



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Colmonero Madureira Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Transporte de Fármacos no Tratamento da Dermatite Atópica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. João Baliza Santiago Maia e da Professora Doutora Maria Eugénia Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Mariana Colmonero Madureira Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Transporte de Fármacos no Tratamento da Dermatite Atópica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. João Baliza Santiago Maia e da Professora Doutora Maria Eugénia Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado e Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Mariana Colmonero Madureira Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015247224, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Transporte de Fármacos no Tratamento da Dermatite Atópica” apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de setembro de 2020.

Mariana Colmonero Madureira Almeida

(Mariana Colmonero Madureira Almeida)

Agradecimentos

À Dra. Ana Rita Garrett, Dra. Mariana Coutinho Lopes, Dr. João Teixeira e Dra. Raquel Gonçalves por todos os conhecimentos transmitidos, paciência e carinho.

Ao Dr. João Maia pela confiança e profissionalismo.

À Professora Doutora Maria Eugénia Pina pelo apoio e disponibilidade.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra pelos momentos de boa disposição, desafios e espírito de união.

A todos os amigos que me acompanharam nesta jornada e estiveram presentes nos bons e maus momentos.

À minha mãe, pai, irmão e avós pelo apoio incondicional.

A todos vocês, o meu sincero obrigada.

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	7
I. Nota introdutória	8
2. Análise SWOT.....	9
2.1. Pontos Fortes.....	9
2.1.1. Localização e população alvo.....	9
2.1.2. Equipa de trabalho	10
2.1.3. Foco no utente e utentes fidelizados.....	10
2.1.4. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro	11
2.2. Pontos Fracos	11
2.2.1. Conteúdos programáticos de MICF	11
2.2.2. Preparação de manipulados	12
2.2.3. Associação entre nomes comerciais de medicamentos e princípios ativos	12
2.3. Oportunidades.....	13
2.3.1. Filosofia Kaizen	13
2.3.2. Cartão Saúde.....	13
2.3.3. Plano de contingência para o SARS-CoV-2.....	14
2.4. Ameaças	15
2.4.1. Medicamentos esgotados no mercado.....	15
2.4.2 Locais de venda de medicamento não sujeitos a receita médica.....	15
2.4.3. Pandemia SARS-CoV-2	16
3. Considerações Finais.....	16
Bibliografia.....	17
Anexo – Casos Práticos	18

Capítulo II - Monografia "Transporte de Fármacos no Tratamento da Dermatite Atópica"

Abreviaturas	21
Resumo	22
Abstract	23
1. Introdução.....	24
2. Estrutura da pele.....	25
3. Sistema Imunitário Inato.....	26
4. Marcha Atópica	26
5. Dermatite Atópica.....	27
5.1. Dermatite Atópica Intrínseca e Extrínseca	27
5.2. Diagnóstico Clínico.....	28
5.3. Características Histológicas.....	29
6. Disfunção da Barreira Cutânea.....	30

7. Prevenção	31
8. Tratamento da dermatite atópica	31
8.1. Tratamento não farmacológico.....	32
8.1.1. Emolientes.....	32
8.1.2. Práticas na toma do banho.....	33
8.1.3. Fototerapia	33
8.2. Tratamento farmacológico.....	34
8.2.1. Corticosteroides tópicos	34
8.2.2. Inibidores tópicos da calcineurina	34
8.2.3. Tratamentos Antibacterianos.....	35
8.2.4. Anti-histamínicos	36
8.2.5. Nanotecnologia no Transporte de Fármacos.....	36
8.2.5.1. Nanopartículas	37
8.2.5.1.1. Nanoemulsões.....	37
8.2.5.1.2. Nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos Nanoestruturados.....	38
8.2.5.2. Sistemas vesiculares	40
8.2.5.2.1. Lipossomas.....	40
8.2.5.2.2. Etossomas.....	40
8.2.5.2.3. Transferossomas.....	41
9. Vias de penetração da pele por nanopartículas	41
10. Terapias Emergentes.....	42
11. Potenciais riscos no uso de nanopartículas	43
12. Conclusão.....	44
13. Referências Bibliográficas.....	45

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Machado



Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

COVID-19 - *Coronavirus disease*

IPOFG - Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

LIGA - Liga Portuguesa Contra o Cancro

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat*

I. Nota introdutória

Citando a Ordem dos Farmacêuticos, “A Farmácia Comunitária é a face mais visível da profissão”. Pela sua proximidade e acessibilidade ao utente, o farmacêutico é um dos profissionais de saúde que mais entra em contacto com a população em geral, sendo da sua responsabilidade promover o uso racional, eficaz e seguro do medicamento ¹.

Visto que a área farmacêutica está em constante evolução, quer pela introdução de novos produtos ou medicamentos no mercado, quer por atualizações a níveis de eficácia e segurança, é encargo do farmacêutico comunitário manter-se em formação contínua ao longo da sua atividade profissional.

O Estágio Curricular pertence ao plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e pretende que o estudante adquira novas competências, as quais apenas são alcançadas quando o mesmo é exposto a situações reais, experienciando assim, num ambiente profissional, o trabalho diário de um farmacêutico.

O presente relatório contempla uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) seguida da discussão de casos clínicos, relativos ao estágio realizado na Farmácia Machado sob a orientação do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia, Diretor-Técnico e proprietário da farmácia.

2. Análise SWOT



2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização e população alvo

A Farmácia Machado localiza-se na Rua Dr. Bernardo de Albuquerque 8C, em Coimbra. Considero que este é um posicionamento privilegiado, pois encontra-se muito próxima de áreas residenciais, do Centro de Saúde de Celas, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil (IPOFG), bem como de vários consultórios médicos privados. Esta proximidade permitiu-me, durante o estágio, interagir com uma grande heterogeneidade de utentes, testemunhando, consequentemente, as mais diversas histórias clínicas.

Dado que a variabilidade interindividual entre utentes de farmácia comunitária é vasta, os atendimentos não fogem a esta regra, tornando cada situação única, permitindo a observação de casos mais acessíveis, como uma simples dispensa de medicamentos, mas também de situações que exigem um especial cuidado, como é o caso da polimedicação.

Igualmente, considero que o elevado poder de compra de alguns indivíduos contribuiu para a expansão do meu conhecimento acerca dos mais variados produtos de venda livre, assim como de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), podendo, deste modo, oferecer um atendimento individualizado e completo.

2.1.2. Equipa de trabalho

A Farmácia Machado, é chefiada pelo Dr. João Santiago Maia e conta com o apoio dos farmacêuticos Dra. Ana Rita Garrett, Dr. João Teixeira, Dra. Mariana Coutinho Lopes, Dra. Raquel Gonçalves e pelo técnico de farmácia Sr. Eduardo Cruz.

Ao longo do meu estágio, fui-me apercebendo que nesta equipa de trabalho existe uma grande cooperação entre todos e um grande sentido de responsabilidade, sendo por isso uma equipa bastante equilibrada. Para além disso, é um grupo de trabalho forte, coeso e muito experiente, ainda que jovem, que pretende todos os dias prestar o melhor atendimento possível aos seus utentes, mantendo sempre a boa disposição.

Todos os elementos da equipa se mostraram disponíveis para esclarecer qualquer dúvida, o que me deu segurança para realizar as tarefas que me eram pedidas, desde a receção de encomendas ao atendimento ao balcão e aconselhamento farmacêutico. Desde logo, fizeram-me sentir integrada na equipa e depositaram confiança no meu trabalho, facilitando a minha aprendizagem e desenvolvimento pessoal.

2.1.3. Foco no utente e utentes fidelizados

A Farmácia Machado caracteriza-se por apresentar um atendimento bastante diferenciado, onde grande parte das vezes é possível antecipar as necessidades dos utentes. Isto só é possível devido à grande variedade de utentes fidelizados, que depositam uma enorme confiança naqueles profissionais de saúde.

A maioria dos utentes fidelizados são pessoas de idade que, inicialmente, apresentaram algumas reservas em serem atendidos por uma pessoa nova. No entanto, com o avançar das semanas de estágio foi-me possível criar ligações com estes utentes, facilitando assim o seu atendimento.

Quando se deslocam à farmácia, quer apresentem problemas agudos, que requerem uma resolução eficaz e rápida, ou sejam doentes crónicos, que necessitam de especial atenção e acompanhamento individualizado, os utentes sentem-se seguros, confiantes e com vontade de voltar. Sendo assim, sejam utentes fidelizados ou visitas pontuais, a Farmácia Machado prima

sempre pela excelência, sendo um dos seus focos principais a satisfação destes mesmos utentes.

Posto isto, desde o começo do meu estágio que me consciencializaram para a colocação do utente em primeiro lugar. Foi-me inculcada a importância de um sorriso na cara e de uma postura correta, mesmo quando não correspondidas pela pessoa do outro lado do balcão. Esta aprendizagem é algo que considero essencial.

2.1.4. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro

Dada a proximidade entre a Farmácia Machado e o IPOFG, foi criado um protocolo entre a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LIGA) e a Farmácia Machado. Este acordo assegura que doentes oncológicos mais desfavorecidos monetariamente possam ter acesso a medicamentos fundamentais, permitindo a dispensa dos mesmos pela farmácia de forma gratuita, desde que se encontrem dentro dos limites de crédito da LIGA.

Nestes casos, o doente dirige-se à farmácia com a sua receita eletrónica e um documento emitido e assinado pela LIGA, que especifica a medicação a dispensar ao utente, bem como a sua quantidade. Regularmente, neste documento é referido o limite de crédito que no final de cada mês é suportado pela LIGA. Ao profissional de saúde que atenda o utente, cabe seguir as instruções referenciadas, dispensar os medicamentos pedidos e prosseguir para o respetivo aconselhamento terapêutico.

Este protocolo proporcionou-me uma maior familiaridade com doentes oncológicos, pois ao longo destes meses fui acompanhando a evolução da doença de muitos deles, e possui ainda uma evidente vertente solidária, da qual me orgulho de ter feito parte.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Conteúdos programáticos de MICF

Durante o meu estágio, fui confrontada quase diariamente com questões acerca de produtos cosméticos, suplementos alimentares, produtos veterinários, entre outros. Atentando ao extenso plano curricular de MICF, considero que o conhecimento teórico facultado se revela insuficiente no que respeita a estes produtos. Tendo em conta que a Farmácia Machado apresenta uma vasta gama de produtos cosméticos, com as mais variadas funções, características e mesmo marcas, manifestei alguma hesitação quando me colocaram questões acerca dos mesmos, o que condicionou a qualidade do meu aconselhamento.

Apesar de considerar de eminente importância as bases teóricas que me foram facultadas ao longo do meu percurso académico, acredito que estas devem ser mais dirigidas ao aconselhamento, dando especial importância ao desenvolvimento do raciocínio crítico.

