

Lista de Acrónimos

DS- Dermatite Seborreica

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

PCR- Reação em Cadeia da Polimerase

Células NK- Células Exterminadoras Naturais

Ig A e G- Imunoglobulinas do tipo A e do tipo G

IL- Interleucina

IFN- γ - Interferão gama

AVC- Acidente Vascular Cerebral

α -MSH- Hormona Estimulante dos Alfa-melanócitos

C3, C4, C5- Frações 3,4 e 5 do complemento

HAART- Terapia Antirretroviral Altamente Ativa

UVB- Radiação Ultravioleta B

Resumo

A dermatite seborreica (DS) é uma dermatose imuno-inflamatória crónica com uma prevalência estimada de 3-5% na prática clínica, caracterizada por placas eritemato-descamativas delimitadas. A sua etiologia permanece desconhecida e os fenómenos fisiopatológicos subjacentes à sua patogenia são ainda alvo de debate. Os mecanismos patogénicos atualmente conhecidos incluem os fungos do género *Malassezia*, capazes de induzir inflamação quer pela atividade metabólica das lípases fúngicas, que libertam ácidos gordos livres pró-inflamatórios na presença local de sebo, quer pela ativação do complemento. Uma desregulação imunitária, com redução da atividade das células T *helper* parece também participar na génese da doença. Em determinadas ocasiões, o estado imunológico do doente é inclusive um forte determinante para o desenvolvimento da doença, já que doentes imunodeprimidos, em particular aqueles com infeção pelo HIV, são mais suscetíveis de desenvolver a doença. Outros fenómenos fisiopatológicos adicionais que parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença são os androgénios circulantes, que apresentam um interesse particular nas formas da doença no lactente e no adulto jovem. O stress emocional e o clima, associados a exacerbações do quadro clínico, são outros fatores importantes para a génese da doença, que deverão ser recordados.

A DS é uma doença cutânea de carácter recorrente, podendo os surtos ser controlados geralmente com recurso a terapêutica tópica. A decisão terapêutica depende essencialmente da intensidade, da extensão das lesões, da localização das lesões e do estado imunológico do doente, visto que em estados de imunodepressão os quadros clínicos de DS são mais extensos e exuberantes, necessitando por vezes de abordagens sistémicas. Os dermatocorticóides e os antifúngicos imidazolínicos são os fármacos de eleição, embora entre as opções terapêuticas se incluam outros agentes como os inibidores da calcineurina, o metronidazol, os queratolíticos, o selénio, os sais de lítio, a fototerapia e a isotretinoína em baixas doses.

A seguinte revisão do tema teve como objetivo criar novas sínteses, baseando-se em literatura previamente publicada, dando particular interesse à etiopatogênese, à apresentação clínica e às modalidades terapêuticas da DS.

Palavras-Chave: dermatite seborreica, Malassezia, fisiopatologia, terapêutica

Abstract

Seborrheic dermatitis (SD) is a chronic immune-inflammatory dermatosis with an estimated prevalence of 3% to 5% in the clinical environment. It presents with defined plaques of erythematous and scaling characteristics. The etiology of the dermatosis remains unknown and the physiopathological factors involved are still being questioned. The pathogenic mechanisms that lead to disease are the *Malassezia* genus, capable of promoting inflammation through the presence of fungal lipases, which release proinflammatory products in the presence of sebum, and through the activation of the complement pathway. An immune dysfunction with a depressed *T helper* cell activity also seems to contribute to the disease. In certain situations the immune status of the patient is a strong factor that determines the development of the disease because of the fact that immunodepressed patients, especially HIV positive, are more susceptible to developing the dermatosis. Other additional physiopathological factors that seem to have an important role in the development of the disease are the androgens, which are decisive in the pediatric age and in young adults. The climate and the presence of emotional stress, which are linked to triggering the disease, are other important factors that promote the disease and should be remembered.

SD is a dermatosis with recurrent characteristics that is normally controlled by topical medication. The therapeutic decision depends essentially on the intensity, the extension of the lesions, the site of the lesions and the immune status of the patient. Bearing in mind that immunodepressed patients have a more severe and extensive presentations of the disease, these patients normally require a systemic type of therapy. Topical corticosteroids and topical imidazole antifungals are the main options considered to control the disease. However there are other topical modalities that can be used like the calcineurin inhibitors, metronidazole, keratolytics, selenium, lithium salts, phototherapy and low doses of isotretinoin.

The following paper has the purpose of creating new ideas based on previously published medical literature, focusing on the etiopathogenesis, clinical presentation and therapeutic modalities of SD.

Key Words: seborrheic dermatitis, Malassezia, physiopathology, therapeutics

Índice

1. Introdução	8
2. Materiais e Métodos	9
3. Etiopatogenia	10
3.1 Complexo Malassezia.....	10
3.2 Fatores Imunológicos.....	13
3.3 Fatores hormonais e secreção sebácea.....	14
3.4 Fatores neurogênicos.....	15
3.5 Outros fatores.....	16
4. Apresentação Clínica	17
4.1 Dermatite seborreica infantil.....	19
4.2 Dermatite seborreica do pós-pubertária.....	20
5. Diagnósticos Diferenciais	23
5.1 Diagnósticos diferenciais segundo a localização.....	24
5.2 Diagnósticos diferenciais segundo a idade.....	25
6. Terapêutica	27
6.1 Antifúngicos.....	28
6.2 Corticosteroides.....	30
6.3 Inibidores da calcineurina.....	31

6.4 Metronidazol.....	32
6.5 Outros grupos terapêuticos.....	33
7. Conclusão.....	35
8. Referências Bibliográficas.....	37

1. Introdução

A DS é uma dermatose imuno-inflamatória de caráter crónico e recidivante, de etiologia desconhecida e multifatorial. É muito comum na prática clínica tendo uma prevalência estimada de 3 a 5% na população adulta a nível mundial^(1,2). A DS predomina nas áreas cutâneas seboreicas caracterizando-se genericamente por placas eritematosas cobertas por finas escamas de cor amarelada, de extensão e de intensidade variáveis. A doença tem uma maior prevalência e severidade no sexo masculino relativamente ao sexo feminino⁽³⁻⁵⁾, apresentando dois picos de incidência, um na idade pediátrica, nomeadamente em lactentes, em que surge de forma autolimitada, e um outro pico pós-pubertário, com predominância entre os 30 e os 60 anos de idade, sob a forma crónica^(2,4-6).

Os fatores etiopatogénicos atualmente conhecidos incluem a atividade pró-inflamatória dos fungos do género *Malassezia*, a participação das hormonas androgénicas, a presença de sebo e a resposta imune do hospedeiro⁽²⁾. No entanto o modo como os fatores etiológicos interagem no desencadeamento da doença é ainda desconhecido. A DS quando associada a estados de imunodepressão poderá apresentar quadros clínicos mais exuberantes conforme o estado imunológico do doente. A prevalência da DS associada a fenómenos de imunodepressão é significativamente mais elevada comparativamente às formas imunocompetentes. Com prevalências de 30-80% nas formas de imunodepressão versus 3-5% nas formas imunocompetentes⁽³⁾.

A abordagem terapêutica à DS, que inclui essencialmente antifúngicos, corticosteroides, imunomoduladores e queratolíticos^(7,8), é maioritariamente realizada sob a forma tópica, salvo em casos de doença exuberante, extensa e refratária, nos quais é preferível uma abordagem sistémica⁽⁹⁾. A cronicidade da doença conduz à necessidade de se obter um controlo a longo prazo, minimizando efeitos adversos, o que constitui um desafio a ter em consideração.

2. Materiais e Métodos

A revisão da literatura sobre dermatite seborreica foi efetuada no motor de busca da PubMed utilizando o termo MeSH Major Topic “seborrheic dermatitis”, num espaço temporal correspondente aos últimos 10 anos, que compreende artigos publicados desde 2006 até 2015.

