas e com crosta que evoluem, na fase crónica, para lesões descamativas, por vezes com liqueficação cutânea⁽¹⁷⁾. Tipicamente na primeira infância, a DA poupa a região da fralda, podendo atingir a restante superfície corporal; na adolescência, o envolvimento dos membros é o mais habitual, com particular destaque para as regiões flexoras. Na idade adulta, as lesões de eczema

Tabela 2. Composição bacteriana predominante do microbioma cutâneo em lactentes de termo (com 1 a 3 meses de vida) e adultos (Adaptado ⁽⁹⁾).

	Filo	Gênero
Lactente de termo	Actinobacteria	<i>Propionibacterium</i> <i>Corynebacterium</i>
	Firmicutes	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Clostridium</i>
Adulto	Actinobacteria	<i>Propionibacterium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Micrococcus</i>
	Firmicutes	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i>

localizam-se sobretudo nas porções distais dos membros (mãos e pés), superfície flexora dos membros e região cervical^(16,17).

A patofisiologia da doença é complexa e resulta da interação entre fatores do hospedeiro e ambientais, que desempenham papéis essenciais no desenvolvimento e modulação da doença: alterações estruturais da barreira cutânea, predisposição genética, desregulação imunológica com predomínio de inflamação T *helper* do tipo 2 (Th2), além de fatores externos, como exposição alérgica, clima, consumo tabágico e microbioma cutâneo^(4,18). As influências relativas e temporais de todos estes mecanismos podem explicar a heterogeneidade clínica observada entre os doentes⁽²⁾.

Fatores do hospedeiro

Desregulação imunológica e inflamação

A inflamação cutânea é um mecanismo central na patofisiologia da DA⁽¹⁶⁾. O perfil inflamatório é complexo e variado, incluindo inicialmente ativação de células dendríticas inflamatórias residentes na pele, células linfoides inatas e células de Langerhans. As lesões cutâneas de DA apresentam tipicamente um infiltrado celular constituído

maioritariamente por células Th2, bem como células dendríticas. Contudo, a pele sem lesões também apresenta alterações estruturais e inflamatórias, como espongiose (acumulação anormal de fluido intercelular) e infiltração de células T, semelhantes às regiões com lesões, embora de forma mais subtil⁽¹⁹⁾.

As alterações da barreira cutânea, que serão abordadas em maior detalhe mais à frente nesta revisão, permitem a extensão de projeções das células dendríticas com o fim de se ligarem e apresentarem antígenos⁽²⁰⁾. Em simultâneo, os queratinócitos da epiderme lesionada libertam sinais pró-inflamatórios conhecidos vulgarmente por alarminas e que incluem quimiocinas, IL-1 β , IL-33 e linfopietina do estroma tímico (TSLP), que contribuem para o agravamento da lesão tecidual, recrutamento de células inflamatórias Th2 e ativação de células linfoides inatas de tipo 2 residentes na pele, que por sua vez produzem IL-5 e IL-13 que ativam eosinófilos e células Th2⁽²¹⁾. Por sua vez, as células Th2 ativadas libertam IL-4 e IL-13, promovendo a diferenciação de células B em plasmócitos e a produção de anticorpos do tipo IgE⁽²²⁾.

Várias interleucinas envolvidas na resposta imunológica Th2, como IL-4, IL-13, IL-31 e IL-33 regulam negativamente a produção de várias proteínas de barreira epidérmica (vide *infra*)⁽²³⁾. Além disso, ocorre uma diminuição da produção de lípidos do estrato córneo induzida pela inflamação Th2, como é o caso das ceramidas e dos ácidos gordos de cadeia longa⁽²³⁾. Da mesma forma, os mediadores inflamatórios Th2, em particular IL-4, IL-13 e IL-31, bem como o TSLP libertado pelos queratinócitos, ativam diretamente neurónios sensitivos presentes na epiderme e derme, contribuindo para a patogénese do prurido^(2,16).

Apesar do padrão inflamatório predominante ser Th2, existe evidência da ativação de células Th22, Th1 e Th17, cuja importância na patogénese da DA ainda não está completamente esclarecida^(24,25). Estes grupos celulares foram descritos mais frequentemente em lesões cutâneas crónicas, particularmente em crianças e indivíduos de ascendência asiática, mas a sua utilização como alvo te-

rapêutico na DA atualmente não parece ser eficaz^(25,26). Estão a decorrer ensaios clínicos com novos fármacos imunomoduladores que pretendem atuar nos vários intervenientes do processo inflamatório da doença⁽²⁾.

Por último, alterações na imunidade inata, nomeadamente redução da modulação imunológica por células *natural killer* (NK) parece ser outro mecanismo associado à patogénese da DA⁽²³⁾. Recentemente, um estudo de Mack *et al.* demonstrou níveis diminuídos de células NK no sangue periférico numa grande proporção de doentes adultos com DA moderada a grave comparativamente aos controlos⁽²⁷⁾. Tendo em conta estes resultados, os autores propuseram um modelo em ratinhos em que a estimulação da migração e ativação de células NK através da IL-15 (ou de um agonista da mesma) permitiria aumentar a atividade destas células a nível da epiderme, resultando numa inibição da resposta imunológica do tipo 2. Não existem, até ao momento, fármacos em desenvolvimento que atuem nesta via inflamatória, podendo ser uma opção de investigação futura. A Figura 1 pretende resumir os mecanismos imunológicos envolvidos na patofisiologia da DA.

Predisposição genética

A presença de história familiar de doença atópica, particularmente DA, é um fator de risco importante para o desenvolvimento da doença. Sabe-se que a DA tem herdabilidade na ordem dos 75% em gémeos⁽²⁸⁾ e estudos de associação genómica identificaram 34 *loci* que cumulativamente representam cerca de 20% desta hereditabilidade⁽²⁹⁾. Não foram identificadas variantes genéticas funcionais na maioria destes *loci*, embora estas regiões do genoma contenham vários genes associados à resposta imunológica Th2, ativação da imunidade inata, bem como codificação de proteínas da barreira cutânea⁽³⁰⁾.

Por outro lado, o mais importante fator de risco genético identificado diz respeito a mutações da proteína filagrina (FLG), codificada pelo gene com a mesma designação (FLG)^(30,31). A FLG é uma proteína-chave na estrutura do estrato córneo, garantindo uma barreira cutânea resistente e rígida, pelo que mutações da FLG resultam na perda

da integridade da barreira cutânea⁽³²⁾. Além disso, conferem um risco três a cinco vezes superior de desenvolvimento de DA comparativamente a indivíduos sem mutação, predispondo ainda ao desenvolvimento de asma e alergia alimentar, por exemplo ao amendoim⁽³³⁾. Alguns autores defendem que as mutações da FLG se associam a maior gravidade da DA, início mais precoce da doença e maior risco de infeções, como eczema herpético^(31,32).

Embora a mutação da FLG seja muito importante na patogénese da DA, apenas se encontra presente em 20-40% dos doentes, sugerindo a importância de outros fatores genéticos no desenvolvimento da DA⁽³⁴⁾. De facto, polimorfismos de vários genes da via imunológica estão associados a um risco aumentado de DA por aumento da resposta Th2⁽²³⁾. Polimorfismos com ganho de função dos genes que codificam respetivamente a IL-4 e a IL-13 reduzem a expressão de FLG, o que contribui para defeitos da barreira cutânea⁽³¹⁾. Outros genes com mutações identificadas que contribuem para o desenvolvimento da DA incluem os responsáveis pela expressão de IL-31, IL-33, recetores da IL-4 e IL-13, bem como TSLP⁽²³⁾.

Alterações da barreira cutânea

A disfunção da barreira epidérmica é observada de forma consistente em zonas com e sem lesões de doentes com DA e pode ser mediada quer por mecanismos primários, como mutações da FLG, quer por mecanismos secundários, de entre os quais diminuição da expressão de proteínas estruturais epidérmicas e/ou lípidos em resposta à inflamação Th2, e o ciclo “prurido-lesões de coceira”, conhecido em inglês por *itch-scratch cycle*⁽²⁾. Podem ser observadas várias alterações a nível da barreira cutânea: redução da expressão de proteínas estruturais relacionadas com a diferenciação epidérmica, alteração da composição lipídica cutânea, disrupção das junções apertadas epiteliais e alteração do microbioma cutâneo, com maior abundância de *S. aureus*. Estas alterações levam ao aumento da perda de água transepidérmica, do pH e da permeabilidade cutânea, bem como a um aumento da suscetibilidade a infeções⁽²³⁾.