Para além disto, também me senti muitas vezes insegura quando me empregavam questões acerca da comparticipação do Estado em certos medicamentos, o que comprometeu muitas vezes o meu atendimento. Assim, acredito que seria bastante relevante a reformulação de certas unidades curriculares, no sentido de uma melhor conjugação dos conteúdos teóricos com a prática profissional.

2.2.2. Preparação de manipulados

Ao longo do plano curricular do MICE, foram-me transmitidos conhecimentos relativos à preparação de medicamentos manipulados. Considero que estes são fulcrais na formação de farmacêuticos, pois a sua elaboração é uma prática de grande importância para as farmácias comunitárias. É graças a esta que é possível adquirir formas farmacêuticas e dosagens que não são obtidas na indústria farmacêutica, o que é de grande pertinência para utentes que necessitem de medicamentos particulares ².

No entanto, ao longo do meu estágio não tive a oportunidade de participar ou mesmo de observar a preparação deste tipo de medicamentos, visto que não surgiu nenhum pedido por parte dos utentes. Por esta razão, considero este um ponto negativo.

2.2.3. Associação entre nomes comerciais de medicamentos e princípios ativos

Considero que a ampla variedade de fármacos disponíveis no mercado e sua associação aos seus nomes comerciais foi desafiante no decurso do meu estágio curricular. A habilidade de correlacionar ambas as designações foi um processo gradual, que se iniciou durante a receção de produtos, na sua arrumação e posteriormente no âmbito do atendimento. Certos utentes, aquando do aconselhamento, mencionam os medicamentos apenas pela sua designação comercial e, como consequência, levantavam-se dúvidas que acabavam por resultar numa dificuldade de resposta e num certo constrangimento. Estes casos eram solucionados através do progresso do diálogo com o utente, para percepção da finalidade terapêutica do medicamento, com o auxílio do sistema operativo SIFARMA2000® e com o constante acompanhamento da equipa técnica.

Ao longo do estágio esta adversidade foi progressivamente amenizada graças à experiência adquirida, no entanto é imprescindível relembrar que o farmacêutico necessita de

atualização constante dos seus conhecimentos científicos, bem como de contacto com novos produtos.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Filosofia Kaizen

Durante o meu estágio, enquanto membro da equipa da Farmácia Machado, foi-me possível presenciar reuniões nas quais me incumbiam tarefas e responsabilidades, por parte do Projeto da Academia Glintt[®], que implementou a metodologia *Kaizen*. Do japonês “melhorar para melhor”, esta alude às práticas que incidem sobre a melhoria contínua, bem como sobre a redução do desperdício da atividade operacional e o aumento da rentabilidade das farmácias³. Assim, pode observar-se nos mais diversos espaços da farmácia, particularmente na otimização e organização dos mesmos, assim como nos mais variados processos, desde a receção de encomendas e sua arrumação ao aconselhamento farmacêutico. A percepção de que há sempre algo passível de alterações e de que a farmácia está em constante evolução revelou-se bastante benéfica na minha aprendizagem.

2.3.2. Cartão Saúde

O Cartão Saúde funciona como um cartão de fidelização promovido pela empresa Farmainveste - Investimentos, Participações e Gestão, S.A. e torna possível a acumulação de pontos aquando da compra de produtos. Estes podem posteriormente ser rebatidos por artigos, descontos financeiros ou serviços, tendo a finalidade de fidelizar os utentes às farmácias aderentes⁴.

Considero o Cartão Saúde uma oportunidade, pois é um sistema opcional bastante atrativo para os mais diversos utentes, possibilitando o completamento da terapêutica com mais produtos sem que seja necessário pagar por isso. Por exemplo, se alguém se dirigir à farmácia para obter um produto para a candidíase vaginal, pode levar adicionalmente um produto para a higiene íntima apenas com o desconto de pontos do cartão, fortalecendo assim a relação profissional entre a utente e o farmacêutico. Durante o estágio, apercebi-me que este serviço é do agrado de um grande número de utentes, o que levava a que a equipa se mantivesse informada acerca dos produtos disponíveis no catálogo, bem como das suas funções.

Apesar de existirem algumas contrapartidas a nível económico para a farmácia aderente, considero que o Cartão Saúde é uma ferramenta indispensável para a fidelização de alguns utentes.

2.3.3. Plano de contingência para o SARS-CoV-2

Em dezembro de dois mil e dezanove foram detetados os primeiros casos de pneumonia oriundos da China, causados por um vírus até à data desconhecido. Inicialmente conhecido como novo coronavírus (2019-nCoV), foi posteriormente designado taxonomicamente como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), sendo mundialmente conhecido como o responsável da COVID-19 (*Coronavirus Disease*).

Os métodos de transmissão do SARS-CoV-2 não estão totalmente identificados. Sabe-se, no entanto, que a transmissão de pessoa para pessoa ocorre por via respiratória, através de secreções eliminadas por alguém infetado.

O primeiro caso confirmado em Portugal ocorreu no dia dois de março de dois mil e vinte e no dia dezoito do mesmo mês, foi decretado pelo governo, o Estado de Emergência Nacional.

Como referido anteriormente, devido à sua fácil acessibilidade e ampla distribuição geográfica, as farmácias constituem a primeira linha de contacto dos serviços de saúde com a população, não apenas no dia-a-dia, mas também numa situação de pandemia. Por esta razão, as farmácias estavam particularmente expostas a perigos relacionados com a COVID-19, assumindo, simultaneamente, uma responsabilidade elevada perante a comunidade em geral e particularmente com os seus utentes.

Considero que a Farmácia Machado teve um papel fundamental durante o início do surto, não apenas por conseguir transmitir segurança e calma aos seus utentes, mas também por promover a literacia acerca da sua nova realidade. A implementação de um plano de contingência envolveu inúmeras mudanças no funcionamento interno da farmácia, entre elas a aplicação do limite de utentes presentes no seu interior, utilizando fitas de contenção, a garantia do distanciamento mínimo de dois metros entre os utentes, a obrigatoriedade do uso de máscara dentro da farmácia, o atendimento pelo postigo caso necessário, a divisão da equipa por turnos e o encerramento do espaço para desinfeção, entre outras.

Apesar da situação em que nos encontramos atualmente ser aterradora, considero que os farmacêuticos comunitários desempenham um papel chave na resposta à pandemia, o que me proporcionou uma oportunidade única de aprendizagem, aumentando o meu espírito crítico e capacidade de resposta a adversidades.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos esgotados no mercado

Durante o estágio, apercebi-me por diversas vezes que nem sempre era exequível responder às necessidades dos utentes, devido aos medicamentos pedidos se encontrarem rateados ou esgotados. Esta situação gerava descontentamento por parte dos utentes, que muitas vezes se mostravam inflexíveis quanto à sua substituição por um medicamento equivalente. Isto levava a um comprometimento da terapêutica, sem qualquer indicação de quando o medicamento estaria disponível novamente no mercado.

Um exemplo de um medicamento que se encontrava esgotado é o Victan® 2mg, cujo princípio ativo é o Loflazepato de Etilo, indicado para o tratamento de ataques de pânico e ansiedade e cuja falta levou ao prejuízo da saúde de vários utentes que sofrem de doenças do foro psiquiátrico.

Considero esta uma ameaça, pois o desagrado dos utentes pode levar a que os mesmos não regressem à farmácia. Para além disso, a incapacidade de obter certos produtos de saúde prejudica a qualidade dos serviços de saúde prestados.

2.4.2. Locais de venda de medicamento não sujeitos a receita médica

A existência de locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) constitui uma ameaça à saúde dos utentes. No entanto, a sua venda tem-se tornado cada vez mais banal, visto que grandes superfícies comerciais, como hipermercados, têm a capacidade de estabelecer preços mais atraentes para os utentes. Para além disto, muitas das pessoas que trabalham nestes locais carecem de formação profissional, tornando-se incapazes de aconselhar os utentes e de promover a correta utilização de MNSRM ou de outros produtos de saúde. A dispensa de um MNSRM deve ser sempre acompanhada por um aconselhamento adequado, atualizado e creditado, evitando a automedicação, que pode ter consequências nefastas para a saúde pública. Verifica-se, no entanto, que isto não acontece na maioria destes estabelecimentos.

O grande poder de compra destes locais prejudica diretamente as pequenas farmácias, que não conseguem competir como esses preços. Contudo, esta constante ameaça fez com que a equipa se esforçasse ao máximo para se diferenciar na qualidade do serviço prestado.

Acredito que a venda livre destes medicamentos não devia ser permitida nestes espaços, mesmo tratando-se de MNSRM.

2.4.3. Pandemia SARS-CoV-2

Após o aparecimento do primeiro caso de infeção por SARS-CoV-2 em Portugal, ocorreu uma corrida aos medicamentos que levou à exaustão da equipa técnica. As falhas por parte dos armazenistas e distribuidores tornavam difícil a gestão da farmácia, e esta era agravada por encomendas perdidas, demora na desinfeção dos baques de medicamentos, reclamações dos utentes, entre outros. Para piorar a situação, começaram a observar-se fenómenos de especulação de preços, tendo os principais fornecedores da farmácia estabelecido preços demasiado elevados para materiais de proteção, o que colocou em causa o nome das farmácias.

Considero este ponto uma ameaça, porque apesar de os farmacêuticos terem feito tudo ao seu alcance para amenizar a situação, muitos utentes idosos e crónicos ficaram desprotegidos, não só por não terem tido um acesso rápido aos medicamentos, mas também por não lhes ter sido garantida a proteção necessária.

3. Considerações Finais

O estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Machado constituiu o culminar de cinco anos de formação teórica e prática proporcionados pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Não só me permitiu consolidar todos os conhecimentos científicos e técnicos, como também me deu a oportunidade de adquirir outros, igualmente imprescindíveis, de modo a completar a minha formação.

Poder experienciar o dia a dia de uma farmácia deu-me a perceção do funcionamento do mercado de trabalho atual e do significado da profissão, consciencializando-me da importância e responsabilidade que acarreta. O farmacêutico comunitário apresenta um papel fundamental na sociedade, pois para além de garantir o uso racional dispensa e dos medicamentos, garante a prevenção de doenças, a educação para a saúde e, essencialmente, a melhoria da qualidade de vida e do bem-estar dos utentes.

O sucesso desta etapa deve-se fundamentalmente à equipa da Farmácia Machado, que me viu crescer tanto a nível profissional como pessoal e foi incansável em proporcionar-me a experiência o mais completa e gratificante possível.