Foram utilizados adicionalmente as seguintes palavras-chave na língua inglesa como subtítulos:

Physiopathology;

Drug therapy;

A pesquisa realizada na base de dados da PubMed incluía artigos na língua inglesa e portuguesa, no entanto apenas os artigos na língua inglesa foram utilizados para a elaboração do trabalho final.

A seleção dos artigos foi elaborada após a leitura do título e do resumo, sendo incluídos os que abordavam questões relevantes para o trabalho. Foram excluídos os artigos que não apresentaram relação com os objetivos do trabalho.

Foi utilizada a 8 edição do Fitzpatrick`s Dermatology in General Medicine como auxiliar de apoio para os capítulos da apresentação clinica e diagnósticos diferenciais.

3. Etiopatogenia

Os principais fatores atualmente reconhecidos como intervenientes do desenvolvimento da DS são os fungos do género *Malassezia* e uma perturbação da resposta imunológica do hospedeiro. No entanto, há outros fatores que contribuem para a instalação da doença, incluindo as hormonas androgénicas, a produção de sebo, fatores neurogénicos e alguns fatores externos e internos como o clima e o stress emocional respetivamente⁽²⁾. Descrimina-se de seguida os mecanismos subjacentes a cada fator etiopatogénico.

3.1 Complexo *Malassezia*

O género *Malassezia* inclui diversas espécies de fungos dimorfos com características lipofílicas e com predileção por áreas ricas na produção de sebo.⁽¹⁰⁾ Integram de forma natural a flora cutânea da espécie humana sem desencadear, em situações normais, sinais e sintomas de doença. Em situações patológicas a presença das espécies pode estar associada a um compromisso da função imune no hospedeiro, que conduz a lesões cutâneas ou a infeções sistémicas⁽¹⁰⁾.

Atualmente já foram isoladas 10 espécies que colonizam a flora cutânea do homem: a *Malassezia Furfur*, *Malassezia Sympodialis*, *Malassezia Slooffiae*, *Malassezia Pachydermatis*, *Malassezia Globosa*, *Malassezia Obtusa*, *Malassezia Restricta*, *Malassezia Dermatis*, *Malassezia Yamotensis* e a *Malassezia Japonica*.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Relativamente à presença da *Malassezia* na DS foram identificadas 6 espécies como intervenientes no desenvolvimento das lesões cutâneas. As espécies *Malassezia furfur*, *Malassezia Restricta*, *Malassezia Obtusa*, *Malassezia Globosa*, *Malassezia Slooffiae* e a *Malassezia Sympodialis* mostraram relação com o desenvolvimento de lesões cutâneas em hospedeiros imunocompetentes e imunodeprimidos^(10,11). Num estudo conduzido por A.Prohic et al⁽¹¹⁾ foi determinado a percentagem de espécies que colonizavam o tronco e o tórax em doentes imunocompetentes e imunodeprimidos com DS (Tabela 1). No estudo observou-se que os doentes

imunocompetentes apresentavam uma menor taxa de colonização por cada espécie, comparativamente aos doentes imunodeprimidos. Ficou ainda destacado que os imunocompetentes apresentavam uma maior taxa de culturas negativas quando comparados aos imunodeprimidos.

Espécies <i>Malassezia</i>	Couro Cabeludo		Tronco	
	IC n (%)	ID n (%)	IC n (%)	ID n (%)
<i>M. restricta</i>	8 (26,7%)	6 (30%)	0	0
<i>M. globosa</i>	6 (20%)	5 (25%)	10 (33,3%)	9 (45%)
<i>M. sympodialis</i>	4(13,3%)	3 (15%)	5 (16,7%)	5 (25%)
<i>M. obtusa</i>	0	0	0	1 (5%)
<i>M. slooffiae</i>	3 (10%)	3 (15%)	0	0
<i>M. furfur</i>	3 (10%)	2 (10%)	7 (23,3%)	5 (25%)
<i>M. pachydermatis</i>	1 (3,3%)	0	0	0
Negativo	5 (16,7%)	1 (5%)	8 (26,7%)	0
Total	30	20	30	20

Tabela 1: Percentagem de colonização de cada espécie de *Malassezia* em Imunocompetentes (IC) e Imunodeprimidos (ID)

O desenvolvimento da DS parece ser conduzido pela conjugação de diversos fatores, que serão mencionados neste subcapítulo, do qual a atividade metabólica das espécies da *Malassezia* é essencial.

Os mecanismos metabólicos da *Malassezia* apresentam um grande papel na gênese da DS. As espécies conduzem as suas atividades metabólicas a nível cutâneo através da conversão de ácidos gordos livres saturados, formados pelas glândulas sebáceas com uma secreção do tipo holócrina, em ácidos gordos livres insaturados⁽¹³⁾. Através do estudo genético por PCR das espécies *Malassezia Restricta* e *Malassezia Globosa*, conduzido por A. Patiño-Uzcátegui et al⁽¹³⁾, foi identificado que

existem 4 genes (Mgl0797, Mgl0798, Mg13326 e MfLip1) responsáveis pela codificação das lípases e fosfolípases a nível fúngico. Estas enzimas são entendidas como fatores de virulência, segundo este autor, para o desenvolvimento de DS. No entanto outros autores defendem que os mecanismos metabólicos desenvolvidos pelas espécies permitem integrar os ácidos gordos livres na parede celular fúngica, levando ao crescimento e à sobrevivência das espécies a nível cutâneo⁽¹³⁾.

O principal impacto que a atividade metabólica das espécies da *Malassezia* têm sobre a saúde humana é a atividade enzimática mediada pelas lípases e fosfolípases, que convertem os ácidos gordos livres insaturados em mediadores pró-inflamatórios como o ácido araquidónico^(4,14-16). Em estudos anteriormente realizados foi identificado que as espécies de *Malassezia*, essencialmente a espécie *Malassezia Furfur*, eram responsáveis pela produção de Fosfolípases A2, que atuavam como enzimas catalisadoras na formação do ácido araquidónico⁽¹⁵⁾. A formação de quantidades significativas de ácido araquidónico permite assim estabelecer uma porta de entrada para uma cascata inflamatória que se segue através da via dos eicosanoídes. A via dos eicosanoídes leva à formação de prostaglandinas inflamatórias na presença de um catalisador como a ciclooxigenase, logo esta enzima é crucial para a instalação da cascata inflamatória na DS^(2,15).

Embora o ponto de partida da inflamação na DS seja desconhecido, é conhecido que para além da ação da *Malassezia* existem outros contribuintes inflamatórios. A estimulação dos queratinócitos diretamente ou indiretamente (através da atividade lipolítica) pelas espécies de *Malassezia* leva à produção de citocinas inflamatórias que mantêm o estado inflamatório local^(2,17). A ativação dos linfócitos T e a mobilização de células de Langerhans na presença das espécies de *Malassezia* parecem igualmente contribuir para o estado inflamatório da doença⁽¹⁷⁾.

A presença das várias espécies de *Malassezia*, com os seus mecanismos metabólicos, conduz a um estado imuno-inflamatório que não está ainda esclarecido⁽²⁾. Apesar da ativação da via alternativa do complemento ser evidente, ainda está por esclarecer o modo exato como a via é ativada na doença⁽³⁾. Vários autores já propuseram que a ativação da via do complemento é feita

com base na atividade lipolítica das lípases fúngicas⁽³⁾. No entanto, não existem informações concretas que permitem associar a presença das enzimas catalisadoras à ativação da via do complemento. Mas já foi identificado que em áreas cutâneas atingidas existe uma infiltração de macrófagos e de células NK, acompanhado da ativação da via do complemento e da produção de citocinas inflamatórias⁽²⁾.