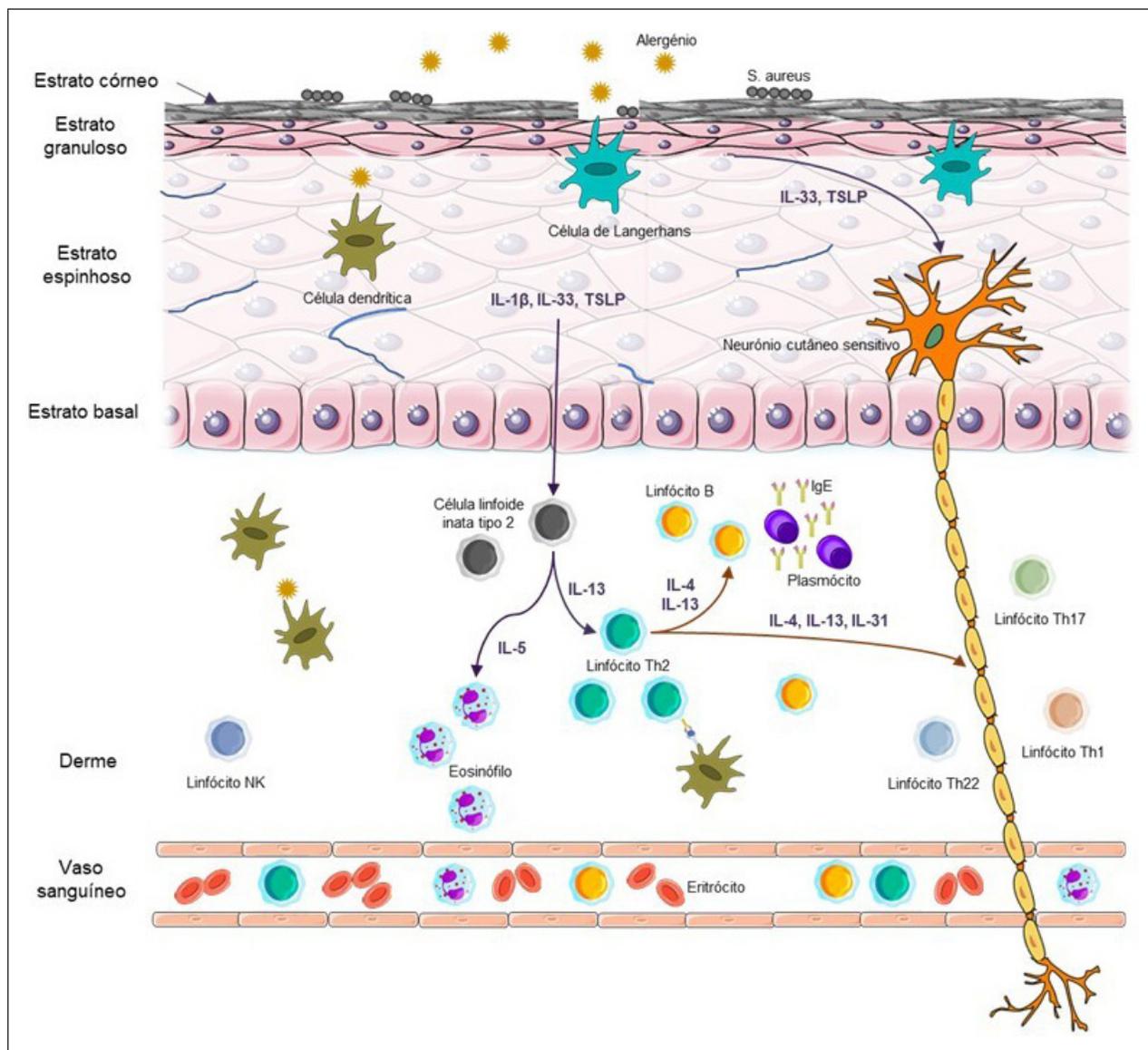


Figura 1. Mecanismos imunológicos envolvidos na fisiopatologia da dermatite atópica. De uma forma geral, ocorre disfunção da barreira epidérmica com subsequente redução da diversidade do microbioma cutâneo e aumento de estirpes de *Staphylococcus aureus*. Nas zonas com lesões, células de Langerhans, células dendríticas epidérmicas inflamatórias e células dendríticas dérmicas absorvem alergênicos e antígenos. Em simultâneo, os queratinócitos da epiderme lesionada libertam alarminas como quimiocinas, IL-1 β , IL-33 e linfopietina do estroma tímico, que contribuem para o agravamento da lesão tecidual, recrutamento de células inflamatórias Th2 e ativação de células linfoides inatas de tipo 2 residentes na pele, que por sua vez produzem IL-5 e IL-13 que ativam eosinófilos e células Th2. As células Th2 ativadas libertam IL-4 e IL-13, promovendo a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos e produção de anticorpos do tipo IgE⁽²²⁾. Da mesma forma, os mediadores inflamatórios Th2, em particular IL-4, IL-13 e IL-31, bem como o TSLP e IL-33 libertados pelos queratinócitos ativam diretamente neurónios sensitivos presentes na epiderme e derme, contribuindo para a patogénese do prurido. Apesar do padrão inflamatório predominante ser Th2, existe evidência da ativação de células Th22, Th1 e Th17, principalmente em lesões crónicas. A espongiose (acumulação de fluido intercelular), diminuição de ceramidas e ácidos gordos de cadeia longa no estrato córneo, bem como a diminuição de células NK na derme, são outras alterações presentes nesta doença.

IL: Interleucina; NK: Natural killer; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; TSLP: Linfopietina do estroma tímico; Th1: T-helper 1; Th2: T-helper 2; Th17: T-helper 17; Th22: T-helper 22.

Por um lado, as alterações primárias da barreira cutânea facilitam o contacto com os alérgenos, a libertação de alarminas pelos queratinócitos e o desenvolvimento subsequente de uma resposta inflamatória maioritariamente de tipo 2⁽²⁾. Por outro lado, a inflamação Th2 presente contribui para a disrupção do mecanismo de barreira: regulando negativamente a produção de proteínas de barreira epidérmica, incluindo FLG, queratinas, loricrina, involucrina e moléculas de adesão celular⁽²³⁾; causando diminuição da quantidade de ceramidas e ácidos gordos de cadeia longa que constituem a matriz lipídica cutânea^(4,23); e diminuindo a produção de peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos (incluindo catelicidina [LL-37] e β -defensinas), fundamentais na defesa contra infeções e com importância adicional na regulação da inflamação e na regeneração epidérmicas⁽²³⁾. O ato de coçar em resposta ao prurido frequentemente percebido pelos doentes provoca disrupção da barreira cutânea e aumento dos mediadores inflamatórios. Estes, por conseguinte, ativam diretamente neurónios aferentes presentes na epiderme e derme, agravando a sensação de prurido e perpetuando o ciclo “prurido-lesões de coceira”⁽¹⁶⁾.

Fatores ambientais

Alergénios

Os defeitos de barreira cutânea presentes na DA facilitam o contacto com alérgenos, sendo que a inflamação Th2 contribui de forma significativa para o mecanismo de sensibilização alérgica⁽²⁾. Atualmente sabe-se que em alguns fenótipos de DA existe uma resposta imune a alérgenos mediada por IgE e por células T, bem como através de alterações na imunidade inata e na função da barreira cutânea, dado alguns alérgenos possuírem propriedades que facilitam a rotura da barreira e a sensibilização cutânea⁽⁴⁾. Os aeroalérgenos (como ácaros do pó doméstico, pólenes e epitélios de animais), bem como alérgenos alimentares (como é o caso do ovo e das proteínas do leite de vaca), parecem poder causar exacerbações da DA⁽¹⁷⁾.

A utilização de imunoterapia específica para os aeroalérgenos em causa apresenta efeitos benéficos no que

concerne ao controlo da DA. Porém, relativamente aos alérgenos alimentares, não há evidência de que as medidas de evicção alimentar na presença de sensibilização alérgica se traduzam num melhor controlo da doença.

Detergentes abrasivos

O pH ácido da pele humana contribui para o efeito de barreira contra vários antígenos e serve como agente antibacteriano. No doente com DA, tanto a pele sã como as lesões de DA evidenciam disfunção da barreira cutânea, com subsequente aumento do pH (como referimos), com perda destes mecanismos antimicrobianos. Os sabonetes e outros detergentes abrasivos contribuem para o aumento do pH cutâneo, bem como aumento da permeabilidade paracelular e dos níveis de IL-33 e TSLP, além de originarem emulsificação lipídica na superfície da pele^(35,36). Estes aspetos, no seu conjunto, são fatores agravantes da doença, exacerbando os defeitos da barreira cutânea.

Clima e tabagismo

Fatores externos como humidade, temperatura e sensibilidade aos raios ultravioleta (UV) condicionam o aparecimento de lesões cutâneas de DA⁽³⁶⁾. A combinação de elevadas temperaturas com alta intensidade de UV (como é o caso da fototerapia, que será abordada mais à frente nesta revisão) tende a ter um efeito protetor no desenvolvimento de lesões, ao passo que o aumento da humidade e da precipitação estão correlacionadas com um impacto progressivo na DA⁽³⁷⁾. O tabagismo ativo não foi considerado um fator de risco na DA, porém o tabagismo materno foi identificado como um fator de risco em crianças com a doença⁽³⁶⁾.