Bibliografia

- 1 ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Farmácia Comunitária. [Acedido a 5 de agosto de 2020]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/>
- 2 INFARMED - Medicamentos Manipulados. [Acedido a 9 de agosto de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
- 3 KAIZEN INSTITUTE - Kaizen Institute Portugal Página Principal. [Acedido a 6 de agosto de 2020]. Disponível na internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
- 4 FARMINVESTE - Investimentos participações e Gestão – Condições Gerais | Farmácias Portuguesas. [Acedido a 6 de agosto de 2020] Disponível na internet: <http://pfpmobile.anf.pt/privacy-policies.html>
- 5 LA ROCHE POSAY - **Lipikar Baume AP+** – [Acedido a 25 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.laroche-posay.pt/produtos-cuidados/lipikar/lipikar-baume-ap-m-p26155.aspx>
- 6 INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento – Pandermil 10 mg.** [Acedido a 25 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 7 INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento -Fosfomicina Monuril 3 mg.** [Acedido a 25 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- 8 FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Farmácias Portuguesas- RoterCysti 500 mg.** [Acedido a 25 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/661732/s/rotercysti/category/933/>

Anexos

Caso I: Dermatite atópica

Uma jovem de 19 anos dirigiu-se à farmácia solicitando um creme que a ajudasse no combate de uma mancha vermelha que apresentava no peito. Enquanto a questionava, a utente queixava-se de xerose e prurido intenso naquela zona. Acrescentou que quando era criança foi diagnosticada com dermatite atópica, mas nunca mais voltou a ter qualquer sinal da doença.

Durante o atendimento interroguei a utente acerca dos seus cuidados com a pele, ao que referiu que não era para ela habitual colocar cremes hidratantes e que tomava banhos longos de água quente diariamente. Estas informações deixaram claro que os seus hábitos de hidratação da pele não eram os mais saudáveis, principalmente para alguém diagnosticado com uma doença inflamatória da pele.

Posto isto, aconselhei o creme emoliente *Lipikar Baume AP+*[®], utilizado em peles com tendência atópica por ajudar nas crises de secura, nutrindo-a e restaurando a barreira da pele ⁵. Adicionalmente, recomendei a pomada *Pandermil*[®], cujo princípio ativo é o corticosteroide hidrocortisona, indicado no tratamento de manifestações inflamatórias, provocadas por dermatoses ⁶. Avisei a utente que antes da aplicação deveria misturar o creme emoliente com a pomada, duas a três vezes por dia e posteriormente aplicar suavemente no local da lesão ⁶.

Caso II: Antibióticos

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, deslocou-se à farmácia queixando-se de uma infeção urinária, solicitando de seguida o antibiótico Fosfomicina Monuril®⁷ saquetas. Após questionar qual a sintomatologia da senhora, a utente referiu apresentar um desconforto em geral, ardor ao urinar e uma frequência de idas à casa de banho anormal. Mais acrescentou que este era para si um problema recorrente e que nunca teve problemas com a toma do medicamento, o qual lhe tinha sido receitado pelo médico no ano anterior.

Expliquei de seguida à utente que não era possível dispensar o medicamento requerido, por se tratar de um MSRM, apenas devendo ser prescrito quando existe um diagnóstico mediante consulta médica, de modo a evitar resistências bacterianas que possivelmente tornariam a situação mais grave. Como alternativa, e porque a utente afirmou que os sintomas eram recentes, aconselhei o RoterCisty®⁸ 500mg como possível tratamento. Expliquei que se tratava de um medicamento à base de plantas, recomendado no tratamento de sintomas de infeções ligeiras do trato urinário inferior e que deveria ser tomado duas vezes ao dia⁸.

Para terminar o aconselhamento, recomendei algumas medidas não farmacológicas, como a ingestão abundante de água, e indiquei que, caso não houvesse melhoria na sintomatologia, deveria recorrer a ajuda médica.



CAPÍTULO II

Monografia

“Transporte de Fármacos no Tratamento da Dermatite Atópica”

Abreviaturas

ATP - Adenosina Trifosfato

cAMP - Monofosfato Cíclico de Adenosina

CB - Camada Basal

CD - Células Dendríticas

CD 25 - Complexo Proteico Encontrado na Superfície de Linfócitos T

CD4 - Complexo Proteico Encontrado na Superfície de Linfócitos T

CD5 - Complexo Proteico Encontrado na Superfície de Linfócitos T

CE - Camada Espinhosa

CG - Camada Granulosa

CL - Células de Langerhans

DA - Dermatite Atópica

EC - Estrato Córneo

FLG - Gene da Filagrina

HLA-DR - Recetor de Superfície Celular do Complexo *Major* de Histocompatibilidade

IgE - Imunoglobulina E

MHC - Complexo *Major* de Histocompatibilidade

NLC - Transportadores Lipídicos Nanoestruturados

NMF - *Natural Moisturizing Factor*

NP - Nanopartículas

NTPDase - Difosfatase Nucleósido -Trifosfato

PC - Propionato de Clobetasol

PGZ - Pioglitazona

RRPs - Recetores de Reconhecimento de Padrões

S. Aureus - *Staphylococcus Aureus*

SLN - Nanopartículas Lipídicas Sólidas

sNLC - Complexo de Prata e Transportador Lipídico Nanoestruturado

TCS - Tacrolimus

TEWL - Perda de Água Transepidérmica

TFs - Transferossomas Carregados com Tacrolimus

Th2 - Linfócito Auxiliar Tipo 2

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral

Resumo

A Dermatite Atópica (DA) é uma perturbação crónica, não contagiosa, exsudativa, caracterizada por eczemas, que afeta cerca de 20% das crianças em todo o mundo. Consiste numa doença complexa e multifatorial, devido a um comprometimento da barreira da pele.

Os fármacos disponíveis atualmente no mercado para o tratamento desta patologia, apresentam uma biodisponibilidade baixa na pele e podem estar relacionados com o aparecimento de diversos efeitos adversos.

A nanotecnologia pela via transdérmica oferece soluções sem precedentes para este tipo de complicações, ao criar novos sistemas de transporte de fármacos baseados em nanopartículas (NP). Estas tornam exequível a obtenção de melhor biodisponibilidade e uma melhor direção do fármaco para o local da inflamação. São observáveis melhorias significativas nos sintomas clínicos e respostas imunes, sendo reportados menos efeitos adversos e melhores perfis de segurança.

Este trabalho pretende discutir o tratamento convencional da DA bem como, as novas abordagens terapêuticas proporcionadas pela nanotecnologia.

Palavras-Chave: dermatite atópica, epiderme, estrato córneo, nanopartículas, nanotecnologia, transporte de fármacos.

Abstract

Atopic Dermatitis (DA) is a chronic, non-contagious, exudative disorder, characterized by eczema, which affects about 20% of children worldwide. This represents a complex and multifactorial disease, due to an impairment of the skin barrier.

The drugs currently available on the market for the treatment of this pathology, have a low bioavailability on the skin and may be related to the appearance of several adverse effects.

Nanotechnology through the transdermal route offers unprecedented solutions for this type of complications, by creating novel drug delivery systems based on nanoparticles (NP). These can make it possible to obtain better bioavailability and a better direction of the drug to the inflammation site. Significant improvements in clinical symptoms and immune responses are observed, with fewer adverse effects and better safety profiles reported.

This review pretends to discuss the conventional treatment of DA, as well as the new therapeutically approaches created by nanotechnology.

Keywords: atopic dermatitis, corneum stratum, drug delivery, epidermis, nanoparticles, nanotechnology.

I. Introdução

A DA é uma patologia crónica e inflamatória, caracterizada por prurido intenso e lesões eczemáticas, cuja prevalência tem vindo a aumentar em países industrializados. É por norma a primeira manifestação clínica de doenças alérgicas e crianças afetadas por eczema em idades jovens, são propensas a desenvolver distúrbios emocionais e comportamentais, hiperatividade e complicações relacionadas com o défice de atenção ¹.

Esta doença possui uma patogénese complexa e incompleta. O fenótipo clínico resulta da interação de quatro fatores principais: predisposição genética, sistema imunitário debilitado, fatores ambientais e disfunção da barreira cutânea ². O comprometimento desta última resulta num aumento da perda de água transepidérmica (TEWL) e na permeação a antigénios, os quais, por sua vez, criam um ambiente potenciador da resposta imune que origina as lesões eczemáticas tão características da patologia. Estas, podem ser exacerbadas consoante a infeção por microrganismos, como por exemplo o *Staphylococcus Aureus* (*S.Aureus*) ³.

O controlo da DA foca-se em medidas preventivas, como por exemplo, evitar alérgenos específicos e na reparação e hidratação da barreira da pele através de cuidados adequados. Para além destas medidas, em situações agudas é necessário tratamento farmacológico, o qual está direcionado para a regeneração da barreira cutânea. A administração tópica e/ou sistémica deve ser assegurada, consoante a condição clínica. A primeira linha no tratamento na DA é o uso de corticosteroides tópicos ¹.

Os agentes farmacológicos têm demonstrado uma grande utilidade no tratamento da DA, no entanto, a penetração dos fármacos no local da ação é inadequada e em muitos casos os utentes descontinuem o uso dos medicamentos devido aos seus efeitos adversos, relacionados com doses elevadas ¹.

Os sistemas inovadores de transporte de fármacos apresentam a capacidade de penetrar o Estrato Córneo (EC), que é naturalmente impermeável a uma grande variedade de substâncias, aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos adversos. Ainda não existe um fármaco capaz de reverter os efeitos patológicos da DA, no entanto as formulações baseadas em nanopartículas (NP), foram exploradas para administração tópica e espera-se que superem as limitações dos fármacos convencionais ⁴.

Em face do exposto, o presente trabalho tem como objetivo abordar o tratamento convencional da DA bem como o futuro promissor dos novos sistemas de transporte de fármacos baseados em NP.

2. Estrutura da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e cobre toda a sua superfície externa. É constituída por três camadas fundamentais, a epiderme, derme e hipoderme que variam significativamente na sua anatomia e função. A pele apresenta inúmeras funcionalidades, sendo esta a primeira linha de defesa do organismo contra o ataque de agentes patogénicos, radiações UV, químicos e lesões mecânicas. Além disso apresenta a capacidade de termorregulação, atua como barreira à perda de água e serve também como órgão excretor¹.

A epiderme é a camada mais externa da pele, tem origem ectodérmica e é avascular. A sua espessura varia entre 50 µm a 1,5 mm e é constituída por células epiteliais estratificadas, denominadas queratinócitos. As quatro camadas diferenciadas são a Camada Basal (CB) que precede a derme, seguindo-se a Camada Espinhosa (CE), a Camada Granular (CG) e a camada superior designada por Estrato Córneo (EC)¹.

A CB, também conhecida por estrato germinativo, é a camada mais profunda da epiderme, separa-se da derme pela lâmina basal e está ligada a esta por hemidesmosomas. As células encontradas nesta camada estão continuamente a produzir queratinócitos.

A CE é composta por células poliédricas com núcleo localizado. Apresenta extensões citoplasmáticas, que se unem às células vizinhas através de desmosomas proporcionando deste modo um aspeto espinhoso; nesta camada ocorrem mitoses, mas em menor quantidade que na CB e é possível encontrar Células Dendríticas (CD).