3.2 Fatores Imunológicos

As espécies da *Malassezia* podem ser consideradas comensais da flora cutânea não desenvolvendo em situações normais uma reação imuno-inflamatória cutânea⁽¹⁰⁾. Pelo facto de estar demonstrado que a presença comensal é possível, isto faz pensar que em alguns indivíduos a resposta imune poderá ser diferente na presença das espécies. Atualmente ainda existem divergências de ideias quando é debatido a função imune. Já foi sugerido que a presença das enzimas catalisadoras da cascata inflamatória (as lípases e fosfolípases fúngicas) são as grandes responsáveis pela desregulação do sistema imune, pelo facto de não existirem na circulação anticorpos específicos para os antígenos das espécies, apesar de ser evidente uma hipergamaglobulinémia do tipo IgA e IgG^(2,3). No entanto, noutras situações os níveis de imunoglobulinas eram iguais entre doentes e não doentes⁽⁴⁾.

Estudos prévios já demonstraram que os doentes com DS apresentam uma desregulação dos linfócitos T helper com um aumento do número de células NK na circulação periférica, quando comparados aos indivíduos normais⁽²⁾. O que sugere que a atividade dos linfócitos T seja influenciada de forma negativa pelas espécies da *Malassezia*, associada a uma diminuição da IL-2 e do IFN- γ e a um aumento da IL-10⁽⁴⁾.

A diferença epidemiológica significativa entre a DS na população HIV positiva e a DS na população em geral, demonstra novamente que a disfunção imune contribui como fator etiopatogénico para a instalação da doença⁽³⁾. A prevalência da DS em indivíduos seropositivos para o HIV é de 30% a 83%, enquanto na população em geral é de apenas 3% a 5%⁽³⁾. A instalação do

quadro clínico de DS pode surgir em qualquer fase da infecção por HIV. Contudo a dermatose habitualmente surge numa fase inicial onde já existe alteração na contagem dos linfócitos T CD4+ (450-550 células/mm³), e geralmente apresenta-se de uma forma mais severa, em localizações atípicas, permitindo suspeitar da seropositividade⁽³⁾. As espécies da *Malassezia* contribuem de igual modo para a instalação da DS em doentes HIV positivos, porém foi demonstrado que nos imunodeprimidos as espécies mais frequentemente presentes eram as *Malassezia globosa* (85%), enquanto nos imunocompetentes eram as *Malassezia furfur*(72%) e *Malassezia restricta*(26%).

3.3 Fatores hormonais e secreção sebácea

A DS é classificada como uma dermatose multifatorial, e por isso requer a conjugação de fatores endógenos e exógenos para a instalação da doença. A influência dos fatores endógenos, nomeadamente os androgénios circulantes, aparentam mostrar relação com o desenvolvimento da doença, pelo facto de ser mais frequente no sexo masculino, e ser mais prevalente em lactentes e adultos jovens⁽⁶⁾. A maior prevalência no sexo masculino sobre o feminino deve-se possivelmente à maior produção de androgénios neste sexo. Enquanto as idades de maior prevalência coincidem com a fase da vida em que as glândulas sebáceas estão mais ativas por possível influência de um pico de androgénios⁽⁶⁾. A elevada prevalência nos lactentes é fundamentada pela persistência dos androgénios maternos na circulação após o nascimento, gerando uma atividade anormal na estrutura glandular que é autolimitada com a remoção hormonal⁽¹⁴⁾. Nas fases pubertárias e pós-pubertárias existe uma elevação máxima da produção de androgénios, que consequentemente estimulam as unidades pilossebáceas a sintetizar ácidos gordos livres e triglicéridos necessários para a origem da doença⁽²⁾.

As glândulas sebáceas integram as unidades pilossebáceas com uma secreção do tipo holócrina, incrementando em resposta aos androgénios, apresentando um papel imprescindível devido à síntese de uma complexidade de compostos lipídicos denominados de sebo. A excreção exócrina do

sebo (para o ducto folicular e posteriormente para a superfície cutânea) é a chave para integrar os ácidos gordos livres saturados na atividade metabólica das espécies da *Malassezia*⁽¹⁸⁾.

Os constituintes do sebo apresentam uma composição variável, que depende da localização cutânea⁽¹⁸⁾. Normalmente a composição percentual do sebo é majoritariamente através dos triglicerídeos (57,5%), mas existem outros que compõem a minoria como os ácidos gordos (26%), o esqualeno (12%) e o colesterol (4,5%)⁽¹⁸⁾. Os ácidos gordos presentes são os constituintes que contribuem para a fisiopatologia da DS.

A DS não está obrigatoriamente associada à excreção excessiva de sebo, apesar do nome da doença sugerir equivocadamente que seja necessário. No entanto, é indispensável que exista a presença local de sebo para haver doença, visto que os ácidos gordos livres saturados constituem a matéria-prima para desenvolver os produtos pro-inflamatórios e inflamatórios como o ácido araquidônico e as prostaglandinas^(2,4,6). Já ficou demonstrado que apenas 50% dos doentes evidenciavam um elevado teor local de sebo⁽²⁾, permitindo justificar que não existe a obrigatoriedade de haver seborreia para existir doença.

3.4 Fatores neurogênicos

A DS tem estado associada a entidades clínicas neurológicas, do qual o exemplo mais marcante é a doença de Parkinson^(2-4,6,19). A dermatose surge de modo secundário por imobilidade facial (presente na maioria das doenças) que resulta conseqüentemente numa estase sebácea⁽¹⁹⁾. As entidades associadas a uma maior prevalência da DS são o parkinsonismo induzido por neurolépticos, a doença de Parkinson, a craniossinostose, trauma crânio-encefálico, trauma da medula espinhal, AVC, epilepsia e a paralisia do nervo facial⁽⁴⁾.

Os indivíduos com doença de Parkinson apresentam níveis diminuídos de dopamina na substância nigra, que é responsável pela modulação dos estímulos motores provenientes dos

gânglios basais. O aumento da prevalência da DS na doença de Parkinson está associado à imobilidade facial e à presença de níveis elevados de α -MSH, que conduzem respetivamente à sebestase e ao aumento da atividade das glândulas sebáceas^(2,4,6). A insuficiente atividade dopaminérgica na doença leva provavelmente a modificações endócrinas, que se traduzem pela diminuição dos níveis do fator inibidor da libertação do α -MSH⁽²⁾.

O tratamento de base da doença de Parkinson é a levodopa, que promove a reposição das reservas de dopamina nos circuitos neuronais. Quando há a restituição da atividade dopaminérgica existe uma normalização dos níveis do fator inibidor da libertação do α -MSH, diminuindo a α -MSH circulante^(2,6). Portanto esta observação vem evidenciar a possibilidade de existir uma interação neurogénica e endócrina na origem da DS⁽²⁾.

3.5 Outros fatores

A participação de fatores extrínsecos e intrínsecos são cada vez mais reconhecidos na etiopatogénese da DS, por apresentarem um grande papel a nível clínico. A DS geralmente exhibe um padrão de apresentação sazonal, que se traduz por uma maior incidência nas estações de baixas temperaturas e baixa humidade (outono e inverno), e uma menor incidência nas estações de maior exposição solar (verão)^(20,21). As recidivas lesionais poderão também surgir por influência de um componente intrínseco, como o stress emocional^(20,21). Contudo, na DS a participação destes fatores é geralmente realizada em simultâneo.

A DS já foi associada a défices nutricionais de zinco, pelo facto de indivíduos com défices severos desenvolverem uma erupção cutânea semelhante à DS, na presença de acrodermatite enteropática. Porém ainda não foi confirmada esta ligação, visto que os doentes com DS não melhoraram com a suplementação em zinco⁽²⁾.