Microbioma cutâneo

Nos últimos anos, a possibilidade de examinar comunidades microbianas completas através de tecnologias avançadas de sequenciamento de ADN permitiu demonstrar que os doentes com DA apresentam uma diminuição da diversidade microbiana cutânea⁽³¹⁾. Verifica-se que a

diversidade bacteriana da pele de doentes com DA diminui à medida que aumenta a gravidade da doença e na presença de exacerbações, o que se traduz numa diminuição da abundância absoluta e relativa de diferentes espécies bacterianas e ao aumento significativo de estirpes de estafilococos, nomeadamente *S. aureus*⁽³⁸⁾. O *S. aureus* é habitualmente isolado na pele de doentes com DA, com prevalência estimada entre 30% a 100%, variando de acordo com a idade do doente, a gravidade da DA, o tamanho da amostra avaliada e os métodos de deteção bacteriana⁽²⁾. Esta bactéria tem a capacidade de produzir superantígenos (enterotoxinas A, B e C e toxina-I da síndrome do choque tóxico), que estimulam a produção de IgE específica para *S. aureus*, ativam e estimulam linfócitos B e T e macrófagos, aumentam a produção de quimiocinas, responsáveis por aumentar o recrutamento de células inflamatórias para a derme, reduzem a atividade imunossupressora de células T reguladoras e ainda são responsáveis por induzir resistência aos corticoides, dificultando o tratamento da DA^(4,16,25,39). Além do aumento absoluto de *S. aureus*, o microbioma cutâneo de doentes com DA apresenta outras alterações. Um estudo prospetivo de Kong *et al.* com avaliação do microbioma cutâneo de 12 crianças com DA moderada a grave (classificação de acordo com o SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis*) e 11 crianças saudáveis demonstrou que a abundância de géneros bacterianos de *Veillonella* (firmicutes), *Prevotella* (bacteroidetes), *Porphyromonas* (bacteroidetes), *Leptotrichia* (fusobacteria) e *Agrobacterium* (proteobacteria) é menor na DA grave e na presença de exacerbações, sendo que o tratamento tópico (com corticoides, inibidores da calcineurina e antibacterianos) levou a um aumento significativo da diversidade microbiana⁽⁴⁰⁾. Os autores referem ainda que as estirpes de *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) aumentaram significativamente durante as exacerbações da doença e que o tratamento tópico se associou a uma diminuição da abundância relativa de *S. aureus* por aumento da diversidade microbiana. Relativamente a este estudo, importa referir que o aumento da diversidade

microbiana pós-tratamento tópico se associou a um aumento de espécies de *Corynebacterium*⁽⁴⁰⁾.

Zheng *et al.* avaliou o microbioma cutâneo de 48 lactentes com DA ligeira a grave (classificação de acordo com o EASI, *Eczema Area and Severity Index*) e 20 controlos saudáveis, dos 0 aos 12 meses de idade. Os autores demonstraram que a diversidade microbiana era menor nos doentes com DA grave e que a composição microbiana dos controlos era mais estável comparativamente à dos lactentes com DA⁽⁴¹⁾. Observou-se ainda uma diminuição significativa da abundância absoluta dos filos bacteroidetes e fusobacteria com o aumento da gravidade da doença, ao passo que o género *Corynebacterium* (actinobacteria) aumentou. Por outro lado, a avaliação do microbioma das lesões periorais dos lactentes com DA demonstrou maior colonização pelo filo firmicutes (*Streptococcus* foi o género dominante) nessas regiões, seguido em abundância por proteobacteria, actinobacteria e bacteroidetes. O tratamento das lesões com emoliente e corticoide tópico associou-se a uma melhoria do EASI, aumento da diversidade microbiana e redução da abundância de espécies de *Staphylococcus*⁽⁴¹⁾. Contrariamente ao estudo de Kong *et al.*, neste estudo os autores interpretaram o aumento de *Corynebacterium* como associado à DA mais grave. Serão necessários mais estudos no sentido de avaliar a importância deste género bacteriano na patofisiologia da DA.

Tal como referido, existem diferenças no microbioma cutâneo dependentes da idade, que também se verificam em doentes com DA. Shi *et al.* conduziu um estudo que avaliou o microbioma cutâneo de 68 controlos (3 a 59 anos) e 128 doentes com DA, incluindo 59 crianças (2 a 12 anos), 13 adolescentes (13 a 17 anos) e 56 adultos (18 a 62 anos). Os autores verificaram que, na pele sem lesões, as crianças com DA apresentavam maior diversidade microbiana comparativamente aos adolescentes e aos adultos, ao passo que as regiões com lesões de DA apresentavam diminuição significativa da diversidade microbiana em todas as faixas etárias⁽¹¹⁾. Relativamente a este estudo, os autores não descrevem a etnia/raça dos participantes

e apenas referem que o mesmo decorreu num hospital em Los Angeles.

Por fim, verifica-se ainda que a presença de mutações da FLG tem implicações no microbioma cutâneo, dado que doentes que expressam mutações com perda de função da FLG apresentam menor diversidade microbiana e maior abundância de estirpes de *S. aureus* no microbioma cutâneo, comparativamente a doentes sem a mutação^(31,32). Por outro lado, convém lembrar que a inflamação Th2 predominante nesta doença inibe a produção de peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos, o que também contribui para uma maior predisposição à colonização por *S. aureus*⁽⁴⁾. Deste modo, é importante não esquecer que a DA é uma doença multifatorial, e a relação causal entre a disbiose e a DA ainda não está totalmente esclarecida, sendo difícil distinguir eventos primários que levam ao desenvolvimento de DA dos eventos secundários resultantes da própria doença⁽²⁾.

A maioria da evidência científica atual centra a sua atenção nas bactérias constituintes do microbioma cutâneo. Contudo, outros organismos, incluindo leveduras, têm provavelmente papéis substanciais, nomeadamente do género *Malassezia*⁽²⁾. Sparber *et al.* desenvolveu um modelo em ratinhos em que a colonização da pele dos

animais por *Malassezia spp.* se associou ao aumento da produção de IL-17 e IL-23⁽⁴²⁾. Serão necessários estudos em humanos no sentido de avaliar o papel destes fungos no microbioma cutâneo. A Tabela 3 resume as principais variações do microbioma cutâneo nos doentes com DA, respetivamente na presença e ausência de lesões cutâneas.

MICROBIOMA CUTÂNEO COMO POTENCIAL PREVENTIVO E TERAPÊUTICO NA ABORDAGEM DA DERMATITE ATÓPICA

O tratamento da DA passa, em primeiro lugar, pela utilização diária de creme emoliente, que irá permitir restabelecer a barreira cutânea⁽²⁾. Na presença de exacerbações, torna-se necessário recorrer a terapêuticas anti-inflamatórias, nomeadamente corticoides e inibidores da calcineurina tópicos. Em casos mais graves, pode ser necessário utilizar imunossuppressores sistémicos, como corticoides, azatioprina, metotrexato e ciclosporina, embora apresentem efeitos adversos indesejáveis com a sua utilização crónica⁽¹⁶⁾. Nos últimos anos, surgiram imunomoduladores para o tratamento de várias doenças alérgicas, como é o caso do dupilumab, anticorpo monoclonal anti-IL-4 e IL-13, aprovado para utilização nas formas de DA moderada a grave a partir dos 6 anos de idade^(2,43). Existem ainda terapêuticas da DA menos utilizadas, porém com efeito benéfico no controlo da doença, como é o caso da utilização de têxteis funcionais com propriedades antissépticas, recursos naturais como a climatoterapia e a realização de banhos com hipoclorito de sódio⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. O estudo do microbioma cutâneo de doentes submetidos às diversas intervenções terapêuticas tem demonstrado um impacto significativo a este nível, pelo que também se têm desenvolvido estratégias de modulação direta do microbioma da pele, nomeadamente utilizando probióticos orais ou tópicos, antimicrobianos tópicos ou transplantes autólogos/heterólogos de microbioma. De seguida, será feita uma revisão da evidência existente, até ao momento, do efeito das terapêu-

Tabela 3. Variação do microbioma em regiões com e sem lesões de DA, independente da idade (Adaptado ⁽³⁹⁾).

Sem lesões de DA	Com lesões de DA
Filo Actinobacteria <ul style="list-style-type: none"> • <i>Corynebacterium</i> • <i>Cutibacterium</i> • <i>Rothia</i> • <i>Actinomyces</i> 	Diminuição da abundância relativa de todas as espécies, exceto <i>Staphylococcus</i> (aumento da abundância absoluta e relativa)
Filo Bacteroidetes <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prevotella</i> 	
Filo Proteobacteria <ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter</i> 	
Filo Firmicutes <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> • <i>Staphylococcus</i> • <i>Granulicatella</i> 	

ticas ao nível do microbioma cutâneo dos doentes com DA, bem como o potencial preventivo e/ou terapêutico do microbioma na abordagem da doença.