A CG apresenta 3 a 5 camadas de células poligonais achatadas com núcleo central e um citoplasma composto por grânulos de querato-hialina e lamelares^{1, 5}.

O EC é uma estrutura metabolicamente ativa que possui funções adaptativas e uma grande interação com as camadas subjacentes. É formado por uma sequência de eventos que envolvem a captação de iões cálcio e peptidases pelos queratinócitos, por mecanismos de transporte ativo que convertem a pró-filagrina em filagrina, que é responsável por agregar queratina e outras proteínas nas camadas superiores da epiderme e assim conceber o EC; este processo de conversão é responsável por manter a integridade do EC⁶.

A filagrina é posteriormente dividida em *Natural Moisturizing Factor* (NMF), que é constituído por moléculas pequenas que absorvem a água nos corneócitos hidratando a pele; é também responsável por agregar filamentos de queratina de modo a formar feixes da mesma, mantendo deste modo a estrutura rígida das células do EC⁶.

3. Sistema Imunitário Inato

O sistema imunitário inato compreende todos os mecanismos de defesa congênitos que protegem um indivíduo, induzindo respostas imediatas contra microrganismos potencialmente prejudiciais ⁷.

A imunidade inata é dependente de um aglomerado de pequenos recetores que reconhecem padrões moleculares encontrados apenas em microrganismos, os Recetores de Reconhecimento de Padrões (RRPs). Estes encontram-se expressos, geralmente, em CD, monócitos, macrófagos e células epiteliais ⁷.

As Células de Langerhans (CL) residentes na epiderme, ao se encontrarem com um agente patogénico, absorvem-no por endocitose e migram para o nódulo linfático onde se diferenciam em CD. Deste modo, regulam o Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC), que ativa as células T e dão origem ao início da resposta imune.

Os corneócitos expressam as interleucinas da imunidade inata IL-1, IL-18 e IL-6 e o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), responsáveis pelo controlo da resposta celular. Lesões mecânicas ou exposição a radiações ultravioletas aumentam a expressão destas interleucinas. Peptídeos antimicrobianos, localizados na superfície da pele, formam um escudo protetor químico, que evidencia atividade antimicrobiana contra bactérias, vírus e fungos. Portanto, o conjunto dos mediadores da resposta imune e as características da pele juntos, explicam a capacidade de proteção inata da pele ¹.

4. Marcha Atópica

A marcha atópica é um fenómeno epidemiológico que envolve doenças atópicas como a asma, alergias alimentares, DA e rinite alérgica, descrevendo o processo pelo qual estas se interrelacionam durante a vida de um paciente ⁸. O termo atopia está altamente associado ao anticorpo Imunoglobulina E (IgE), que é o principal mediador da hipersensibilidade. No entanto, no contexto de marcha atópica, a IgE é um mediador fisiopatológico de apenas algumas, mas não de todas as doenças atópicas ⁹.

Face ao exposto, a marcha atópica é considerada como a progressão de condições alérgicas que apresentam as mesmas predisposições genéticas e ambientais, ou que partilhem a mesma resposta imunológica a alérgenos, quando apresentados a linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2), que são os responsáveis pela produção de IgE e pelas reações imunes mediadas por eosinófilos. Deste modo, a presença de uma condição alérgica aumenta o risco de desenvolvimento de outras, resultando na característica aditiva da marcha atópica ¹⁰.

O conceito de marcha atópica foi criado para descrever a progressão desde a DA em recém-nascidos até à asma e rinite alérgica em crianças. Algumas destas crianças podem apresentar DA persistente durante vários anos, outras evidenciam uma melhoria ou mesmo resolução da doença com o progredir da idade ¹¹.

Sendo a DA o primeiro passo para o início da marcha atópica, um tratamento precoce e eficaz pode, teoricamente, interromper o processo e diminuir o risco de desenvolver doenças mais graves como a asma ⁹.

5. Dermatite Atópica

A DA é uma das condições pediátricas mais frequentes. Estima-se que afete 20% das crianças em todo o mundo e 3% dos adultos, sendo usualmente diagnosticada nos primeiros seis meses de vida ¹². É uma doença hereditária, com genes específicos do fenótipo que apresentam um papel fundamental no aparecimento desta afeção, juntamente, com os genes da atopia ¹³. Os defeitos na proteína filagrina e na barreira epitelial, estão também associados a manifestações patológicas, nomeadamente a DA e a sensibilização alérgica ⁹.

Os indivíduos afetados por DA apresentam normalmente fatores de risco genéticos que sugerem um defeito na integridade da barreira epitelial, que por sua vez, controla o movimento transcutâneo da água e previne a entrada de agentes irritantes, microrganismos e alergénios. Quando a barreira está comprometida, há uma estimulação do processo inflamatório que ativa os queratinócitos. Estes, por sua vez, libertam as citocinas mediadoras da resposta imune inata e ativam as células Th2 ¹⁴.

As mutações genéticas por si só, não são suficientes para causar manifestações clínicas de DA. É a interação de uma barreira epidérmica disfuncional em pacientes geneticamente predispostos com agentes ambientais prejudiciais que leva ao desenvolvimento da doença ¹².

5.1. Dermatite Atópica Intrínseca e Extrínseca

A DA pode classificar-se em intrínseca, que representa aproximadamente 20% dos doentes, e extrínseca retratada pelos restantes 80% ¹⁵. Esta divisão efetua-se de acordo com a sensibilização mediada por anticorpos IgE, ou seja, a respetiva presença ou ausência de IgE específicos para alergénios ambientais e alimentares no doente com DA ¹⁶.

Ambos os tipos apresentam um fenótipo clínico semelhante, apesar das suas causas e mecanismos não estarem completamente elucidados.

A DA intrínseca apresenta níveis séricos de IgE normais, ausência de outras doenças atópicas e falta de IgE específicos a alergénios ^{15, 17}. Verifica-se ainda que indivíduos do sexo feminino evidenciam um risco aumentado para o desenvolvimento desta patologia, associado a um início tardio e severidade reduzida, em comparação com a DA extrínseca ¹⁸.

A DA extrínseca, por sua vez, está relacionada com o aumento dos níveis séricos totais de IgE e às comorbidades atópicas ^{14, 16}, e com a história pessoal e familiar de atopia e presença de IgE específicos para alergénios alimentares e ambientais ¹⁵.

Apesar de em ambos os tipos de DA os doentes apresentarem eosinofilia periférica, na extrínseca observa-se um maior recrutamento de eosinófilos e um prolongamento do seu tempo de vida ¹⁵.

5.2. Diagnóstico Clínico

O fenótipo clínico observado em utentes com DA é altamente variável, e está em parte relacionado com a idade, etnicidade e severidade da doença. Apesar de o diagnóstico clínico ser de fácil obtenção, é dificultado em recém-nascidos, jovens e pessoas idosas, pois as características clínicas podem ser mais atípicas nestes grupos etários ¹⁹.

As características primordiais da DA são o prurido intenso, lesões eczemáticas agudas, subagudas ou crónicas e um percurso da doença crónico ou recorrente. As lesões atópicas podem ocorrer em qualquer parte do corpo, no entanto, demonstram um padrão de distribuição relacionado com a idade (Fig. 1) ¹⁹.

Em crianças de idade inferior a dois anos, as lesões cutâneas estão amplamente repartidas e distinguem-se por ferimentos agudos que apresentam eritema severo, edema, escoriações e exsudato seroso, nestas idades as lesões estão caracteristicamente localizadas na face, bochechas, tronco e na zona da fralda (Fig. 1a) ¹⁹.

Durante a infância, a DA torna-se mais localizada e crónica, o eritema torna-se mais pálido e ocorre xerose (Fig. 1b). As lesões cutâneas tornam-se mais definidas e afetam usualmente os cotovelos e as dobras dos joelhos (Fig. 1c), nestas áreas a pele fica mais espessa devido à fricção da pele, causada pelo prurido intenso (Fig. 1d).

Adolescentes e adultos podem apresentar um padrão difuso de DA mas as lesões afetam tipicamente as mãos, pescoço e couro cabeludo (Fig. 1e) ¹⁹.

Existem outras características que são vulgarmente observadas em doentes com DA, porém não são um pré-requisito para estabelecer um diagnóstico clínico. Estas incluem um início precoce da doença (geralmente durante o primeiro ano de vida), histórico pessoal e/ou

familiar de doenças atópicas, reatividade específica às IgE e a presença generalizada de xerose. Doentes predispostos a doenças atópicas podem também manifestar hiperlinearidade, que se traduz num aumento das linhas da pele, especialmente nas palmas das mãos e solas dos pés ^{19, 20}.

A DA inclui também subtipos morfológicos, estes são o tipo folicular, que se determina por pápulas foliculares densamente agregadas (pequenas elevações duras na pele) e é frequente em indivíduos com um tipo de pele mais escuro e asiáticos ²¹ e o tipo prurítico, que é caracterizado pelas lesões eritematosas, pápulas escoriadas e nódulos duros ¹⁹.

A lesão exsudativa aguda é caracterizada por acantose epidérmica (aumento da espessura da epiderme), espongiose, edema e infiltrado linfocitário (Fig. 1f). As lesões crônicas são representadas por uma epiderme hiperplástica, hiperqueratose proeminente e espongiose mínima (Fig 1g) ¹⁹.

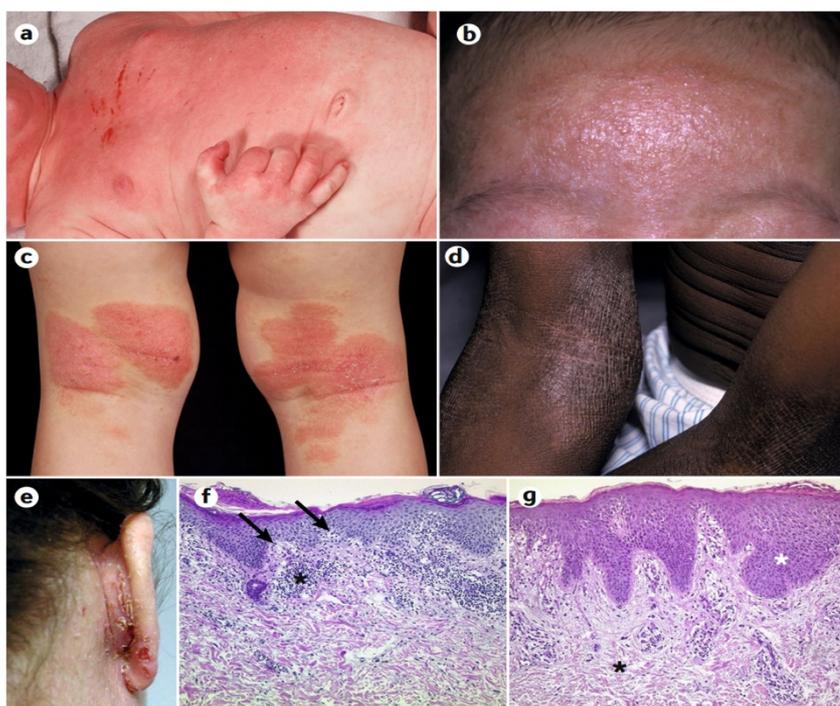


Figura 1: Manifestações clínicas da dermatite atópica. Adaptado de ¹⁹.