4. Apresentação Clínica

As lesões tipicamente presentes na DS são placas descamativas com um tom amarelo-esbranquiçado, com características oleosas, dimensões variáveis, bem delimitadas e dispostas sobre um fundo eritematoso. As lesões descamativas localizadas ao couro cabeludo ou à face estão mais expostas, e por isso poderão conduzir a um desconforto pessoal que leva conseqüentemente a um impacto negativo na vida social do doente⁽¹⁹⁾.

A doença tem maior propensão para surgir em áreas com grande abundância e grande atividade das glândulas sebáceas, logo a prevalência de lesões para cada localização é variável: na face 87,7% (região supraciliar, intersupraciliar, pregas nasolabiais e região malar), no couro cabeludo 70,3%, no tronco 26,8%, nos membros inferiores 2,3%, nos membros superiores 1,3% e em localizações com dobras cutâneas 5,4% (região inguinal, axilar e inframamária)^(2,4).

Na face, as lesões de DS podem apresentar-se de forma simétrica e variar de acordo com a localização e a idade do doente. A nível malar há um atingimento bilateral semelhante a um flushing facial. Nas pregas nasolabiais e na região supraciliar existe uma apresentação bilateral eritemato-descamativa com uma forma por vezes anular. Na glabella há um atingimento da parte superior do maciço centro-facial com a presença nalguns casos de uma coroa seborreica esboçada na frente⁽¹⁹⁾.

No couro cabeludo as lesões apresentam-se principalmente sob a forma de placas amareladas, que poderão atingir com uma extensão variável o tegumento dos lactentes ou dos adultos⁽¹⁹⁾.

Na região do tronco e do pescoço poderão surgir duas lesões de aspeto distinto. Lesões petaloides mais frequentes ou lesões pitiriasiformes mais raras^(2,4,22). A forma petaloide instala-se com pápulas eritematosas, que gradualmente evoluem para placas de localização folicular e parafolicular, apresentando semelhanças com medalhões. A pitiriasiforme apresenta máculas e placas generalizadas com uma descamação periférica mimetizando a pitiríase rósea^(2,22).

Nas regiões das dobras cutâneas (especialmente axilar, inguinal, inframamária e anogenital) as lesões poderão apresentar-se de modo difuso, exsudativo, eritematoso e acompanhado por uma descamação amarelada⁽¹⁹⁾.

Frequentemente os doentes apresentam prurido associado ao estado descamativo das lesões, especialmente quando estas se localizam ao couro cabeludo. No entanto, o prurido referido é ligeiro a moderado e é habitualmente tolerável⁽⁴⁾.

A blefarite é uma inflamação palpebral com atingimento ciliar, que está frequentemente associada ao quadro clínico do doente com DS. Embora seja ligeiramente frequente nas idades adultas, também poderá surgir nas idades pediátricas. As lesões apresentam-se por crostas amareladas localizadas aos cílios palpebrais com prurido e irritação ocular⁽²⁾.

Na generalidade dos casos de DS os quadros clínicos mais frequentemente encontrados são ligeiros com lesões presentes no couro cabeludo e na face. No entanto, os casos severos de eritrodermia seborreica, apesar de serem raros, poderão ser encontrados e deverão fazer pensar em estados de imunodepressão associada⁽¹⁹⁾.

4.1 Dermatite seborreica infantil

A DS na infância é autolimitada e inicia-se normalmente de modo súbito após o nascimento devido à atividade neonatal das glândulas sebáceas. A doença instala-se durante os primeiros 2 meses de vida, e persiste durante os 8 a 12 meses^(23,24). Nesta idade a prevalência da doença no sexo masculino em relação ao sexo feminino é relativamente semelhante (10% vs 9,5%)⁽⁴⁾. A expressão clínica mais marcante desta faixa etária é a descamação do couro cabeludo, vulgarmente denominada por crosta láctea. Esta designação surge devido à presença de lesões descamativas oleosas de aspeto amarelo-esbranquiçado, de espessura considerável, que cobrem parcialmente ou totalmente o couro cabeludo e estão dispostas sobre um fundo eritematoso e inflamatório (Fig.2). A

prevalência deste tipo de lesão nesta idade é de 42%, e afeta especialmente a área da fontanela posterior sendo considerada a lesão mais frequente nesta faixa etária^(4,22).

As lesões de DS nesta faixa etária poderão apresentar-se noutras localizações como na face (região malar, pregas nasolabiais, região supraciliar e intersupraciliar e afetar os cílios palpebrais) e no pescoço, e poderão disseminar para o tronco e para regiões de dobras cutâneas como as axilas, a região inguinal e a anogenital^(22,24). As lesões anogenitais desenvolvidas nesta idade requerem um cuidado adicional, devido à possibilidade de se desenvolverem fissuras e infeções secundárias⁽⁴⁾, que agravam com o contacto persistente da fralda contaminada.

A DS generalizada é uma forma rara, que surge em crianças com estados de imunodeficiência persistente⁽²²⁾. Manifesta-se por quadros clínicos extensos e exuberantes de eritrodermia. Na avaliação do lactente ou da criança com DS generalizada deverá ser questionado a presença concomitante de diarreias crónicas e má progressão ponderal, de modo a poder suspeitar do diagnóstico da Doença de Leiner, que se caracteriza por um estado de imunodeficiência persistente (défice das frações C3, C4 e C5)⁽²²⁾.



Figura 2: DS do Couro Cabeludo num lactente

Fonte: Serviço de Dermatologia do CHUC

4.2 Dermatite seborreica pós-pubertária

A DS em idades pós-pubertárias caracteriza-se por um quadro clínico crônico, com remissões e recidivas, que se associam especialmente à influência de fatores externos como o clima e a fatores internos como o stress emocional^(2,4). Nesta faixa etária existe uma ligeira prevalência do sexo masculino relativamente ao sexo feminino, como na idade pediátrica, e um predomínio desta forma de doença entre os 30 e os 60 anos de idade^(2,4-6).

A DS nesta faixa etária inicia-se com uma ligeira descamação oleosa amarelo-esbranquiçada acompanhada de eritema, que poderá estar localizada ao couro cabeludo ou à face. As pregas nasolabiais(Fig.3) e a região retroauricular são habitualmente os locais inicialmente afetados na face^(4,22). No entanto, a descamação de características oleosas poderá manifestar-se noutras localizações igualmente abundantes em glândulas sebáceas, como na região malar, supraciliar e intersupraciliar^(4,22). As lesões faciais apresentam-se de forma simétrica e atingem habitualmente o maciço centro-facial nos doentes.

Nas lesões localizadas ao tronco (especialmente à região pré-esternal) a apresentação poderá ser de uma forma petaloide com o desenvolvimento de placas descamativas ou de uma forma pitiriasiforme^(2,22).

As lesões que atingem as dobras cutâneas, nomeadamente as regiões inguinais, axilares e inframamárias, geralmente exibem um padrão de inflamatório com um eritema intenso e escassa descamação⁽¹⁹⁾.



Figura 3: DS do adulto com lesões nas pregas nasolabiais e no restante maciço centro-facial

Fonte: Serviço de Dermatologia do CHUC

O prurido é um sintoma mais frequente na idade adulta, que é variável e transversal a qualquer localização da DS. No entanto, em localizações como no couro cabeludo e no canal auditivo externo o prurido é mais acentuado comparativamente a outras localizações^(2,4).

A DS em doentes infetados pelo retrovírus HIV é mais prevalente e manifesta-se de forma mais precoce⁽³⁾. As lesões poderão ter início na face sob a forma de um rash malar (semelhante ao eritema facial presente no lúpus eritematoso sistémico) no couro cabeludo, ou no tronco⁽¹⁹⁾. A seropositividade nos doentes deverá ser suspeitada em casos de DS atípica, severa e refratária às terapêuticas convencionais. As lesões nesta população surgem mais frequentemente em indivíduos que apresentam contagens de linfócitos CD4 inferiores a 500 células/mm³. No entanto os doentes infetados que efetuam esquemas terapêuticos com HAART além de minimizarem o número de infeções oportunistas também poderão apresentar regressões nas lesões cutâneas^(3,16). Com a realização de estudos que correlacionavam a contagem de linfócitos CD4 com as lesões cutâneas, ficou concluído que a expressão do quadro clínico estava dependente da contagem de linfócitos CD4 e da carga viral existente⁽³⁾.