Medidas gerais

É fundamental adotar uma rotina diária de cuidado da pele no tratamento da DA. Os doentes são aconselhados a tomar banhos de água morna, utilizando de preferência agentes de limpeza com ação hidratante, evitando sabonetes abrasivos e agentes perfumados, que poderão irritar a pele e agravar o prurido, a disidrose e a xerose⁽³⁶⁾. Além disso, a limpeza da pele deverá ser realizada com uma toalha suave de algodão, seguindo-se a aplicação de creme emoliente para evitar a desidratação e xerose após o banho.

Relativamente aos efeitos a nível do microbioma cutâneo, Capone *et al.* realizaram um ensaio clínico randomizado com 61 doentes caucasianos com DA ligeira a moderada (de acordo com o EASI) e idades compreendidas entre os 16 e os 50 anos, randomizados para utilização de um emoliente contendo 1% de aveia coloidal durante 14 dias, *versus* aplicação de um emoliente padrão⁽⁴⁷⁾. Os autores verificaram que a utilização do emoliente de aveia se associou a uma diminuição do SCORAD em 54% e do score EASI em 51%, diminuição do pH cutâneo e menor prevalência de espécies de *Staphylococcus*, com maior diversidade de microbioma nos locais com lesões⁽⁴⁷⁾.

O papel preventivo dos emolientes no desenvolvimento da DA através da modulação do microbioma cutâneo permanece pouco esclarecido. Glatz *et al.* realizou um estudo de casos-controlos que comparou parâmetros fisiológicos de barreira cutânea, desenvolvimento de DA e as sequências genéticas de RNA 16S ribossómico bacteriano de amostras da região jugal e das regiões anterior e posterior do antebraço, em 23 lactentes com seis meses de idade e história familiar de atopia, a quem foi aplicado diariamente emoliente (n=11), desde as três semanas de vida, *versus* ausência de aplicação (n=12)⁽⁴⁸⁾. Neste estudo, os autores observaram que o grupo tratado com emoliente apresentou pH cutâ-

neo inferior ao grupo-controlo, bem como uma maior diversidade bacteriana, nomeadamente com maior proporção de *Streptococcus salivarius*⁽⁴⁸⁾. McClanahan *et al.* conduziu um ensaio clínico com 100 lactentes de termo com risco de desenvolver DA (considerado na presença de história familiar de primeiro grau de DA, asma ou rinite alérgica), randomizados para aplicação diária de emoliente contendo manteiga de karité e ceramida, desde as três semanas de vida *versus* ausência de aplicação diária⁽⁴⁹⁾. Os autores verificaram uma tendência a favor da intervenção, isto é, a DA foi diagnosticada aos 12 meses de vida em 13,2% no grupo de intervenção *versus* 25,0% no grupo-controlo, embora os resultados não tenham sido significativos. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas avaliações de barreira cutânea ou do microbioma⁽⁴⁹⁾. Finalmente, um ensaio clínico de Simpson *et al.* avaliou o desenvolvimento de DA em 20 lactentes com história familiar de 1.º grau de doença alérgica (asma, rinite alérgica ou DA), em quem foi aplicado diariamente um emoliente (Cetaphil™)⁽⁵⁰⁾. A avaliação aos 24 meses de idade demonstrou que apenas três lactentes tinham DA, com idade média de diagnóstico aos 11 meses. Neste estudo, não foi avaliada a composição do microbioma.

Por outro lado, o recurso a têxteis funcionais (têxteis com propriedades potencialmente antibacterianas e imunomoduladoras) também tem sido abordado. Estes têxteis envolvem a impregnação de sais de prata e outros nanopolímeros, embora a maioria dos estudos possua limitações que impossibilitam a recomendação formal da sua utilização de forma generalizada⁽⁴⁶⁾. Lopes *et al.* conduziu um ensaio clínico com 102 doentes caucasianos com DA e idades compreendidas entre os 18 e os 34 anos, randomizados em grupo-controlo e grupo-intervenção, em que foram utilizados pijamas impregnados com quitosano, um biopolímero natural com propriedades imunomoduladoras e antimicrobianas, durante oito semanas⁽⁵¹⁾. Os autores observaram uma melhoria significativa do SCORAD em 43,8% no grupo intervencionado e no grupo-placebo em 16,5%;

e melhoria no índice de qualidade de vida dermatológico, mas sem significância estatística na comparação entre os grupos⁽⁵¹⁾. Verificou-se um aumento significativo do número total de *Staphylococci* no grupo de intervenção.

Tratamentos tópicos

Relativamente a fármacos tópicos, o tratamento com corticoide tópico tem demonstrado efeitos benéficos ao nível do microbioma cutâneo. Stalder *et al.* levou a cabo um estudo randomizado envolvendo 40 crianças com DA, com idades compreendidas entre 4,5 meses e 15 anos, que comparou a colonização de *S. aureus* no grupo-intervenção que utilizou desonida tópica, *versus* o grupo-controlo que utilizou placebo⁽⁵²⁾. Os autores observaram que o tratamento com corticoide levou a uma melhoria significativa dos sintomas de xerose, eritema, descamação e escoriação cutânea ($p < 0,001$), redução do prurido ($p < 0,01$) e diminuição da densidade de *S. aureus* ($p < 0,001$), com um aumento de bactérias comensais típicas da pele saudável, tais como *Streptococcus*, *Propionibacterium* e *Corynebacterium*⁽⁵²⁾. A utilização de inibidores da calcineurina tópicos também se associou a alterações do microbioma: um estudo de Wongpiyabovorn *et al.* demonstrou que a aplicação tópica diária de tacrolimus durante quatro semanas em nove doentes asiáticos com DA *versus* 12 controlos saudáveis (idades entre 15 e 38 anos) resultou no aumento da diversidade microbiana no primeiro grupo, com aumento das espécies de *Demacoccus*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Proteus*, *Micrococcus luteus* e *Lactococcus*⁽⁵³⁾.

Não foram encontrados estudos do efeito do crisaborole tópico (inibidor da fosfodiesterase 4 utilizado no tratamento tópico da DA) no microbioma cutâneo. Por outro lado, estão atualmente em desenvolvimento terapêuticas anti-inflamatórias tópicas que atuam através da inibição da via JAK (*Janus kinase*) e do recetor de hidrocarboneto arílico (AhR, *Aryl hydrocarbon Receptor*), mas que ainda não apresentam dados relativos ao seu papel no microbioma.

Imunossupressores

Os autores não encontraram artigos científicos com avaliação, em humanos, das alterações no microbioma cutâneo por ação de imunossupressores utilizados no tratamento da DA, nomeadamente ciclosporina, azatioprina e metotrexato.

Imunomoduladores

Os fármacos imunomoduladores atualmente aprovados para o tratamento de formas graves de DA apresentam efeito ao nível do microbioma cutâneo. Relativamente ao dupilumab, Callewaert *et al.* pretendeu avaliar qual o efeito do fármaco na colonização da pele por *S. aureus* e na diversidade microbiana⁽⁴³⁾. Para isso, foram colhidas zaragatoas de regiões com lesões e sem lesões de DA provenientes de 54 doentes adultos com DA moderada a grave (classificação de acordo com o EASI), randomizados para tratamento com dupilumab (400 mg de dose inicial, seguidos de 200 mg semanais) ou tratamento placebo, durante 16 semanas. Previamente ao tratamento, a pele com lesões possuía menor diversidade microbiana e maior abundância absoluta de *S. aureus*, comparativamente às regiões sem lesões. O tratamento com dupilumab associou-se a uma tendência para melhoria clínica do EASI, aumento significativo da diversidade microbiana e diminuição significativa da abundância absoluta e relativa de *S. aureus* nas regiões com e sem lesões, comparativamente ao grupo placebo⁽⁴³⁾.

Estão a decorrer vários ensaios clínicos utilizando novos imunomoduladores no tratamento da DA, tendo como alvo diferentes intervenientes no processo fisiológico da doença: interleucinas envolvidas na resposta imune Th2 e Th22, fármacos que atuam como anti-pruriginosos e terapêuticas anti-inflamatórias. Não existe evidência, até ao momento, do efeito destas terapêuticas no microbioma cutâneo. Da mesma forma, os ensaios clínicos recentemente publicados relativos aos inibidores da via da JAK aprovados no tratamento da DA grave, baricitinib e upadacitinib, não avaliam os efeitos a nível do microbioma cutâneo.