5.3. Características Histológicas

As CL aparecem na pele ferida e por vezes em menor extensão na pele não lesada associadas a moléculas IgE ligadas à sua superfície. Durante a lesão aguda subsiste um infiltrado perivascular de linfócitos T, com elevados números de monócitos e macrófagos na derme. Este infiltrado consiste predominantemente em células T de memória ativadas contendo os

complexos proteicos CD3, CD4, CD 25 e HLA-DR, que são recetores celulares pertencentes ao MHC. Os eosinófilos podem ser encontrados em lesões agudas, ao contrário dos basófilos e neutrófilos que raramente estão presentes ³.

Na epiderme há um aumento de CD portadoras de IgEs à sua superfície e os macrófagos dominam o infiltrado dérmico mononuclear. A fração de eosinófilos, embora de difícil observação, suspeita-se que esteja aumentada assim como o número de mastócitos. Os eosinófilos contribuem para a inflamação alérgica da pele, pois colaboram para a secreção de citocinas e mediadores, que induzem a lesão tecidual na DA através da produção de intermediários reativos de oxigénio ^{3, 22}.

6. Disfunção da Barreira Cutânea

O EC representa o culminar de um complexo processo de diferenciação epitelial onde os queratinócitos produzem uma barreira física forte e resiliente contendo lípidos e proteínas que minimizam a TEWL e garantem proteção contra agentes patogénicos. Defeitos na função barreira contribuem para o desencadear de processos inflamatórios na DA, sendo a razão primária para o início precoce e risco aumentado de desenvolver DA persistente e severa ^{1, 23}.

A origem da disfunção da barreira pode ser atribuída a diversos fatores, entre eles a mutação do gene da filagrina (FLG), a diminuição do número de ceramidas, alterações do pH do EC, a superexpressão de proteases e a modulação dos níveis epidérmicos de proteínas pelas citocinas tipo Th2. Evidência científica recente, suporta o papel de fatores associados à Th2, na regulação da expressão da filagrina. Na pele, culturas de queratinócitos, histamina e citocinas (IL-4, IL-17, IL-22, IL-25 e IL-31) demonstraram um decréscimo na produção de filagrina ou repressão da expressão do FLG ²⁴.

Comparando a estrutura e função da pele normal com lesões provocadas pela DA (Fig.2), observa-se que na pele normal não há mutação do FLG. Os queratinócitos proliferam normalmente e não causam inflamação. Contudo, nas lesões atópicas, devido ao FLG mutado a barreira está comprometida resultando na disrupção do EC e num aumento da TEWL e do prurido, bem como da proliferação dos queratinócitos que provocam inflamação ²⁴.

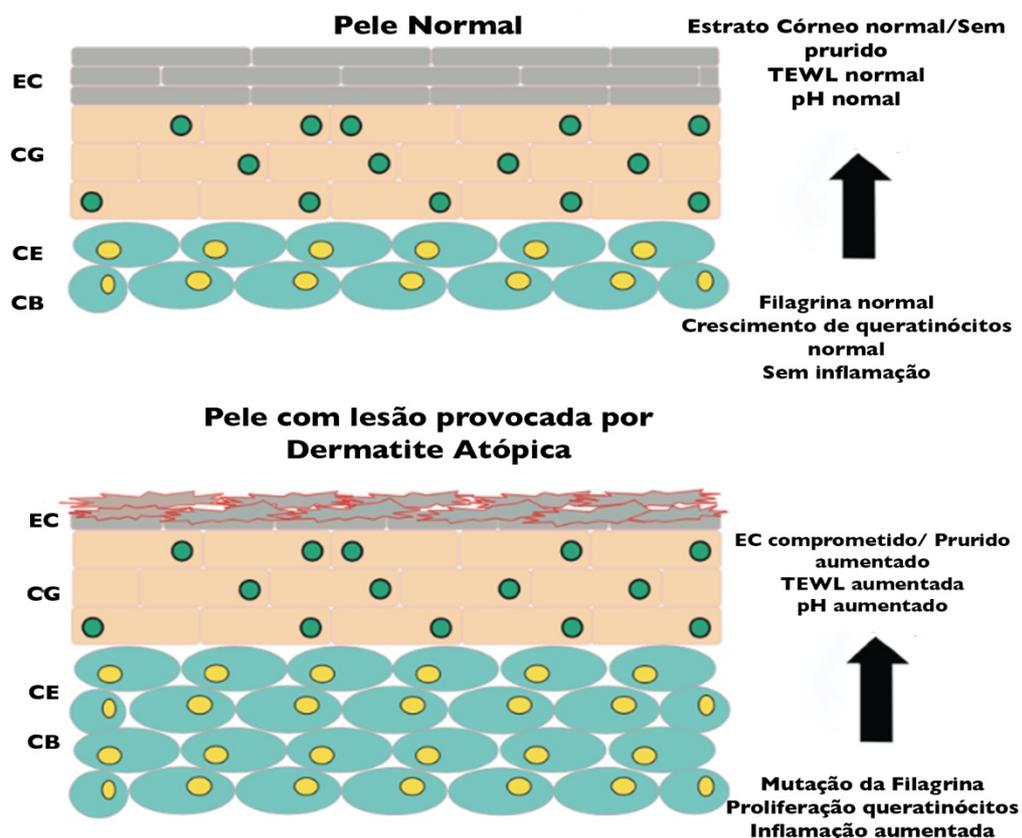


Figura 2: Disfunção da barreira cutânea. Adaptado de ²⁴.

7. Prevenção

Podem ser consideradas três estratégias para a prevenção da DA ¹. A primeira, baseia-se em evitar certos alérgenos derivados da comida. A segunda, fundamenta-se numa redução máxima do contacto com certos alérgenos, como pólen, fumo de tabaco, pelos de animais, entre outros. A terceira resulta numa combinação das duas primeiras, congregando a utilização diária de emolientes ^{4, 25}.

Foi comprovado que o uso de emolientes melhora a função da barreira, pois, são isentos de alérgenos e apresentam baixo custo e fácil utilização ²⁸.

8. Tratamento da dermatite atópica

A terapêutica da DA foca-se essencialmente em quatro objetivos principais: melhoria da qualidade de vida dos pacientes, redução dos sintomas, prevenção de futuras infeções e controlo da doença a longo prazo ²⁶.

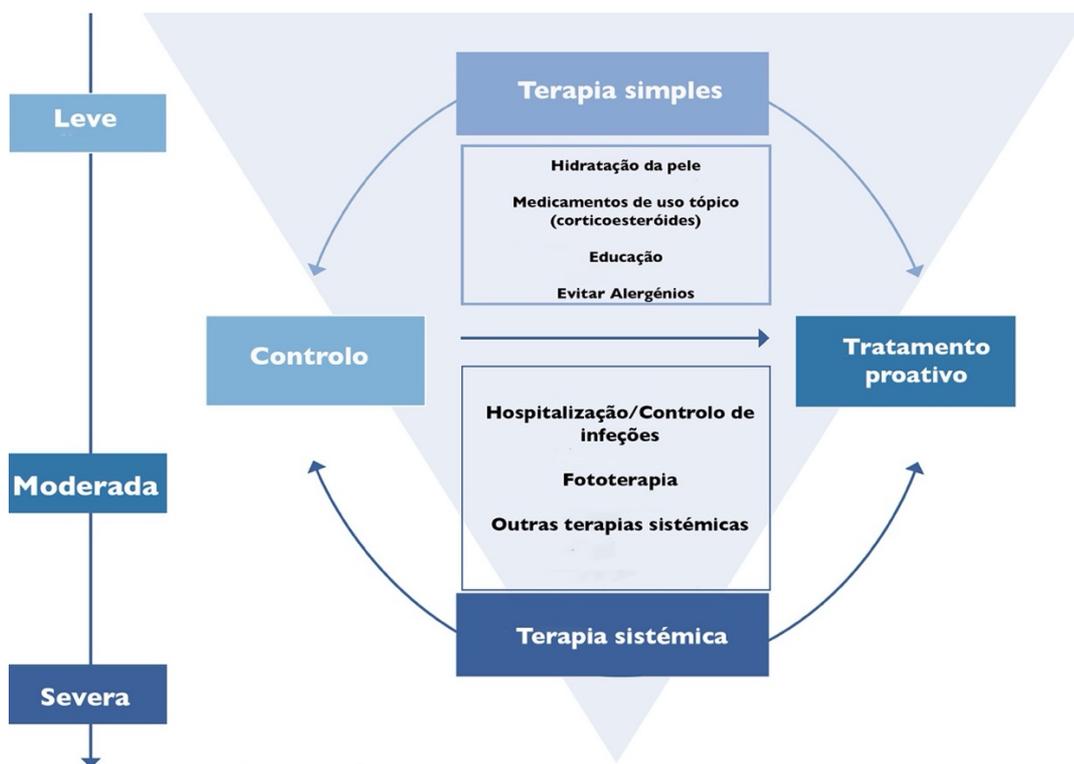


Figura 3: Recomendações baseadas num consenso sobre diferentes tratamentos tópicos e sistémicos em pacientes com dermatite atópica. Adaptado de ²⁷.

O tratamento básico para a DA inclui a hidratação da pele, terapia anti-inflamatória tópica, redução do contacto com certos alérgenos e programas educacionais com uma abordagem multidisciplinar. A terapia sistémica é aplicada na DA severa, caso a terapia tópica não demonstre resultados. As infeções secundárias devem ser diagnosticadas precocemente, tratadas de imediato e a hospitalização pode ser necessária para controlar as crises (Fig. 3) ²⁶.

8.1. Tratamento não farmacológico

8.1.1. Emolientes

Os emolientes são formulações que suavizam a pele através do fornecimento de lípidos exógenos, formando uma camada oclusiva, reduzindo a TEWL, ajudando a reestabelecer e preservar a barreira do EC. Vários ensaios clínicos demonstraram a diminuição de sintomas de DA como o prurido, eritema, liquenificação, redução da inflamação e severidade da doença ^{14, 27}. Os emolientes apresentam um complexo mecanismo de ação, restaurando os componentes lipídicos das camadas externas da pele, reduzindo rachaduras e fissuras ²⁸.

Estes produtos devem ser aplicados várias vezes ao dia e o seu uso demonstrou uma diminuição da necessidade de emprego de cremes com corticosteroides ²⁸, a sua escolha depende do caso particular de cada paciente, para peles mais secas, recomenda-se pomadas com alto teor em gordura, por outro lado, para tipos mais suaves de eczema, podemos considerar loções ou cremes com maior teor de água ¹³.