A forma mais severa de DS nesta população manifesta-se de forma exuberante e disseminada e é intitulada de eritrodermia seborreica. Esta forma é rara e surge em indivíduos com uma severa imunodeficiência. Nas situações de síndrome da imunodeficiência adquirida do adulto há uma manifestação de eritrodermia seborreica, que é habitualmente difícil de controlar e refratária às terapêuticas convencionais ^(3,22).

5. Diagnósticos Diferenciais

A DS é habitualmente fácil de diagnosticar apesar das várias formas de apresentação clínica. A realização de uma história clínica detalhada e um exame objetivo minucioso, que avalie as características e a localização das lesões, permite estabelecer o diagnóstico definitivo. Os diagnósticos diferenciais propostos dependem da idade do doente, da localização das lesões, e da etnia do doente. As entidades clínicas mais frequentemente confundidas com a DS são a dermatite atópica e a psoríase⁽¹⁶⁾.

A dermatite atópica é uma entidade clínica que surge mais tardiamente na idade pediátrica, e está frequentemente associada a antecedentes familiares de atopia (asma ou rinite alérgica)⁽¹⁶⁾. O quadro clínico na idade pediátrica manifesta-se por lesões descamativas secas no couro cabeludo e na face, acompanhada de xerose, enquanto na idade adulta poderão haver lesões localizadas às regiões flexurais e ao couro cabeludo⁽¹⁶⁾. Na dermatite atópica, comparativamente à DS, há uma forte associação de prurido, que tem muito valor no diagnóstico.

A psoríase tem vindo a demonstrar uma incidência crescente na idade adulta, por isso torna-se essencial reconhecer as características próprias da doença de modo a evitar erros no diagnóstico. As lesões cutâneas no adulto apresentam-se por placas descamativas espessas e secas de cor esbranquiçada, bem delimitadas, e localizadas mais frequentemente tanto no couro cabeludo como em superfícies extensoras^(2,16). A psoríase na idade pediátrica é menos frequente e manifesta-se como uma variante chamada de psoríase *gutata*⁽¹⁶⁾. Por vezes poderá estar associado ao quadro clínico um picoteado ungueal e uma onicólise distal que é uma manifestação bastante específica da doença⁽²⁾.

5.1 Diagnósticos diferenciais segundo a localização

Existe uma diversidade de diagnósticos diferenciais, que variam de acordo com a localização das lesões encontradas. No entanto, é sempre importante ter em conta as características das lesões apesar de estar presente numa determinada localização. Na tabela 2 está exposto de modo estruturado as entidades clínicas possíveis para cada localização cutânea.

Localização afetada	Diagnósticos diferenciais
Couro Cabeludo	<ul style="list-style-type: none">• Psoríase;• Dermatite atópica;• Impetigo;• Tinha do couro cabeludo;
Face	<ul style="list-style-type: none">• Psoríase;• Rosácea;• Dermatite de contacto;• Impetigo;• Lúpus discoide;• Fotossensibilidade induzida fármacos;
Canal auditivo externo	<ul style="list-style-type: none">• Psoríase;• Dermatite de contacto;
Pálpebras	<ul style="list-style-type: none">• Psoríase;• Dermatite atópica;• Infecção por <i>Demodex folliculorum</i>;
Tórax (anterior e posterior)	<ul style="list-style-type: none">• Pitiríase rósea;• Tinha versicolor;• Lupus cutâneo subagudo;• Psoríase vulgar;
Regiões inguinais e nádegas	<ul style="list-style-type: none">• Intertrigo (fúngico e eritrasma);• Glucagenoma;• Doença de Paget;
Regiões intertriginosas	<ul style="list-style-type: none">• Psoríase inversa;• Candidíase;• Eritrasma;• Dermatite de contacto;• Intertrigo;• Histiocitose de células de Langerhans;
Generalizada	<ul style="list-style-type: none">• Escabiose;• Sífilis secundária;• Pênfigo foliáceo;• Pênfigo eritematoso;• Doença de Leiner;• Erupções cutâneas a fármacos;

Eritrodermia	<ul style="list-style-type: none"> • Psoríase; • Dermatite de Contacto; • Pitiríase rubra pilar; • Erupções cutâneas a fármacos; • Míose Fungoide; • Liquen Plano; • Dermatite actínica crónica; • HIV; • Linfoma de Hodgkin; • Síndrome Paraneoplásico;
---------------------	--

Tabela 2: Diagnósticos Diferenciais da DS de acordo com a localização das lesões

Apesar de existir uma variedade de diagnósticos diferenciais para uma localização cutânea, é importante conjugar a idade do doente, de modo a validar os diagnósticos diferenciais.

5.2 Diagnósticos diferenciais segundo a idade

Na idade pediátrica há um grupo de entidades clínicas que deverão ser tidos em conta de acordo com a apresentação clínica. As crianças com dermatite atópica habitualmente apresentam lesões na face e no couro cabeludo, que poupam geralmente as regiões axilares. As lesões na face, contrariamente à DS, afetam principalmente as regiões periféricas de modo simétrico, poupando na maioria das vezes o maciço centro-facial. O doseamento da imunoglobulina E é geralmente um importante exame complementar de diagnóstico para distinguir a dermatite atópica da DS⁽¹⁹⁾.

Um quadro clínico intensamente pruriginoso com um atingimento extenso do tegumento, acompanhado de lesões na palma das mãos e planta dos pés, faz orientar o diagnóstico para a escabiose⁽¹⁹⁾. A psoríase embora seja menos frequente nesta faixa etária deverá na mesma ser considerada. Em situações raras, poderá ser observado umas lesões extensas, com placas eritematosas acompanhadas de lesões petequiais no couro cabeludo e em áreas intertriginosas, que deverá orientar o diagnóstico para uma histiocitose de células de Langerhans⁽¹⁹⁾.

Resumidamente, na idade pediátrica o diagnóstico diferencial mais provável é a dermatite atópica. No entanto, é sempre importante considerar a possibilidade de ser escabiose ou psoríase, e é importante, embora raro, excluir a possibilidade de ser uma histiocitose de células de Langerhans.

Na idade adulta é importante ter em consideração vários fatores, de modo a validar os possíveis diagnósticos diferenciais, como a idade do indivíduo, o género, a presença de lesões concomitantes, os antecedentes pessoais e familiares, e os hábitos pessoais. Logo os diagnósticos diferenciais, contrariamente à idade pediátrica, variam de um modo mais amplo, podendo ser considerado todos os diagnósticos diferenciais referenciados na tabela 2.

6. Terapêutica

O objetivo primário da farmacoterapia na DS é estabelecer um controlo da doença^(1,6,25). Este conceito passa pela manutenção da remissão, e pela redução do número de recidivas ou surtos^(1,6). O ponto de partida para atingir um controlo adequado é através da utilização de classes farmacológicas adequadas e necessárias, de modo a atingir a remissão das lesões.

Existe uma variedade de classes farmacológicas disponíveis para tratar a DS. No entanto, existem grupos mais frequentemente utilizados para controlar o quadro clínico, como os antifúngicos, os corticosteroides, os imunossuppressores e os queratolíticos⁽²²⁾. Com o recurso às diversas classes farmacológicas disponíveis, os objetivos terapêuticos para todos os doentes são minimizar a colonização das espécies da *Malassezia*, controlar a inflamação, remover as escamas das placas descamativas e reduzir prurido.