Outras terapêuticas

Atualmente existem outras terapêuticas utilizadas no tratamento de doentes com DA cujo efeito ao nível do microbioma cutâneo tem sido estudado, nomeadamente banhos intermitentes com hipoclorito de sódio, mupirocina intranasal e fototerapia. Huang *et al.* conduziu um ensaio clínico em idade pediátrica com 31 doentes com DA moderada a grave (de acordo com o EASI) e idades compreendidas entre os seis meses e os 17 anos, randomizados para aplicação intranasal de mupirocina e banhos de hipoclorito de sódio *versus* tratamento placebo, durante três meses⁽⁵⁴⁾. Os autores demonstraram uma diminuição significativa da gravidade da doença comparativamente ao grupo-controlo, contudo não foram avaliadas as características do microbioma cutâneo. Um estudo conduzido por Gonzalez *et al.* contou com a participação de 21 crianças com DA moderada a grave (idades compreendidas entre três meses e cinco anos; classificação de acordo com o EASI), randomizadas para utilização de propionato de fluticasona tópico isoladamente ou em associação com banhos intermitentes de hipoclorito de sódio, durante quatro semanas, *versus* um grupo-controlo com 14 crianças saudáveis⁽⁴⁵⁾. Os autores observaram normalização da composição bacteriana nas regiões de pele com lesões de DA, tornando-se similar à pele sem lesões, bem como aumento da diversidade microbiana em ambos os grupos intervencionados e assemelhando-se à composição dos controlos⁽⁴⁵⁾.

Relativamente à fototerapia, Silva *et al.* realizou um estudo em idade pediátrica com 10 doentes com DA moderada a grave (de acordo com o SCORAD) e 10 crianças com vitiligo, todos com idades compreendidas entre os nove e os dez anos⁽⁵⁵⁾. Os autores verificaram que a utilização de fototerapia UVB de banda estreita permitiu uma redução significativa da contagem absoluta de *S. aureus*, com diminuição da capacidade de produção de enterotoxinas por este microrganismo⁽⁵⁵⁾. Neste estudo, porém, não é referida a frequência nem a duração total do tratamento preconizado. Por outro lado, Dotterud *et al.* demonstrou que 20 tratamentos de foto-

terapia UVB durante quatro semanas em 20 adultos com DA se associou de forma não significativa a uma diminuição da abundância de *S. aureus* na pele⁽⁵⁶⁾. Lossius *et al.*, por sua vez, conduziu um ensaio com 16 adultos com DA sob fototerapia UVB três vezes por semana, durante seis a oito semanas, verificando-se um aumento significativo da diversidade microbiana ($p=0,013$) nas regiões com lesões ativas⁽⁵⁷⁾. Não existem dados, até à data, dos efeitos no microbioma cutâneo da fototerapia com PUVA (*Psoralen plus ultraviolet light therapy*).

Outra abordagem complementar que pode interferir na composição do microbioma cutâneo consiste na utilização de recursos físicos com fins medicinais. A balneoterapia é uma técnica que consiste na imersão, total ou parcial, do corpo em água para fins terapêuticos e que tem sido utilizada no tratamento de várias doenças cutâneas. A climatoterapia utiliza as propriedades curativas dos recursos naturais, isto é, das condições climatéricas (ar, temperatura, humidade, pressão atmosférica e exposição solar). Geralmente, verifica-se a combinação da climatoterapia com a balneoterapia, de modo a obter melhores resultados. Ao longo dos anos, vários autores demonstraram o benefício destas terapêuticas numa variedade de patologias cutâneas, nomeadamente na dermatite seborreica, psoríase, acne e DA, sendo que atualmente os estudos tentam compreender os mecanismos subjacentes, sendo a modulação do microbioma um fator em destaque⁽⁴⁴⁾. Após três semanas de climatoterapia e balneoterapia no Mar Morto, um estudo de Brandwein *et al.* com 35 doentes com DA moderada a grave (de acordo com o SCORAD) e 10 controlos, todos com idades compreendidas entre os 4 e os 53 anos, demonstrou uma alteração significativa do microbioma cutâneo nos doentes com DA grave, com redução significativa de *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis* e *Micrococcus luteus* nas lesões destes doentes⁽⁵⁸⁾. Por sua vez, um ensaio clínico randomizado levado a cabo por Van Mierlo *et al.* teve como objetivo comparar o efeito terapêutico da climatoterapia nos Alpes suíços *versus* na Holanda, durante seis semanas, avaliando 79 doentes pediátricos

(10 aos 15 anos) com DA refratária, definida pelos autores como dependência de corticoide tópico de média potência ou utilização de imunossupressor sistémico, ou terapêutica frequente com corticoide tópico de alta potência, ou história prévia de uso de terapêutica sistémica, ou significativo impacto da DA na qualidade de vida da criança ou da família, ou doença aparentemente sem resposta à terapêutica convencional⁽⁵⁹⁾. Os autores demonstraram que as sessões de climatoterapia nos Alpes suíços se associaram a mudanças significativas no microbioma cutâneo, comparativamente ao clima moderado da Holanda, com redução significativa de espécies de *Staphylococcus*⁽⁵⁹⁾. Neste estudo, porém, não foi avaliado o controlo da DA.

Atualmente, a realização de antibioterapia encontra-se reservada para casos de infeção cutânea associada, não tendo demonstrado eficácia clínica como terapêutica da DA por si só^(2,4). Contudo, estudos mais recentes têm vindo a centrar-se na utilização do microbioma cutâneo no tratamento da DA através de transplante autólogo/alógeno de microbioma, que se caracteriza pela aplicação tópica de uma formulação hidratante contendo espécies bacterianas com propriedades imunomoduladoras provenientes do próprio doente ou de um dador saudável⁽⁶⁰⁾. Um estudo de Nakatsuji *et al.* analisou a utilidade do transplante autólogo de microbioma na diminuição do número de estirpes de *S. aureus*⁽⁶¹⁾. Em cinco doentes adultos com DA, as estirpes de *S. epidermidis* e *Staphylococcus hominis* foram colhidas de locais sem lesões, incubadas e cultivadas em meio apropriado e posteriormente foi aplicada, nas lesões de DA, uma formulação de creme hidratante contendo as espécies previamente cultivadas na concentração de 1×10^7 unidades formadoras de colónias (UFC)/cm², o que diminuiu significativamente o número de estirpes de *S. aureus* no local da aplicação, após 24 horas⁽⁶¹⁾. Neste estudo, porém, não foi avaliado o SCORAD. Por sua vez, o ensaio clínico de Myles *et al.* demonstrou que o transplante alógeno de microbioma cutâneo contendo estirpes de *Roseomonas mucosa* provenientes de adultos saudáveis se associou a uma melho-

ria clínica do SCORAD, menor necessidade de corticoterapia tópica e diminuição da abundância de *S. aureus* nos 10 adultos e cinco crianças com DA intervencionados⁽⁶²⁾. Atualmente encontra-se em desenvolvimento um ensaio clínico que pretende avaliar a eficácia e a segurança da aplicação tópica de uma loção contendo microbioma autólogo em doentes adultos com DA moderada a grave (de acordo com o EASI), com o objetivo de a comercializar (NCT03151148).

Para além do microbioma cutâneo, pensa-se que o microbioma intestinal poderá ser útil como abordagem terapêutica na DA. De facto, a evidência tem demonstrado que os doentes com DA apresentam, desde os primeiros anos de vida, menor diversidade microbiana intestinal, mais especificamente de espécies pertencentes aos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, importantes na modulação da inflamação sistémica⁽³⁹⁾. Diversas estirpes de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são capazes de interagir com o sistema imunológico, modulando a produção de citocinas Th1, inibindo a resposta Th2 e regulando a produção de células T reguladoras. A nível cutâneo, um estudo em ratinhos demonstrou que estirpes intestinais de *Bifidobacterium longum* promovem a produção de lípidos e peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos, o que contribui para a manutenção da integridade da barreira cutânea⁽⁶³⁾. Não obstante, até ao momento a utilização de probióticos na terapêutica da DA é controversa. Enquanto uma revisão sistemática Cochrane de 2008 não revelou eficácia terapêutica do uso de probióticos orais na DA, uma meta-análise de 2014 concluiu que os probióticos podem ajudar no tratamento de crianças e adultos com DA moderada a grave⁽⁶⁴⁾. Este último estudo incluiu 25 ensaios clínicos randomizados que estudaram mais do dobro do número de doentes (n=1599), comparativamente à revisão anterior. Além disso, foi analisada a diferença média ponderada dos valores SCORAD e observou-se que, embora os efeitos dos probióticos fossem significativos em crianças (p<0,001; idade superior a 12 meses) e adultos (p<0,001), a diferença média ponderada no SCORAD entre probióticos e

placebo não foi significativa em lactentes com menos de 12 meses ($p=0,63$). Por outro lado, a análise de subgrupos demonstrou que foi observado maior efeito com mistura de diferentes espécies bacterianas, em oposição à utilização isolada de *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*.