É também de grande importância recomendar um emoliente sem perfume na sua formulação ou outro potencial alergénio, pois podem desencadear uma sensibilização alérgica ¹⁴.

8.1.2. Práticas na toma do banho

Os banhos apresentam efeitos diferentes na pele, dependendo da maneira como são executados. A água do banho pode hidratar a pele e remover escamas, crostas, agentes irritantes e alergénios, o que se torna bastante útil em pacientes com DA. Contudo, se a água for evaporada rapidamente da pele ocorrerá TEWL. Assim, a aplicação de cremes hidratantes após o banho é recomendada ²⁹.

Não existe frequência ou duração de banho ideal para pessoas que sofrem de DA, no entanto, recomenda-se a toma diária para remover a crosta serosa, com a duração de cinco a dez minutos e a água deve encontrar-se morna ³⁰.

Se houver áreas com a pele significativamente inflamada, aconselha-se a toma de um banho de imersão em água durante vinte minutos, seguida da aplicação imediata de terapias anti-inflamatórias farmacológicas nas zonas afetadas ³⁰.

8.1.3. Fototerapia

Se o controlo da DA não for alcançado através dos tratamentos tópicos a fototerapia de curta duração (entre 4 a 8 semanas) deve ser considerada ¹⁹.

A fototerapia é proveitosa, comparativamente a tratamentos sistémicos, pois não apresenta efeitos colaterais internos ³¹. Adicionalmente, estudos descreveram que esta opção de controlo da doença reduz a colonização e a produção de toxinas de *S. aureus* em doentes com DA, sabe-se ainda que a exposição a raios ultravioleta induz a produção de Monofosfato Cíclico de Adenosina (cAMP), que está associado à supressão de linfócitos T e monócitos ³².

³³.

Apesar das suas vantagens, a fototerapia acarreta consigo diversos riscos, incluindo eritema local, despigmentação, aumento do risco de malignidade cutânea e formação de cataratas ¹⁹.

8.2. Tratamento farmacológico

8.2.1. Corticosteroides tópicos

A efetividade das terapias tópicas depende princípios fundamentais, tais como, dosagem suficiente e uma correta aplicação ³⁴.

Os corticosteroides são utilizados para combater a componente inflamatória da DA e são o tratamento mais eficaz em crises agudas. Em casos crónicos são empregues durante o controlo a inflamação ³⁵. A terapia anti-inflamatória tópica é administrada diretamente nas lesões e tem de ser parada assim que os ferimentos já não se encontrem visíveis. Para que seja eficaz é necessário ter o cuidado de apenas colocar os fármacos tópicos sobre a pele hidratada ³⁴.

O mecanismo de ação baseia-se na ligação dos fármacos a recetores específicos encontrados no citoplasma, inibindo a transcrição de vários genes de citocinas pró-inflamatórias, incluindo as interleucinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e o TNF- α e estimulam também a expressão genética de linfócitos ^{1, 36}.

A idade do paciente, severidade da doença e a extensão da área afetada são fatores que estão envolvidos na escolha do corticosteroide tópico; a eficácia está por sua vez, relacionada com a potência farmacológica e capacidade de se deslocar para células alvo da derme e epiderme ¹. Os corticosteroides estão disponíveis numa ampla variedade de potências, de acordo com Lyons *et al.* ³⁵. As mais potentes, do grupo 1, de que é exemplo pomada de clobetasol 0,05% e menos potentes, do grupo 7 como a pomada de hidrocortisona 1%. Uma potência superior implica, no entanto, maior risco de efeitos colaterais sistémicos e locais, principalmente quando usados extensamente no corpo e por longos períodos de tempo ³⁷. Os efeitos secundários locais incluem atrofia, acne e infeções secundárias, enquanto os sistémicos compreendem a supressão adrenal, condição em que as glândulas suprarrenais não produzem quantidades suficientes de hormonas esteroides ³⁵.

8.2.2. Inibidores tópicos da calcineurina

A calcineurina é uma proteína presente no citoplasma das células, nomeadamente de CD e linfócitos e após a sua ativação, atua como fator de transcrição de interleucinas

inflamatórias, tais como as IL-2, IL-3 e IL-4 e também do TNF- α . Deste modo, a sua inibição tem como consequência a diminuição da ação linfocitária, tornando necessário o controlo do uso de inibidores tópicos de calcineurina, de forma a garantir a melhoria do quadro alérgico, sem modificar a função imune do organismo ³⁸.

Após apreensões quanto aos efeitos adversos dos corticosteroides tópicos principalmente, em crianças, emergiram fármacos inibidores da calcineurina, tais como o tacrolimus (TCS) e o pimecrolimus, tornando-se uma nova opção terapêutica para os doentes. O mecanismo de ação baseia-se na inibição da calcineurina, resultando numa suspensão da transcrição do sinal intracelular, levando à ativação de genes que codificam inúmeras citocinas implicadas na patogénese da DA ³⁹. Ambos foram aprovados como tratamento de segunda linha para a DA moderada a severa, tendo sido comprovado que reduzem a inflamação e o prurido associados à doença. Verificou-se, também, que o TCS é mais eficaz ⁴⁰.

Estes inibidores apresentam efeitos adversos diferentes dos corticosteroides tópicos. Apesar de não causarem atrofia nem supressão adrenal e de serem altamente benéficos no tratamento da DA, existem igualmente preocupações relativas ao uso prolongado destes fármacos ⁴⁰. Os efeitos adversos ocorrem usualmente após a aplicação do medicamento tópico, o qual pode provocar prurido na pele e também uma sensação de queimadura ⁴¹.

Não obstante, os inibidores tópicos de calcineurina podem ser mais benéficos que os corticosteroides tópicos no tratamento de dermatite facial ou em doentes pediátricos, particularmente em pacientes que não respondem bem a estes fármacos ou em pacientes com fobia a esteroides. Adicionalmente, podem também ser usados como terapia de manutenção, após o controlo da exacerbação aguda conseguido pelos corticosteroides tópicos ¹.

8.2.3. Tratamentos Antibacterianos

A colonização por *Staphylococcus Aureus* (*S. aureus*) é bastante comum em pacientes com DA e pode exigir terapia antibiótica tópica, oral ou intravenosa, dependendo da extensão e severidade da infeção ⁴⁰. As manifestações clínicas variam desde uma lesão eczemática aguda até complicações severas como celulite ou septicémia ⁴².

O tratamento da infeção deve apresentar elevada sensibilidade antimicrobiana, de modo a garantir a eliminação de microrganismos potencialmente resistentes a antibióticos ^{40,42}. O mesmo inclui duas estratégias: o tratamento da pele infetada e a prevenção da colonização e/ou infeção em pacientes de risco. Os antibióticos são exclusivamente usados para

tratamento de intervenções bacterianas. Assim, para a prevenção de colonizações ou redução da contagem bacteriana aconselha-se o uso de antissépticos ⁴².

8.2.4. Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos, estão recomendados para alívio do prurido, no entanto, não apresentam qualquer tipo de efeito no eczema ²⁰.

Estes fármacos dividem-se em seis grupos distintos, dependendo do tempo de ação e das suas propriedades sedativas. Cada grupo é classificado sendo de primeira ou segunda geração. Quando ocorre taquifilaxia, um anti-histamínico de outro grupo pode ser utilizado ⁴³.

Anti-histamínicos sedativos de primeira geração, são mais vantajosos, em pacientes com DA, do que os não sedativos. No entanto, aconselha-se a reserva do seu uso em crianças, na hora de dormir, de forma a minimizar sonolência e falta de concentração durante o dia ⁴³.

8.2.5. Nanotecnologia no Transporte de Fármacos

A terapia tópica convencional apesar de ser a primeira linha no tratamento da DA, oferece uma baixa taxa de absorção do fármaco na pele podendo comprometer o tratamento. Similarmente, quando empregue um tratamento sistémico, são necessárias doses muito elevadas do fármaco o que resulta em efeitos adversos graves. Para contornar esta problemática, surgiu uma abordagem alternativa ao transporte convencional de fármacos.

Nos últimos anos, a nanotecnologia revelou um papel fundamental na inovação do sistema de transporte de fármacos e no tratamento da DA ⁴⁴.

A nanotecnologia promete transformar tanto o diagnóstico como o tratamento de condições dermatológicas, graças às suas interações a nível subatómico com o tecido da pele. A pele, é um ótimo veículo onde diferentes nanomateriais podem ser investigados não só relativamente ao transporte de fármacos mas também de forma a aumentar a eficácia do princípio ativo ⁴⁵.

Sendo a pele uma barreira ao ambiente externo é impermeável a fármacos, devido à coesão das células epidérmicas e aos lípidos do EC, torna-se então necessário existir um requisito no sistema de transporte de fármacos, de modo a garantir a eficácia do fármaco.

As NP são pequenas estruturas que se comportam e reagem como uma unidade total, as suas dimensões ideais, para a penetração no EC, encontram-se entre 1 e 100 nm e podem ser divididas em substâncias orgânicas e inorgânicas de acordo com a sua forma, tamanho e

propriedades físicas e químicas ⁴⁶. Apresentam características únicas que lhes conferem a capacidade de encapsular e transportar inúmeros compostos, entre eles fármacos.

As NP são um bom sistema de transporte de fármacos devido à sua capacidade de controlar o tamanho das partículas e libertar o princípio ativo em alvos específicos. A capacidade de libertação do fármaco do nanomaterial é devida às suas características, entre elas, a temperatura, pH, difusão do fármaco através da matriz da NP e solubilidade do fármaco.
⁴⁷.

Adicionalmente, as NP permitem controlar a libertação do princípio ativo e a sua degradação, aumentam a biodisponibilidade em alvos específicos por períodos de tempo prolongados e a capacidade terapêutica do fármaco sem efeitos colaterais e prolongam o tempo de semi vida do princípio ativo ao reduzir a sua imunogenicidade e melhorar a solubilidade de fármacos insolúveis em água, entre outros ⁴⁷.

8.2.5.1. Nanopartículas

8.2.5.1.1. Nanoemulsões

As nanoemulsões consistem na dispersão de pequenas gotículas de um líquido num outro igualmente imiscível. São consideradas um veículo bastante atrativo para o tratamento tópico de diferentes doenças da pele devido à sua rápida e fácil penetração através dos lípidos da pele e à sensação agradável e não gordurosa, que facultam quando são aplicados ⁴⁴.

Uma característica que facilita a penetração de fármacos na pele é a sua carga positiva, pois promove interações com a carga negativa da pele possibilitando a permeação transcutânea dos fármacos incorporados na nanoemulsão ⁴⁸.