A DS na idade pediátrica, como já foi referido, tem um caráter benigno, é autolimitada e responde na esmagadora maioria das vezes a formulações tópicas como champôs, cremes ou pomadas (contendo antifúngicos ou corticosteroides)^(8,26,27). Os Lactentes que apresentam quadros clínicos mais prolongados, extensos e exuberantes deverão requerer uma abordagem mais cuidadosa do tipo combinada. A combinação de um antifúngico e um corticosteroide de potência ligeira, na forma de creme ou pomada, é útil para ser aplicada nas áreas afetadas, e é o mais indicado nesta situação.

A DS na idade adulta, como já foi mencionada, é crónica e recidivante. Atendendo a estas características, o objetivo do clínico é recorrer a terapêuticas que alternam de formulações tópicas a formulações orais (nos casos mais renitentes), dependendo do que é considerado adequado para a situação.

6.1 Antifúngicos

O grupo dos antifúngicos representam há vários anos uma grande percentagem do arsenal terapêutico disponível para tratar a DS. Como já foi mencionado anteriormente, a colonização cutânea pelas espécies da *Malassezia* apresentam um grande papel na fisiopatologia da doença, para além de outros fatores como o estado imune do hospedeiro e a atividade local das glândulas sebáceas.

O cetoconazol é um dos antifúngicos mais amplamente utilizados no tratamento da DS, que pertence à classe dos derivados imidazolínicos. Foi introduzido em 1979 com uma eficácia demonstrada para o género *Malassezia*, o género *Candida* e para o grupo dos *Dermatofitos*⁽¹²⁾. O cetoconazol foi inicialmente introduzido através de uma formulação oral, mas devido ao relato de reações adversas de causa hepática foi decidido dar início à produção de formulações tópicas, visto que as espécies da *Malassezia* localizam-se ao estrato córneo da epiderme^(12,15). O Cetoconazol para além de exibir uma grande percentagem de propriedades antifúngicas, úteis na colonização das espécies, também apresenta propriedades anti-inflamatórias, que permite induzir mais eficazmente a remissão das lesões^(12,28). O cetoconazol é utilizado preferencialmente pela via tópica, através de champôs, cremes e géis. Na forma de champô (cetoconazol a 2%) está recomendado o seu uso 2 vezes por semana para atingir a remissão das lesões, enquanto para efeitos de profilaxia está recomendado a sua utilização 1 vez por semana. O cetoconazol a 2% na forma de creme é utilizado na presença de lesões localizadas à face, ao tronco e aos membros. A aplicação bi-diária do creme demonstra bons resultados clínicos através da remissão das lesões⁽²⁾. Mais recentemente foi introduzido no mercado o cetoconazol a 2% na forma de gel, que é útil em quadros clínicos moderados a severos com apenas uma aplicação diária. A formulação em gel apresenta na sua composição etanol, que permite obter uma maior lipossolubilidade e consequentemente uma maior absorção local do cetoconazol. O etanol exibe ainda propriedades solubilizadoras do sebo produzido

localmente, minimizando os ácidos gordos livres disponíveis para os mecanismos metabólicos das espécies da *Malassezia*^(12,28).

O fluconazol é outro antifúngico utilizado na prática clínica sob a forma sistêmica, em quadros clínicos moderados a severos de DS. Pertence à classe dos antifúngicos derivados triazólicos e constitui uma alternativa viável em situações de DS associada a imunodeficiências. A dose e posologia utilizada na prática clínica são de 300mg de fluconazol em toma única semanal, durante 4 semanas⁽²⁹⁾. Atendendo que o fluconazol apresenta um amplo espectro terapêutico e uma grande comodidade na toma, isto favorece a adesão terapêutica do doente em quadros clínicos extensos e exuberantes⁽²⁹⁾.

A terbinafina é um antifúngico derivado da alilamina, e como o fluconazol, é um antifúngico que poderá ser considerado uma alternativa terapêutica nas situações de DS moderada a severa. A terbinafina tem a vantagem de apresentar propriedades semelhantes às do cetoconazol, nomeadamente propriedades anti-inflamatórias, que são úteis em atuar sobre o componente inflamatório da doença. A dose e posologia estipulada para a terbinafina são de 250 mg por dia sob a forma oral, e durante um período de 4 semanas⁽²⁹⁾.

Embora seja relatado por *Narges Alizadeh et al* que os antifúngicos fluconazol e terbinafina constituem alternativas terapêuticas valiosas, é importante considerar que nenhum dos antifúngicos isoladamente atingiu a remissão completa das lesões, propondo que a associação de uma via tópica seja benéfica.

O sertaconazol é um antifúngico recentemente introduzido no mercado, com utilidade terapêutica em situações de tinea dos pés. É um antifúngico pertencente à classe dos imidazóis, e gradualmente tem-se revelado útil em tratar doentes com DS pelo modo como interfere no crescimento das espécies de *Malassezia*⁽²⁵⁾. Embora seja pouco referido, é considerado uma alternativa terapêutica existente sob a forma de creme a 2%. O sertaconazol em creme a 2% deverá ser aplicado 2 vezes por dia sobre as lesões, com uma duração de 4 semanas⁽²⁵⁾.

6.2 Corticosteroides

Os corticosteroides são um grupo terapêutico crucial nas formas moderadas a severas de DS, e geralmente são utilizados em combinação com o grupo dos antifúngicos imidazolínicos. Os corticosteroides têm a vantagem de levar à rápida remissão do eritema, do prurido e da descamação. Embora apresentem essa vantagem terapêutica, este grupo de fármacos são os que se associam a maiores taxas de reações adversas e de recidivas, quando comparados aos restantes grupos terapêuticos^(4,23,30). As reações adversas associadas à administração tópica prolongada dos corticosteroides são as telangiectasias, a atrofia cutânea, a hipertricose e a dermatite perioral. O recurso à associação terapêutica com antifúngicos é vantajosa para minimizar as reações adversas, e favorecer o controlo do quadro clínico da DS^(2,6).

Os corticosteroides na DS podem ser administrados sob a forma tópica ou sistémica. A forma sistémica está habitualmente reservada para casos excepcionais severos, em que as restantes alternativas terapêuticas não conduzem à melhoria do quadro clínico. A dose e posologia recomendada para este tipo de situações são de 0,5-1mg/kg/dia de Prednisona durante 15 dias⁽³¹⁾. Durante a administração sistémica da Prednisona deverá haver uma redução gradual da dose de dia para dia, com uma substituição da via sistémica por uma forma tópica combinada (corticosteroide e antifúngico imidazolínico tópico) de modo a manter o controlo do quadro clínico⁽³¹⁾.

As formas tópicas são amplamente comercializadas, e poderão ser utilizados sob a forma de champô, creme ou pomada. Em casos exuberantes e prolongados no lactente poderá ser aplicado a hidrocortisona a 1% sob a forma de creme. No entanto é necessário ter em atenção que a sua aplicação deverá ser limitada devido à possibilidade de absorção sistémica⁽²³⁾. As formulações tópicas de clobetasol, hidrocortisona e dipropionato de betametasona têm sido gradualmente substituídos pelos antifúngicos imidazolínicos. A substituição dos corticosteroides tópicos pelos antifúngicos imidazolínicos tem sido efetuada devido às recidivas, às reações adversas, e ao relato de fenómenos de contacto alérgico^(8,32).

Resumidamente, os corticosteroides continuam a fazer parte das linhas terapêuticas utilizadas para controlar a DS, devido à intensa atividade anti-inflamatória presente. No entanto é importante reter que apresentam uma razão risco/benefício desfavorável, comparativamente aos antifúngicos, limitando o seu uso para casos particulares de descontrolo severo da doença.