Nos últimos anos surgiram estudos baseados na aplicação tópica de probióticos com o objetivo de avaliar a sua eficácia terapêutica na DA⁽⁶⁵⁾. Os probióticos tópicos demonstraram a capacidade de aumentar as ceramidas cutâneas, melhorar o eritema, descamação e o prurido e diminuir a concentração de *S. aureus*^(66,67). Um ensaio clínico realizado por Blanchet-Réthoré *et al.* demonstrou que a aplicação de uma loção hidratante contendo *Lactobacillus johnsonii* duas vezes por dia, durante três semanas, nas lesões de 31 doentes adultos com DA ligeira a moderada (de acordo com o SCORAD), resultou na redução da abundância absoluta de *S. aureus*, o que se correlacionou com uma diminuição da gravidade da doença com base no SCORAD⁽⁶⁶⁾. Curiosamente, os doentes com maior colonização por *S. aureus* na fase inicial foram os que apresentaram melhor resposta clínica⁽⁶⁶⁾.

Existem atualmente vários ensaios clínicos a decorrer que se focam na utilização de probióticos tópicos na DA. Totté *et al.* estão a desenvolver um ensaio clínico que pretende avaliar o efeito terapêutico da aplicação tópica de bacteriolisina, uma enzima com capacidade de dissolver a parede celular do *S. aureus* em 100 doentes adultos com DA moderada a grave (de acordo com o EASI) durante 12 meses⁽⁶⁸⁾. A Tabela 4 pretende resumir as diferentes abordagens terapêuticas e preventivas da DA através da modulação do microbioma cutâneo.

DISCUSSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

Foi abordada, de uma forma geral, a evidência existente até ao momento do efeito no microbioma cutâneo das diversas terapêuticas utilizadas no controlo da DA. A maioria dos resultados decorre de ensaios clínicos randomizados e de estudos prospetivos de casos-

-controlos com um número reduzido de participantes. Deste modo, serão necessários mais estudos, nomeadamente de vida real e com maior número de participantes, de forma a obter resultados mais robustos. Adicionalmente também se verifica que a metodologia varia consideravelmente entre os estudos, no que concerne à avaliação da gravidade da doença utilizando diferentes escalas de classificação, sendo que nem todos os estudos avaliam o microbioma cutâneo, e naqueles em que existe essa avaliação os parâmetros variam – avaliação de diversidade *versus* quantificação de algumas espécies em específico. Além disso, há estudos nos quais os doentes com DA estavam sob outras terapêuticas além das que estavam a ser alvo de análise. Deste modo, a avaliação do efeito individual de cada terapêutica poderá estar enviesada, dada a possibilidade de ocorrer influência de mais do que uma intervenção ao nível do microbioma cutâneo.

Como referido, a variação do microbioma está dependente de outros fatores que não a presença de DA, nomeadamente idade, localização na região da pele, raça, etnia, produção de sebo, localização geográfica, entre outros. Embora a idade seja frequentemente referida nos estudos, na maioria não há informação relativa à localização geográfica, raça, nem etnia dos participantes. Apesar de estes fatores parecerem ser menos relevantes do que a doença, consideramos importante tê-los em conta na interpretação dos resultados. É importante referir que alguns estudos não descrevem o local em que foi avaliada a composição do microbioma. Porém, há estudos que referem que essa avaliação ocorreu ao nível da região flexora do antebraço, sendo esta uma região frequentemente afetada por lesões de DA, ocorrendo alterações no microbioma cutâneo dependentes da doença⁽²⁾. Seria fundamental uniformizar o local de avaliação, de forma a tornar comparáveis os resultados entre os diversos estudos.

No que respeita à avaliação do potencial preventivo do microbioma cutâneo no tratamento da DA, bem como terapêuticas dirigidas à doença que atuam por modulação

Tabela 4. Diferentes abordagens terapêuticas e preventivas na dermatite atópica, com influência ao nível do microbioma cutâneo.

	Grande grupo de intervenção	Referências	Desenho do estudo e participantes	Intervenção	Outcome	Resultados
Medidas gerais	Emolientes	Capone, et al., 2020 ⁽⁴⁷⁾	RCT: 61 doentes com DA ligeira a moderada ^a . Idade: 16-50 anos.	Emoliente com 1% de aveia coloidal versus emoliente padrão durante 14 dias, posteriormente 7 dias sem qualquer aplicação.	Gravidade da DA	↓ EASI 51% e ↓ SCORAD 54% no grupo de intervenção (p<0,05).
					Microbioma cutâneo	↓ abundância de <i>Staphylococci</i> (NS); ↑ diversidade microbiana na pele lesada (p<0,05).
					Parâmetros da barreira cutânea	↓ pH cutâneo (p<0,05); ↑ hidratação (p<0,01).
		Glatz, et al., 2018 ⁽⁴⁸⁾	Casos-controlos: 23 lactentes com história familiar de atopia em 1º grau. Idade: 3 semanas de vida.	Aplicação diária de emoliente (<i>Cetaphil Moisturizing Cream™</i>) versus ausência de aplicação diária desde as 3 semanas de vida até 6 meses.	Microbioma cutâneo	↑ diversidade microbiana (p<0,01) e ↑ <i>Streptococcus salivarius</i> (p<0,001) no grupo de intervenção.
				Incidência de DA	1 no grupo de intervenção versus 3 no grupo controlo (NS).	
				Parâmetros da barreira cutânea	↓ pH cutâneo no grupo de intervenção (p=0,02).	
	Simpson et al., 2010 ⁽⁵⁰⁾	RCT: 20 lactentes com história familiar de atopia em 1º grau. Idade: 1ª semana de vida	Aplicação diária de emoliente (<i>Cetaphil Cream™</i>) uma vez por dia, até aos 24 meses.	Incidência de DA	3 desenvolveram DA (NS).	
	McClanahan et al., 2019 ⁽⁴⁹⁾	RCT: 100 lactentes com história familiar de atopia em 1º grau. Idade: 3 semanas de vida	Aplicação diária de emoliente (<i>Cetaphil Restoraderm®</i>) versus ausência de aplicação diária desde as 3 semanas de vida até 12 meses.	Incidência de DA	13,2% no grupo de intervenção versus 25% no grupo-controlo (NS).	
	Têxteis funcionais	Lopes, et al., 2015 ⁽⁵¹⁾	RCT controlado por placebo: 102 doentes com DA. Idade: 18-34 anos	Utilização de um pijama revestido de quitosano (têxtil funcional) versus pijama sem revestimento, durante 8 semanas.	Gravidade da doença	↓ SCORAD em 43,8% face ao basal no grupo de intervenção (p=0,01).
Microbioma cutâneo					↑ <i>Staphylococci</i> coagulase-negativos (p=0,02).	
Tópicos	Corticoides tópicos	Stalder, et al., 1994 ⁽⁵²⁾	RCT duplamente cego controlado por placebo: 40 doentes com DA. Idade: 4,5 meses – 15 anos.	Aplicação tópica 1 vez/dia de desonido em locais com lesões de DA versus aplicação de placebo, durante 7 dias.	Gravidade da DA	Melhoria da xerose, eritema, descamação e escoriação cutâneas (p <0,001), ↓ prurido (p <0,01), ↓ perda de sono (p <0,05).
					Microbioma cutâneo	Pele lesada: ↓ <i>S. aureus</i> (p <0,001); ↑ <i>Streptococcus</i> , <i>Propionibacterium</i> e <i>Corynebacterium</i> .
	Inibidores da calcineurina tópicos	Wongpijaborn, et al., 2019 ⁽⁵³⁾	Casos-controlos: 9 doentes com DA e 12 controlos saudáveis. Idade: 15-38 anos.	Aplicação diária de tacrolimus em ambos os grupos, durante 4 semanas.	Microbioma cutâneo	↑ diversidade microbiana (p<0,01) e ↑ <i>Demacoccus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Proteus</i> , <i>Micrococcus luteus</i> e <i>Lactococcus</i> nos doentes com DA (p<0,05).
Imunomoduladores	Dupilumab	Callewaert, et al., 2020 ⁽⁴³⁾	RCT controlado por placebo: 54 doentes com DA moderada a grave ^a . Idade: > 18 anos	Realização de dupilumab 400 mg dose de carga + 200 mg semanais versus administração de placebo, durante 16 semanas.	Gravidade da doença	↓ EASI no grupo de intervenção (NS).
					Microbioma cutâneo	↑ diversidade microbiana (p<0,001) e ↓ abundância de <i>S. aureus</i> (p<0,01) no grupo de intervenção.
Outras terapêuticas	Recursos físicos com fins medicinais	Brandwein, et al., 2019 ⁽⁵⁸⁾	Casos-controlos: 35 doentes com DA moderada a grave ^b e 10 controlos. Idade: 4-53 anos	Climatoterapia e balneoterapia no Mar Morto durante 3 semanas	Microbioma cutâneo	↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus mitis</i> e <i>Micrococcus luteus</i> na pele lesada (p<0,01).
		Van Mierlo, et al., 2019 ⁽⁵⁹⁾	RCT pragmático: 79 doentes com DA refratária ^c . Idade: 10-15 anos	Climatoterapia nos Alpes Suíços versus na Holanda, durante 6 semanas	Microbioma cutâneo	↑ diversidade microbiana e ↓ abundância de <i>Staphylococci</i> após climatoterapia nos Alpes (p<0,01).