Um estudo conduzido por Alam *et al.* ⁴⁹, desenvolveu uma nanoemulsão (O/A) onde incorporou o corticosteroide Propionato de Clobetasol (PC), e avaliou a sua eficácia em diferentes tipos de estudos *in vivo*. A nanoemulsão carregada com PC aumentou significativamente as propriedades anti-inflamatórias do fármaco e a atividade da enzima Difosfatase Nucleósido-Trifosfato (NTPDase) em linfócitos. Esta proteína de membrana causa hidrólise da Adenosina Trifosfato (ATP) extracelular, que por sua vez é responsável pela proliferação e diferenciação de células bem como de processos inflamatórios.

A investigação comprovou a eficácia das nanoemulsões, provando que são seguras no tratamento da DA e apresentam atividade anti-inflamatória sem provocar irritação na pele ⁴⁹.

A Pioglitazona (PGZ) é um agonista dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma, que são fatores de transcrição responsáveis pela regulação da homeostase da

glicose, metabolismo dos lípidos e inflamação. Espinoza *et al.*⁵⁰ desenvolveram uma nanoemulsão onde foi incorporada a PGZ, de modo a investigar as suas propriedades anti-inflamatórias na pele. Os resultados comprovaram um decréscimo na expressão das citocinas inflamatórias IL-6 e no TNF- α , concluindo que a nanoemulsão pode ser utilizada como alternativa ao tratamento de doenças inflamatórias como a DA⁵⁰.

Nanoemulsões formuladas com lípidos naturais do EC como ceramidas, colesterol e ácido palmítico foram estudadas em conjunto com uma nanoemulsão carregada positivamente e um produto à base de ceramidas disponível no mercado. Os resultados *in vivo* comprovaram os benefícios do uso das nanoemulsões na manutenção da hidratação da pele, na elasticidade e na redução do eritema, tornando-se uma alternativa eficaz no tratamento da DA⁵¹.

8.2.5.1.2. Nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos Nanoestruturados

As nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) são emulsões O/A onde o óleo é substituído por partículas sólidas da matriz lipídica e permitem a incorporação de fármacos ou cosméticos na sua composição (Fig. 5)^{1, 50}.

O tamanho coloidal das SNLs fornece uma libertação controlada dos fármacos e a sua preparação é executada a partir de lípidos fisiológicos e biodegradáveis que exibem baixos níveis de toxicidade e citotoxicidade, o que se traduz numa excelente tolerabilidade. Graças ao seu tamanho reduzido, mantêm um contacto próximo e prolongado com o EC, que resulta num aumento da quantidade de fármaco que consegue penetrar a pele. A propriedade oclusiva das nanopartículas, manifesta-se num aumento da hidratação da pele. Assim, apresentam o potencial para melhorar a relação risco/benefício na terapia tópica da DA^{1, 51}.

Os benefícios das SLNs incluem a facilidade da preparação, baixo custo, produção em grande escala, boa estabilidade física e perfil de libertação, versatilidade química e possibilidade de preparação na ausência de solventes orgânicos⁵⁴.

Foram examinadas formulações do corticosteroide Prednicartrato preparado com SLN⁵⁵. Estas, demonstraram ser bem toleradas e exibiram uma boa absorção epidérmica *in vivo*. A penetração do fármaco na pele aumentou em 30% relativamente à formulação já existente no mercado, possivelmente devido ao tamanho reduzido do fármaco e à interação próxima da SLN com o EC^{1, 54}. Similarmente, testou-se o Propionato de Clobetasol, preparado nas mesmas condições onde se verificou uma redução no grau de inflamação, diminuição do

prurido e melhoria na resposta terapêutica em paralelo com o creme já disponível do mesmo

Por consequência da baixa carga das SNLs, foi desenvolvida uma segunda geração da tecnologia de nanopartículas lipídicas, em que as NP são preparadas usando misturas de lípidos sólidos e líquidos (óleos), denominados transportadores lipídicos nanoestruturados (*nanostructured lipid carriers*, NLCs) (Fig 5.)⁵⁴.

As NLCs diferenciam-se das SLNs por apresentarem maior capacidade de encapsulação de alguns fármacos, menos água na dispersão e por impedirem a expulsão do fármaco durante o armazenamento. Relativamente à biotoxicidade, não foram reportadas diferenças significativas entre as SLNs e os NLCs⁵⁴.

Para o tratamento da DA moderada a severa uma nova formulação foi estudada por Keck *et al.*⁵⁶. Foram incorporados num creme e loção (O/A) uma combinação de microprata e NLC que formou um complexo prata-NLC (sNLC). Este levou a uma remoção da maioria dos sintomas da doença assim como à diminuição dos seus efeitos adversos associados, tornando-se uma abordagem promissora e inovadora no tratamento da DA⁵⁶.

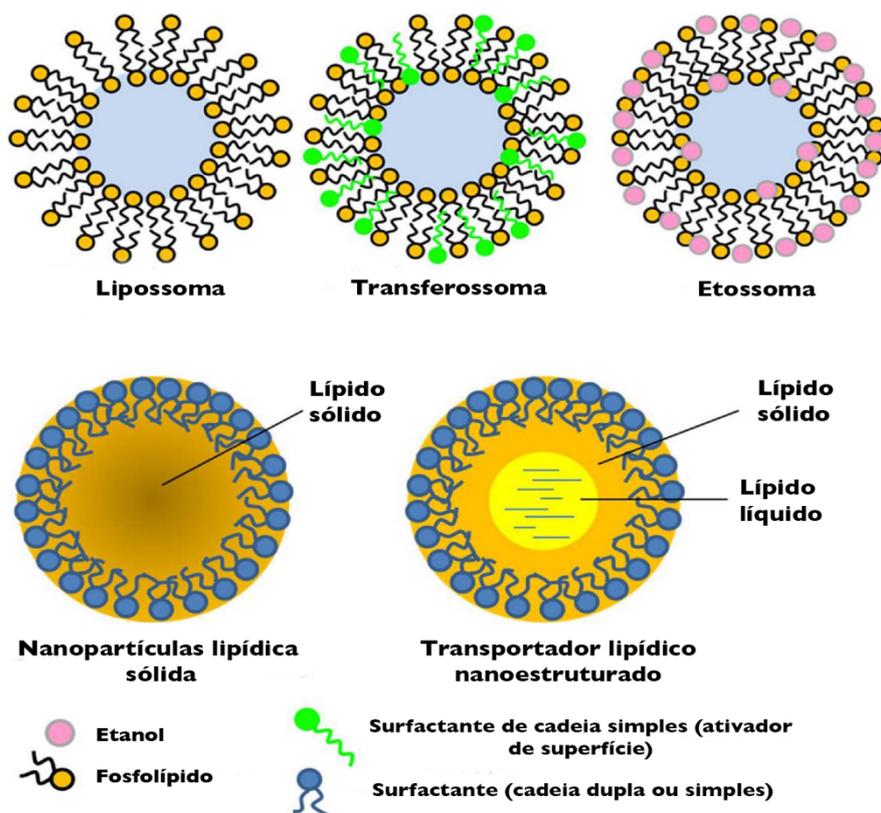


Figura 4: Ilustração esquemática de um painel de nanotransportadores lipídicos como sistemas de transporte transdérmicos. Adaptado de⁵².

8.2.5.2. Sistemas vesiculares

8.2.5.2.1. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas em nanoescala, utilizados como transportadores de fármacos químicos e biológicos (Fig. 5). Foram concebidos de modo a mimetizar a bicamada fosfolipídica das membranas biológica; a membrana do lipossoma apresenta uma grande similaridade estrutural com os lípidos da pele, oferecendo vantagens como uma forte afinidade para os tecidos, biodegradabilidade e toxicidade baixa ⁵⁷.

Os lipossomas conseguem encapsular qualquer tipo de fármaco na bicamada lipídica e as suas propriedades físicas podem ser controladas ao ajustar a sua composição de lípidos ⁵⁸.

Os fosfolípidos apresentam a habilidade de intensificar a penetração do fármaco, ao fundir-se com os lípidos do EC e desta forma modular a penetração do fármaco. Os lipossomas possuem também outros constituintes tais como os esteróis, que proporcionam uma melhor fluidez da bicamada fosfolipídica, aumentando a sua estabilidade na presença de fluídos biológicos ¹.

A vitamina B12 a nível tópico revelou ser eficaz no tratamento da DA no entanto, a sua sensibilidade à luz e baixa permeabilidade na pele reduzem significativamente o seu efeito terapêutico. Os investigadores Jung *et al.* ⁵⁷, prepararam um hidrogel contendo cobamamida, um derivado da vitamina B12, incorporado em lipossomas e estudaram os seus efeitos num modelo de murganho Nc/Nga com DA. Concluiu-se que a preparação é eficaz contra a DA e sugere que pode ser benéfica não só no tratamento desta, mas também de outras doenças inflamatórias da pele.

8.2.5.2.2. Etossomas

Os etossomas, são vesículas lipídicas suaves e maleáveis, constituídas maioritariamente por fosfolípidos, etanol numa concentração relativamente alta (20-45%) e água. Os etossomas oferecem um transporte intracelular eficaz de moléculas hidrofílicas, lipofílicas e anfipáticas ⁵⁹.

As propriedades físico-químicas dos etossomas, permitem que este transportador vesicular transporte substâncias ativas mais eficazmente através da pele em termos de quantidade e profundidade comparativamente aos lipossomas convencionais. Os etossomas apresentam uma bicamada como os lipossomas, no entanto diferem destes em termos de composição (devido ao grande teor em álcool) ⁵⁹.

Os etossomas carregados com TCS foram estudados em murganhos com DA. As vesículas preparadas mostraram uma grande eficácia na encapsulação e menores tamanhos

quando comparados com os lipossomas. A formulação desenvolvida, contendo etossomas, manifestou uma melhoria acentuada na supressão da resposta alérgica em comparação com uma pomada de uso comercial, a Protopic®⁶⁰.

8.2.5.2.3. Transferossomas

Os transferossomas constituem a primeira geração de vesículas elásticas. São moléculas auto adaptáveis, ultra deformáveis, flexíveis e com uma bicamada composta por fosfolípidos e ativadores de superfície como por exemplo, os surfactantes¹.

A preparação de transferossomas é feita a partir de fosfolípidos biocompatíveis, biodegradáveis e não tóxicos¹.

Estas vesículas oferecem uma libertação de fármacos sustentada e funcionam como transportadores tanto de fármacos hidrofóbicos como de hidrofílicos, bem como de moléculas com alto ou baixo peso molecular⁶¹.

Lei *et al.* prepararam Transferossomas Carregados com Tacrolimus (TFs). O estudo comprovou que o gel de TFs aumentou a retenção do fármaco na pele comparativamente à pomada comercial Protopic®, frisando a sua eficácia no transporte de fármacos no tratamento da DA⁶².