6.3 Inibidores da Calcineurina

Os inibidores da calcineurina apresentam funções que interferem na ativação dos linfócitos T, interrompendo a cascata inflamatória que conduz à DS⁽²⁶⁾. Os inibidores da calcineurina são frequentemente comparados com os corticosteroides devido às suas propriedades imunomoduladoras, que permitem controlar os estados inflamatórios na DS e noutras doenças. No entanto, apresentam a vantagem de uma maior persistência da remissão, tornando-os igualmente indicados para um uso tópico.

Os dois imunomoduladores mais utilizados para a DS são o pimecrolimus e o tacrolimus. O pimecrolimus a 1% é utilizado sob a forma de creme sendo preferido pelos doentes, enquanto o tacrolimus a 0,1% é utilizado sob a forma de pomada⁽³³⁾. Ambos os fármacos constituem uma alternativa viável ao controlo da doença através da manutenção da remissão. O tacrolimus para além das suas propriedades anti-inflamatórias, tal como o pimecrolimus, também têm demonstrado propriedades antifúngicas para determinadas espécies da *Malassezia* como a *Malassezia furfur*⁽²⁶⁾. Estas propriedades revelaram-se úteis em doses compreendidas de 16 a 32mg/l, devido ao atingimento de uma concentração inibitória, que interfere no desenvolvimento e colonização de determinadas espécies⁽²⁶⁾. Os imunomoduladores apresentam um espetro de reações adversas que poderão variar de ligeiras a severas. As reações adversas ligeiras como a sensação de queimadura, a irritação local e o prurido são os mais frequentemente manifestados, enquanto os mais severos, e felizmente mais raros, são a carcinogénese local com o desenvolvimento de neoplasias cutâneas⁽²⁶⁾.

De modo a minimizar a carcinogênese, é fundamental que a aplicação seja feita durante um período de tempo curto, e que a área de aplicação seja circunscrita ao local das lesões^(2,26).

Apesar dos inibidores da calcineurina constituírem uma boa alternativa terapêutica para a DS, existe a inconveniência de terem um espectro variável, e possivelmente severo, de reações adversas. Condicionando custos indiretos na saúde. A questão do custo dos inibidores da calcineurina é outra desvantagem associada à sua prescrição, que limita a adesão do doente à terapêutica⁽²⁶⁾.

6.4 Metronidazol

O metronidazol é ainda questionável como alternativa terapêutica na DS. No entanto, vários autores continuam a defender o seu uso clínico por apresentar propriedades eficazes. O metronidazol é um antibiótico do grupo dos nitroimidazóis com atividade contra bacilos (gram negativos) e cocos do tipo anaeróbios.

Os estudos efetuados com o metronidazol têm demonstrado conclusões diferentes. Em dois estudos distintos com metronidazol: um demonstrou que a atividade do metronidazol em gel a 0,75% não era superior ao efeito do placebo, enquanto o outro demonstrou que o metronidazol em gel a 0,75% era superior ao efeito do placebo e igual ao efeito do cetoconazol em creme a 2%. Um ensaio conduzido por *Mohamad Goldust et al*, comparando a eficácia do sertaconazole em creme a 2% com o metronidazol em gel a 1% na DS, permitiu concluir que o metronidazol possivelmente apresenta propriedades relevantes no tratamento da DS⁽²⁵⁾. No final do estudo ficou registado a taxa de satisfação dos doentes (considerada favorável) com a aplicação tópica do metronidazol durante os 28 dias de ensaio. Após decorrido 1 mês do ensaio não eram evidentes sinais de recidiva das lesões cutâneas⁽²⁵⁾.

6.5 Outros grupos terapêuticos

Atualmente são comercializados uma variedade de opções terapêuticas secundárias, para além das já mencionadas, que contribuem de forma importante para um controlo da doença. A eficácia destas alternativas, que seguidamente serão referidas e desenvolvidas, variam de grupo para grupo e diferem das linhas terapêuticas primárias por serem maioritariamente de venda livre. Portanto as opções terapêuticas secundárias relevantes para tratar e controlar a DS são: os queratolíticos (piritionato de zinco e o ácido salicílico), o selénio, os sais de lítio, a fototerapia e a isotretinoína em baixas doses. ^(2,6,14,16,22).

Os queratolíticos, como o piritionato de zinco e o ácido salicílico, são vulgarmente utilizados em quadros clínicos de DS ou simplesmente por rotina, visto que a sua presença é transversal às várias marcas de champôs vendidos a nível mundial. O piritionato de zinco apresenta propriedades queratolíticas, fungistáticas e antimicrobianas, que faz com que seja maioritariamente utilizado sob a forma de champô numa concentração de 1% e de 2% ^(2,8). A aplicação realiza-se de forma bissemanal ou trissemanal com um repouso no couro cabeludo de 5 minutos, de modo a atingir um efeito local máximo e desejável ⁽²²⁾. O ácido salicílico, que é um queratolítico exclusivo, atua inibindo a proliferação descontrolada da epiderme e impede a infiltração dérmica ⁽⁸⁾. Cumpre eficazmente a sua função de remover as placas descamativas oleosas que surgem na DS. O ácido salicílico apresenta-se a ser comercializado com concentrações variáveis de 2% a 6% sob a forma de champô ⁽⁴⁾. As reações adversas relatadas pelos queratolíticos são ligeiras, com a irritação cutânea associada ao uso do ácido salicílico ⁽⁸⁾.

O selénio é frequentemente utilizado para controlar a descamação das lesões que surgem no couro cabeludo, devido à função citostática ⁽⁸⁾. O selénio apresenta propriedades queratolíticas e fungicidas com um impacto marcante nas espécies da *Malassezia*, logo interferem na colonização e conseqüentemente na atividade metabólica pró-inflamatória ^(6,16). As formulações atualmente comercializadas são os champôs, os cremes e as espumas. Na formulação em champô o uso

semanal varia de 2 a 3 vezes por semana, de acordo com a concentração utilizada (de 1% a 2,5%)^(6,16). As reações adversas associadas ao uso são o prurido a sensação de queimadura e a descoloração do cabelo, que embora sejam ligeiras e pouco frequentes poderão causar um desconforto social ao doente^(6,8,16).

Os sais de lítio, na forma de gluconato ou succinato de lítio, apresentam propriedades aparentemente úteis em tratar a DS que atinge localizações externas ao couro cabeludo⁽¹⁶⁾. Os mecanismos de ação dos sais de lítio ainda não foram completamente esclarecidos, porém esta alternativa terapêutica apresenta propriedades anti-inflamatórias identificadas em estudos prévios, que beneficiam o controlo da doença⁽⁴⁾. A reação adversa mais frequentemente referida com a aplicação tópica dos sais de lítio foi a irritação cutânea⁽¹⁶⁾.

A fototerapia com UVB surgiu devido à constatação da remissão das lesões em períodos de maior exposição solar⁽²⁾. A modalidade terapêutica é pouco utilizada na prática clínica, e está por vezes indicada em situações de DS extensa e refratária às medidas convencionais⁽¹⁶⁾. A fototerapia com UVB já demonstrou ser eficaz em estudos clínicos prévios, mas também demonstrou desvantagens ao estar associada a reações adversas de queimadura e de prurido generalizado⁽¹⁶⁾. Na prática clínica outra desvantagem relatada é a ausência de controlo sobre a doença, que significa uma rápida recidiva das lesões após a interrupção do tratamento. A consequência alarmante de um uso prolongado e frequente deste tratamento é a instalação de fenómenos carcinogénicos, que deverão ser minimizados a todo o custo^(2,16).

A isotretenoína pertence ao grupo dos fármacos retinoides com propriedades anti-seborreicas, e é utilizado em quadros clínicos de DS refratária. A isotretinoína é administrada em baixas doses pela via sistémica com doses diárias de 2,5 a 5mg ou 0,1 a 0,3 mg/kg/dia, que poderão ser realizadas durante 3 a 5 meses⁽¹⁹⁾.