(continua)

(continuação)

	Grande grupo de intervenção	Referências	Desenho do estudo e participantes	Intervenção	Outcome	Resultados
Outras terapêuticas (continuação)	Banhos de hipoclorito de sódio	Huang, et al., 2009 ⁽⁵⁴⁾	RCT controlado por placebo: 31 doentes com DA moderada a grave ^a . Idade: 6 meses – 17 anos	Cefalexina oral para todos; grupo intervenção: mupirocina intranasal 5 dias por mês e 2 banhos de hipoclorito de sódio por semana durante 3 meses. Grupo-controlo: pomada de vaselina nasal e banhos com água simples durante 3 meses.	Gravidade da doença	↓ média EASI após 1º mês (p= 0,017) e após 3 meses de intervenção (p= 0,004), comparativamente ao grupo-controlo.
		Gonzalez, et al., 2016 ⁽⁴⁵⁾	RCT controlado por placebo: 21 doentes com DA moderada a grave ^a e 14 crianças saudáveis. Idade: 3 meses – 5 anos	Grupo-controlo: crianças saudáveis. 2 grupos com intervenção: aplicação de propionato de fluticasona tópico isoladamente ou em combinação com banhos de hipoclorito de sódio, durante 4 semanas.	Microbioma cutâneo	Grupos intervencionados: normalização da composição bacteriana da pele lesada (p<0,0001) e ↑ diversidade microbiana (p<0,01).
	Fototerapia	Silva, et al., 2006 ⁽⁵⁵⁾	Casos-controlos: 10 doentes com DA moderada a grave ^b e 10 controlos (doentes com vitiligo). Idade: 9-10 anos.	Realização de fototerapia UVB de banda estreita em ambos os grupos.	Gravidade da doença Microbioma cutâneo	↓ SCORAD nos doentes com DA (p <0,05). ↓ abundância de <i>S. aureus</i> em ambos os grupos (p <0,05).
		Dotterud et al., 2008 ⁽⁵⁶⁾	Casos-controlos: 20 doentes com DA e 20 controlos saudáveis. Idade: 18-45 anos.	Realização de 20 sessões de fototerapia UVB em ambos os grupos, durante 4 semanas.	Microbioma cutâneo	↓ abundância de <i>S. aureus</i> nos doentes com DA (NS).
		Lossius et al., 2021 ⁽⁵⁷⁾	Ensaio clínico: 16 doentes com DA. Idade: 20-73 anos	Fototerapia UVB 3 vezes por semana, durante 6-8 semanas.	Microbioma cutâneo	↑ diversidade bacteriana nas regiões com lesões de DA (p=0,013).
	Transplantes de microbioma	Nakatsuji et al., 2017 ⁽⁶¹⁾	Casos-controlos: 49 doentes com DA e 30 controlos. Idade: 20-40 anos	Transplante autólogo: aplicação de formulação de emoliente contendo estirpes de <i>S. epidermidis</i> e <i>S. hominis</i> do próprio doente na pele lesada versus aplicação de hidratante nos mesmos locais, durante 24 horas	Microbioma cutâneo	↓ abundância absoluta de <i>S. aureus</i> no grupo de intervenção (p=0,0276).
		Myles, et al., 2018 ⁽⁶²⁾	Ensaio clínico de fase 2: 10 adultos e 5 crianças com DA. Idade: 9-70 anos	Transplante alogénico: aplicação de uma solução tópica contendo estirpes de <i>Roseomonas mucosa</i> provenientes de adultos saudáveis, em regiões de pele lesada ou não lesada, durante 6 semanas nos adultos e 4 meses em crianças	Gravidade da doença Microbioma cutâneo	↓ SCORAD e utilização de corticoide tópico em ambos os grupos (p<0,05). ↓ abundância de <i>S. aureus</i> em ambos os grupos (p<0,01).
		Ainda em elaboração (RCT não publicado)	RCT controlado por placebo (NCT03151148): 58 adultos com DA moderada a grave ^a . Idade: 18-60 anos	Aplicação de uma loção contendo bactérias comensais do próprio versus aplicação de placebo, em locais de pele lesada e não lesada, durante uma semana	-	-
	Probióticos	Totté, et al., 2017 ⁽⁶⁸⁾	RCT controlado por placebo (NCT02840955); 100 adultos com DA moderada a grave ^a . Idade: >18 anos.	Aplicação de bacteriolisina tópica (<i>Staphekt SA. 100</i>) durante 12 semanas versus aplicação de placebo.	-	-
		Blanchet-Réthoré, et al., 2017 ⁽⁶⁶⁾	Ensaio clínico; 31 doentes com DA ligeira a moderada ^b . Idade: 18-75 anos	Aplicação de uma loção hidratante contendo <i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC 533 na região de pele lesada durante 3 semanas.	Gravidade da doença Microbioma cutâneo	↓ SCORAD (4,93±8,23 entre dia 1 (31,2±9,2) e o dia 21 de intervenção (26,2±7,9); p=0,012). ↓ abundância absoluta de <i>S. aureus</i> (p<0,05).

EASI – Eczema Area and Severity Index; SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis; RCT – Randomized clinical trial; DA – Dermatite Atópica; NS – Não significativo; ^a Classificação de gravidade de acordo com o EASI. ^b Classificação de gravidade de acordo com o SCORAD; ^c Definida pelos autores como: dependência de corticoide tópico de média potência ou utilização de imunossupressor sistémico, ou terapêutica frequente com corticoide tópico de alta potência, ou história prévia de uso de terapêutica sistémica, ou significativo impacto da DA na qualidade de vida da criança ou da família, ou doença aparentemente sem resposta à terapêutica convencional ⁽⁵⁸⁾.

do microbioma (como é o caso dos probióticos tópicos e dos transplantes de microbioma), os resultados parecem promissores, embora escassos e com grande variabilidade entre as composições utilizadas, sendo necessária maior investigação nesta área. Por sua vez, a evidência existente relativa à utilização de probióticos orais parece ser atualmente contraditória, revelando uma grande heterogeneidade entre as formulações utilizadas.

Na avaliação do microbioma cutâneo é importante ter em conta que existem outras bactérias importantes além do *S. aureus*. Estudos recentes demonstram um aumento de *S. aureus* de 35% a 90% durante os surtos, com aumento concomitante de *S. epidermidis*⁽³⁸⁾. Ainda não está claro se *S. aureus* e *S. epidermidis* aumentam mutuamente a colonização um do outro ou se o aumento de *S. epidermidis* reflete uma resposta antagónica à presença de uma população crescente de *S. aureus*⁽⁴⁾. Por outro lado, nem todos os estudos demonstram um aumento concomitante de *S. epidermidis*, como é o caso do estudo de Brandwein *et al.*, em que esta espécie estava reduzida na presença de lesões cutâneas dos doentes com DA⁽⁵⁸⁾. Além disso, existe evidência da utilidade desta espécie no transplante de microbioma, com diminuição do número de estirpes de *S. aureus* por competição direta⁽⁶¹⁾. Por fim, a presença de outros microrganismos além de bactérias, como é o caso de fungos do género *Malassezia*, demonstra a importância de avaliar a contribuição do microbioma para a patofisiologia da DA⁽²⁾.

CONCLUSÃO

Das técnicas clássicas de cultura de microrganismos utilizadas no início dos anos 1970, aos procedimentos de sequenciamento de última geração desenvolvidos na última década, tornou-se evidente a importância do microbioma cutâneo na manutenção de uma pele saudável. Para fortalecer e eventualmente restaurar um microbioma saudável em doentes com condições dermatológicas como

a DA, é importante considerar os fatores que influenciam a composição do microbioma, nomeadamente a produção de sebo, a localização, o pH da pele, o grau de hidratação e a integridade da barreira cutânea.

O arsenal terapêutico da DA tem aumentado de forma significativa nos últimos anos. A melhoria clínica e o controlo da doença estão dependentes de vários aspetos, sendo que o microbioma cutâneo representa um papel central na patofisiologia da DA. A possibilidade de utilizar o microbioma cutâneo *per se* como alvo terapêutico na DA – através de transplantes de microbioma, probióticos tópicos, bacteriolisinas, entre outros –, bem como a sua modulação para prevenção da doença em crianças com história familiar de atopia, poderão ser opções no futuro, carecendo ainda de maior investigação científica.

A avaliação do microbioma cutâneo na DA e a identificação de espécies específicas poderá permitir a sua utilização como biomarcadores na avaliação da gravidade da doença e na resposta ao tratamento, embora sejam necessários estudos de maior dimensão que permitam validar os resultados de pequenas séries^(40,41).