7. Conclusão

A DS é uma dermatose imuno-inflamatória com placas de características descamativas, que está frequentemente presente na prática clínica. O quadro clínico desta entidade evolui de forma benigna, porém é importante esclarecer aos doentes que não existe cura, e que o objetivo terapêutico passa por um controlo adequado da doença, refletindo-se na promoção da remissão e na redução de recidivas.

Os fatores etiopatogénicos envolvidos no desenvolvimento da doença estão na sua maioria identificados, contudo os fenómenos fisiopatológicos presentes e as diversas interações entre cada um dos contribuintes etiopatogénicos ainda está por esclarecer. Atualmente está reconhecido que a colonização cutânea por diversas espécies do género *Malassezia* e a perturbação imune são grandes contribuintes para a instalação da doença. No entanto, outros fatores etiopatogénicos, não menos importantes, como os androgénios, a secreção sebácea, os neurogénicos e os fatores externos e internos apresentam grande valor na instalação e progressão da DS.

A apresentação clínica da DS é habitualmente típica e localizada em áreas com predomínio de glândulas sebáceas. No entanto, em situações excecionais o quadro clínico poderá ser exuberante e extenso, requerendo medidas adicionais orientadas para a investigação de uma etiologia subjacente, que explique a severidade, a resistência e a alteração do padrão clínico.

O grupo dos antifúngicos imidazólicos são os fármacos de primeira linha para tratar a DS, visto que têm demonstrado excelentes resultados na terapêutica tópica e contribuem para um bom controlo da doença. O uso dos dermatocorticoides apesar de ser cómodo e de resolução rápida apresenta as desvantagens de estarem associadas a mais reações adversas e a mais recidivas, logo é recomendável limitar o seu uso no tempo e optar por associar alternativas terapêuticas como os inibidores da calcineurina, os queratolíticos, o selénio, os sais de lítio ou a fototerapia.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Ricardo Vieira pela orientação incansável e educativa prestada ao longo da realização do tema de revisão.

8. Referências Bibliográficas

1. Stefanaki I, Katsambas A. Therapeutic Update on Seborrheic Dermatitis. *Skin Therapy Letter*. 2010;15(5):1–4.
2. Mokos ZB, Kralj M, Basta-Juzbasic A, Jukic IL. Seborrheic Dermatitis : An Update. *ACTA Dermatovenerologica Croatica*. 2012;20(2):98–104.
3. Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, Luzzati R, Trevisan G. Seborrheic Dermatitis – An Early and Common Skin Manifestation in HIV Patients. *ACTA Dermatovenerologica Croatica*. 2008;16(4):226–30.
4. Sampaio AL, Vargas T, Nunes A, Mameri Â, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Seborrheic dermatitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;86(6):1061–74.
5. Palamaras I, Kyriakis KP, Stavrianeas NG. Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2015 Sep 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521374>
6. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and Treatments: Facts and Controversies. *Clinics in Dermatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 [cited 2015 Jul 6];31:343–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806151>
7. Apasrawirote W, Udompataikul M, Rattanamongkolgul S. Special Article Topical Antifungal Agents for Seborrheic Dermatitis : Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2011;94(6):756–60.
8. Waldroup W, Scheinfeld N. Medicated Shampoos for the treatment of Seborrheic Dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2008;7(7):699–703.
9. Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Sep 22];28:16–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23802806>

10. Prohic A. Distribution of *Malassezia* species in seborrhoeic dermatitis: correlation with patients' cellular immune status. *Mycoses* [Internet]. 2009 Jul [cited 2015 Sep 22];53:344–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486300>
11. Prohic A, Kasumagic-Halilovic E. Identification of *Malassezia* species from immunocompetent and immunocompromised patients with seborrhoeic dermatitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2010;14:1019–23.
12. Borgers M, Degreef H. The Role of Ketoconazole in Seborrhoeic Dermatitis. *Therapeutics for the Clinician*. 2007;80:359–63.
13. Patiño-Uzcátegui A, Amado Y, Cepero de García M, Chaves D, Tabima J, Motta A, et al. Virulence gene expression in *Malassezia* spp from individuals with seborrhoeic dermatitis. *The Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2011 Oct [cited 2015 Sep 22];131(10):2134–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697882>
14. Siegfried E, Glenn E. Use of Olive Oil for the Treatment of Seborrhoeic Dermatitis in Children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2012;166(10):967.
15. Turner GA, Hoptroff M, Harding CR. Stratum corneum dysfunction in dandruff. *International Journal of Cosmetic Science* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Sep 22];34:298–306. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3494381&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Naldi L, Rebora A. Seborrhoeic Dermatitis. *The New England Journal Of Medicine*. 2009;360:387–96.
17. Valia R. Etiopathogenesis of seborrhoeic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* [Internet]. 2006 [cited 2015 Sep 22];72(4):253–5. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2006/72/4/253/26711>
18. Sakuma TH, Maibach HI. Oily skin: An Overview. *Skin Pharmacology and Physiology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Sep 22];25:227–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722766>

19. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffel D, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. McGraw-Hill Medical; 2012.
20. Ozturk P, Arican O, Kurutas EB, Karakas T, Kabakci B. Oxidative Stress in Patients with Scalp Seborrheic Dermatitis. *ACTA Dermatovenerologica Croatica*. 2013;21(2):80–5.
21. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Akoglu G, Oztekin A, Neselioglu S, et al. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. *Archives of dermatological research* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Sep 22];304(9):683–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699428>
22. Schwartz RA, Janusz CA, K JC. Seborrheic Dermatitis : An Overview. *American Family Physician*. 2006;74(1):125–32.
23. Sheffield RC, Crawford P, Wright ST. What´s the best treatment for cradle cap ? *The Journal of Family Practice*. 2007;56(3):232–3.
24. Alexopoulos A, Kakourou T, Orfanou I, Xaidara A, Chrousos G. Retrospective analysis of the relationship between infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 22];31(2):125–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224924>
25. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R. A double blind study of the effectiveness of sertaconazole 2% cream vs . metronidazole 1% gel in the treatment of seborrheic dermatitis. *Annals of Parasitology*. 2013;59:173–7.
26. Cook BA, Warshaw EM. Role of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2009;10(2):103–18.
27. Kwon SH, Jeong MY, Park KC, Youn SW, Huh CH, Na JI. A new therapeutic option for facial seborrheic dermatitis: indole-3-acetic acid photodynamic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Sep 22];28:94–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302041>

28. Swinyer LJ, Decroix J, Langner A, Quiring JN, Blockhuys S. Ketoconazole Gel 2 % in the Treatment of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis. *Therapeutics for the Clinician*. 2007;79(June):475–82.
29. Alizadeh N, Nori HM, Golchi J, Eshkevari SS, Kazemnejad E, Darjani A. Comparison the efficacy of Fluconazole and Terbinafine in patients with moderate to severe Seborrheic Dermatitis. *Dermatology Research and Practice* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2014 Jan [cited 2015 Sep 22];1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696675>
30. Kastarinen H, Okokon EO, Verbeek JH. Topical Anti-inflammatory Agents for Seborrheic Dermatitis of the Face or Scalp. *JAMA Dermatology*. 2015;151:221–2.
31. Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Costa IMC. Seborrheic dermatitis : is there room for systemic corticosteroids? *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012;87:507.
32. Ljubojevic S, Lipozencic J, Basta-Juzbasic A. Contact allergy to corticosteroids and *Malassezia furfur* in seborrhoeic dermatitis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Sep 22];25:647–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854306>
33. Bhatia N. Treating Seborrheic Dermatitis: Review of Mechanisms and Therapeutic Options. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2013;12(7):796–8.