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Daniela Brandão Abreu  0000-0001-7369-3723

Diana Silva  0000-0002-0656-7206

André Moreira  0000-0002-7294-9296

Cristina Lopes  0000-0002-3613-4401

Autora correspondente:

Daniela Brandão Abreu

Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar

Universitário São João

Alameda Prof Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

E-mail: danielabrandaoabreu@gmail.com

REFERÊNCIAS

- Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, Schalkwijk J, van den Bogaard EH, Zeeuwen P. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol* 2020;47(10):1110-8. DOI: 10.1111/1346-8138.15536.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2020;100(12):adv00164. DOI: 10.2340/00015555-3514.
- Lopes A, Sokolova A, Abreu C, Lopes C. Atopic dermatitis host and environment model: Revisiting therapeutic options. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020;52(1):4-14. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.125.
- Callewaert C, Ravard Helffer K, Lebaron P. Skin microbiome and its interplay with the environment. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21(Suppl 1):4-11. DOI: 10.1007/s40257-020-00551-x.
- Evans CA, Smith WM, Johnston EA, Giblett ER. Bacterial flora of the normal human skin. *J Invest Dermatol* 1950;15(4):305-24. DOI: 10.1038/jid.1950.105.
- Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 2014;346(6212):954-9. DOI: 10.1126/science.1260144.
- Luna PC. Skin Microbiome as Years Go By. *Am J Clin Dermatol* 2020;21(Suppl 1):12-7. DOI: 10.1007/s40257-020-00549-5.
- Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatric Dermatology* 2019;36(5):574-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.13870>.
- Pammi M, O'Brien JL, Ajami NJ, Wong MC, Versalovic J, Petrosino JF. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *PLoS One* 2017;12(4): e0176669. DOI: 10.1371/journal.pone.0176669.
- Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DYM, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(4):1233-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.053.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324(5931):1190-2. DOI: 10.1126/science.1171700.
- Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Medicine* 2012;4(10):77. DOI: 10.1186/gm378.
- Ying S, Zeng D-N, Chi L, Tan Y, Galzote C, Cardona C, et al. The Influence of age and gender on skin-associated microbial communities in urban and rural human populations. *PLOS ONE* 2015;10(10):e0141842. DOI: 10.1371/journal.pone.0141842.
- Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A, Linder M, Kieler H, Thomsen SF, et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):360-6.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.003.
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396(10247):345-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31286-1.
- Oliveira S, Borrego L, Pargana E, Prates S, Santa-Marta C, Rosado-Pinto J. Síndrome de eczema/dermatite atópica em Portugal – Perfil de sensibilização. 2005.
- Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013;62(2):151-61. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564.
- Ścibior K, Romańska-Gocka K, Czajkowski R, Placek W, Zegarska B. Expression of CD1a, CD207, CD11b, CD11c, CD103, and HLA-DR receptors on the surface of dendritic cells in the skin of patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2019;36(5):544-50. DOI: 10.5114/pdia.2017.71232.
- Yoshida K, Kubo A, Fujita H, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, et al. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):856-64. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.001.
- Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):150-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.031.
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40(2):84-92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.
- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1344-54. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
- Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, Wehkamp U, Sun J, Gerdes S, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(5):1406-15. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.047.
- Khattry S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2017;26(1): 28-35. DOI: 10.1111/exd.13112.
- Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, Trier AM, Yang TB, McCullen M, et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an

- immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2020;12(532). DOI: 10.1126/scitranslmed.aay1005.
28. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg J, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(5): 535-9. DOI: 10.2500/aap2007.28.3041.
 29. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2015;47(12):1449-56. DOI: 10.1038/ng.3424.
 30. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: An updated systematic review. *Genes (Basel)* 2020;11(4). DOI: 10.3390/genes11040442.
 31. Clausen ML, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154(3):293-300. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5440.
 32. Lopes C, Rocha L, Sokhatska O, Soares J, Tavaría F, Correia O, et al. Filaggrin polymorphism Pro478Ser is associated with the severity of atopic dermatitis and colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(1):70-2.
 33. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1203-9.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.014.
 34. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschemdorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun* 2015; 6(1):8804. DOI: 10.1038/ncomms9804.
 35. Celebi Sözen Z, Cevhertas L, Nadeau K, Akdis M, Akdis CA. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(6):1517-28. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.024.
 36. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021;43(2):105-25. DOI: 10.1080/08923973.2021.1889583.
 37. Silverberg JJ, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol* 2013;133(7):1752-9. DOI: 10.1038/jid.2013.19.
 38. Soares J, Lopes C, Tavaría F, Delgado L, Pintado M. A diversity profile from the staphylococcal community on atopic dermatitis skin: a molecular approach. *J Appl Microbiol* 2013;115(6):1411-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.12296>.
 39. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): Understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *J Clin Med* 2019;8(4). DOI: 10.3390/jcm8040444.
 40. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22(5):850-9. DOI: 10.1101/gr.131029.111.
 41. Zheng Y, Wang Q, Ma L, Chen Y, Gao Y, Zhang G, 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. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(9):1677-85. DOI: 10.1007/s10096-019-03598-9.
 42. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschik T, Ruchti F, et al. The skin commensal yeast *Malassezia* triggers a type 17 response that coordinates anti-fungal immunity and exacerbates skin inflammation. *Cell Host Microbe* 2019;25(3):389-403.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2019.02.002.
 43. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolk T, Vrbanc A, Kotol P, et al. IL-4R α blockade by dupilumab decreases *Staphylococcus aureus* colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2020;140(1):191-202.e7. DOI: 10.1016/j.jid.2019.05.024.
 44. Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy* 2015;70(1):12-25. DOI: 10.1111/all.12514.
 45. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlov SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(3):481-93.e8. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.04.066.
 46. Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(6):603-13. DOI: 10.1111/pai.12111.
 47. Capone K, Kirchner F, Klein SL, Tierney NK. Effects of colloidal oatmeal topical atopic dermatitis cream on skin microbiome and skin barrier properties. *J Drugs Dermatol* 2020;19(5):524-31.
 48. Glatz M, Jo J-H, Kennedy EA, Polley EC, Segre JA, Simpson EL, et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLOS ONE* 2018;13(2): e0192443. DOI: 10.1371/journal.pone.0192443.
 49. McClanahan D, Wong A, Kezic S, Samrao A, Hajar T, Hill E, et al. A randomized controlled trial of an emollient with ceramide and filaggrin-associated amino acids for the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk infants. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2019;33(11):2087-94. DOI: 10.1111/jdv.15786.
 50. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):587-93. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.11.011.
 51. Lopes C, Soares J, Tavaría F, Duarte A, Correia O, Sokhatska O, et al. Chitosan coated textiles may improve atopic dermatitis

- severity by modulating skin staphylococcal profile: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(11):e0142844. DOI: 10.1371/journal.pone.0142844.
52. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131(4):536-40. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08556.x.
 53. Wongpiyabovorn J, Soonthornchai W, Wilantho A, Palasuk M, Pa-yungporn S, Sodsai P, et al. Effect of tacrolimus on skin microbiome in atopic dermatitis. *Allergy* 2019;74(7):1400-6. DOI: 10.1111/all.13743.
 54. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123(5):e808-14. DOI: 10.1542/peds.2008-2217.
 55. Silva SH, Guedes AC, Gontijo B, Ramos AM, Carmo LS, Farias LM, et al. Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9):1114-20. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01748.x.
 56. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, Falk ES. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health* 2008; 67(2-3):254-60. DOI: 10.3402/ijch.v67i2-3.18282.
 57. Lossius AH, Sundnes O, Ingham AC, Edslev SM, Bjørnholt JV, Lilje B, et al. Shifts in the Skin Microbiota after UVB Treatment in Adult Atopic Dermatitis. *Dermatology* 2021;1-12. DOI: 10.1159/000515236.
 58. Brandwein M, Fuks G, Israel A, Sabbah F, Hodak E, Szitenberg A, et al. Skin microbiome compositional changes in atopic dermatitis accompany dead sea climatotherapy. *Photochem Photobiol* 2019;95(6):1446-53. DOI: 10.1111/php.13119.
 59. van Mierlo MMF, Totté JEE, Fieten KB, van den Broek TJ, Schuren FHJ, Pardo LM, et al. The influence of treatment in alpine and moderate maritime climate on the composition of the skin microbiome in patients with difficult to treat atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2019;49(11):1437-45. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13492>.
 60. Woo TE, Sibley CD. The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(1):222-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.078.
 61. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017;9(378). DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
 62. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight* 2018;3(9). DOI: 10.1172/jci.insight.120608.
 63. Fang Z, Li L, Liu X, Lu W, Zhao J, Zhang H, et al. Strain-specific ameliorating effect of *Bifidobacterium longum* on atopic dermatitis in mice. *Journal of Functional Foods* 2019;60:103426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103426>.
 64. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(2):217-26. DOI: 10.1016/j.anaai.2014.05.021.
 65. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Exp Dermatol* 2020;29(1):15-21. DOI: 10.1111/exd.14032.
 66. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:249-57. DOI: 10.2147/ccid.S135529.
 67. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol* 2003;12(5):615-20. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2003.00051.x.
 68. Totté J, de Wit J, Pardo L, Schuren F, van Doorn M, Pasmans S. Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial). *Trials* 2017;18(1):1-8.