9. Vias de penetração da pele por nanopartículas

O dogma que vigorou durante anos defendia que a pele forma uma barreira impenetrável a NP. No entanto, há ensaios suficientes nessa área que sugerem que as NP podem, de facto, atravessar este órgão, dependendo do seu tamanho, carga e material. A morfologia, adesividade biológica e dissociação *in vivo* podem também desempenhar um papel importante na penetração da pele. Esta, é conseguida através de três vias distintas: permeação cutânea, intracelularmente através de corneócitos ou intercelularmente (Fig. 5)⁶³.

A permeação cutânea dá-se através dos anexos cutâneos, que originam trajetos alternativos através da epiderme (Fig. 5 I). As glândulas sudoríparas e sebáceas, folículos capilares e poros criam uma abertura para a superfície externa da pele através dos seus ductos e estes oferecem canais contínuos que, por sua vez, atravessam o EC para o transporte de fármacos. No entanto, o seu transporte é influenciado por vários fatores, como a secreção das glândulas supramencionadas⁶⁴.

Na via intracelular, as NP atravessam a membrana fosfolipídica e a matriz de queratinócitos mortos. Assim, difundem-se através dos corneócitos do EC, que contêm queratina altamente hidratada e estão cercados por lípidos que conectam as células adjacentes, criando uma via aquosa hidrofílica que é suscetível à transferência de moléculas hidrofílicas (Fig. 5 2) ^{64, 65}.

Na via intercelular (Fig. 5 3), as NP difundem-se através da matriz lipídica e atravessam pequenos espaços entre as células. A barreira desta via é derivada de uma estrutura tortuosa formada pelos corneócitos ⁶⁴.

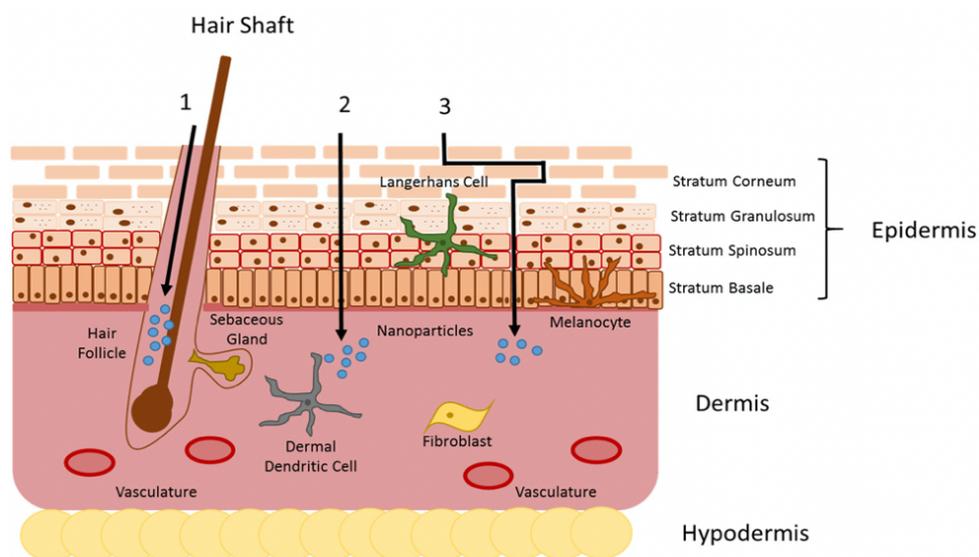


Figura 5: Ilustração das vias de penetração de nanopartículas na pele.
Adaptado de ⁴⁸.

10. Terapias Emergentes

A Ciclosporina A (CsA) é um fármaco inibidor da calcineurina, cujo uso sistêmico demonstra eficácia no tratamento da DA severa recalcitrante. Contudo, o seu uso indica efeitos adversos bastante graves. De modo a contornar esta agravante, foi estudada uma formulação tópica, onde se incorporou o fármaco em nanocápsulas (NCs). Estas são sistemas vesiculares constituídos por uma matriz polimérica que encapsula um núcleo líquido interno. O complexo CsA-NCs revelou um aumento da penetração do fármaco sobre as várias camadas de pele, da orelha de um suíno. Para além disso, a CsA encapsulada manifestou-se biologicamente ativa, como foi comprovado num estudo *in vitro* em esplenócitos de murganhos, onde foi inibida a proliferação de células e a secreção de IL-2. A eficácia *ex-vivo*

comprovou-se, utilizando uma cultura de células da pele, ao reduzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias ⁶⁶.

A formulação tópica contendo o complexo CsA-NCs provou uma maior eficácia em termos de preservação da integridade da barreira da pele, diminuição de marcadores pró-inflamatórios sistêmicos e inflamação da pele. Os resultados sugerem que esta formulação pode surgir como uma nova ferramenta terapêutica em comparação com os medicamentos tópicos já existentes ⁶⁶.

O anti-histamínico levoceterizina foi incorporado em vesículas elásticas e aplicado topicamente *ex vivo* na pele de murganhos. Os resultados confirmaram um aumento na flexibilidade das membranas, o que levou os investigadores a concluir que as vesículas possuem a capacidade de atravessar poros inferiores ao tamanho das membranas. O aumento da permeabilidade do fármaco, redução da intensidade do eritema e prurido também foram reportados ⁶⁷.

O fármaco hidrocortisona, um glucocorticoide de aplicação tópica e um antioxidante hidroxitirosol, foram respetivamente incorporados em NP de quitosano e posteriormente formulados num creme aquoso. Os autores não reportaram efeitos sistêmicos nem toxicidade e observaram um aumento da tolerabilidade e segurança dos fármacos. As NP de quitosano carregadas com a hidrocortisona demonstraram-se capazes de reduzir o eritema, atenuar a espessura das áreas afetadas e capacidade de controlo da TEWL. Conclui-se que as NP propostas são adequadas à administração de glucocorticoides, a fim de diminuir processos inflamatórios e melhorar a elasticidade dos tecidos conjuntivos em utentes com DA ⁶⁷.

II. Potenciais riscos no uso de nanopartículas

Ao longo dos anos, os organismos desenvolveram métodos para se conseguirem adaptar à exposição a pequenas quantidades de NP, que existem naturalmente no meio ambiente. No entanto, existe uma apreensão crescente sobre o potencial de doenças associadas à acumulação de NP no organismo, que não está ajustado a eliminar o excesso de NP em concentrações elevadas. Esta preocupação aumenta, quando se considera a enorme variedade de nanomateriais que estão atualmente, a ser desenvolvidos ou em produção ⁶⁸.

O principal tópico de debate sobre os potenciais riscos das NP, é se elas são diretamente citotóxicas ou inflamatórias para o ser humano. Contudo, como a taxa na qual as NP entram na pele é extremamente baixa, acredita-se que é improvável que elas causem

inflamação ou citotoxicidade significativa, na maioria das doenças atópicas. Por este motivo, os investigadores focam-se agora no potencial das NP induzirem a mutações e sensibilizações, que podem muitas vezes ter efeitos adversos que às vezes são observados, mesmo em níveis de exposição de NP na pele a níveis relativamente baixos ⁶⁸.

A exposição a NP ocorre frequentemente em simultâneo com a exposição a outras substâncias químicas e alergénios ambientais. Todavia, pouco se sabe sobre os riscos da exposição combinada de NP e outras substâncias na pele. Sabe-se, contudo, que a exposição a NP ambientais facilita o aparecimento e a severidade de doenças alérgicas. Como a via de exposição nestas circunstâncias é desconhecida, a possibilidade que a exposição simultânea da pele e NP a alergénios contribua para o início da alergia, deve ser considerada ⁶⁹.

12. Conclusão

A DA é uma doença inflamatória da pele caracterizada por lesões eczemáticas que, em casos moderados ou graves, conduz a um decréscimo na qualidade de vida dos doentes.

Apesar do uso de corticosteroides tópicos e inibidores de calcineurina constituir um tratamento de primeira linha, a baixa penetração na pele, assim como os seus efeitos colaterais, constituem obstáculos que limitam a sua credibilidade e eficácia. De modo a superar esta problemática, começaram a surgir terapias inovadoras utilizando novos sistemas de transporte de fármacos. O aumento da permeação dos fármacos e sua acumulação nos locais alvos, a capacidade de redução do eritema, TEWL e efeitos adversos consistem nas principais vantagens destas novas terapias, comparativamente com os métodos convencionais ⁷⁰.

As novas abordagens terapêuticas utilizando sistemas de NP, como nanoemulsões, SLNs, NLCs, lipossomas, etossomas e transferossomas estão atualmente a ser testadas em modelos com DA e apresentam um futuro promissor no que toca ao tratamento desta doença.

13. Referências Bibliográficas

1. LALAN, M., BAWEJA, J., MISRA, A. - **Atopic dermatitis: Drug delivery approaches in disease management.** *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 32:4 (2015) 323–361.
2. BOGUNIEWICZ, M., LEUNG, D. Y. M. - **Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation.** *Immunological Reviews.* 242:1 (2011) 233–246.
3. BIEBER, T. - **Atopic dermatitis.** *Annals of Dermatology.* 22:2 (2010) 125–137.
4. SOUTO, E. B.; DIAS-FERREIRA, J., OLIVEIRA, J., SANCHEZ-LOPEZ, E., LOPEZ-MACHADO, A., ESPINA, M., GARCIA, M. L., SOUTO, S. B., MARTINS-GOMES, C., SILVA, A. M. - **Trends in atopic dermatitis—from standard pharmacotherapy to novel drug delivery systems.** *International Journal of Molecular Sciences.* 20:22 (2019) 1–17.
5. YOUSEF H., ALHAJJ M., SHARMA S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (2019) 1–11.
6. HON, K. L., KUNG, J., NG, W., LEUNG, T.F., - **Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations.** *Drugs in Context.* 7 (2018) 1–14.
7. WOLLENBERG, A., RÄWER, H.C., SCHAUBER, J. - **Innate immunity in atopic dermatitis.** *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 41:3 (2011) 272–281.
8. SALAZAR-ESPINOSA., J.F. - **The Atopic March. A Literature Review.** *International Journal of Medical Students.* 2:3 (2014) 119–124.
9. SCHNEIDER, L., HANIFIN, J., BOGUNIEWICZ, M., EICHENFIELD, LAWRENCE F., SPERGEL, J.M., DAKOVIC, R., PALLER, A.S. - **Study of the atopic march: Development of atopic comorbidities.** *Pediatric Dermatology.* 33:4 (2016) 388–398.
10. WAHN, U., NICKEL, R.; GRÜBER, C.; LAU, S., ILLI, S. - **The atopic march.** *Asthma Prevention.* 120:2 (2005) 313–331.
11. ZHENG, T. - **The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma.** *Journal of Clinical & Cellular Immunology.* 05:02

- (2014).
12. NUTTEN, S. - **Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors.** *Annals of Nutrition and Metabolism.* 66 (2015) 8–16.
 13. BOGUNIEWICZ, M., LEUNG, D. Y. M. - **Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation.** *Immunological Reviews.* 242:1 (2011) 233–246.
 14. WEIDINGER, S., NOVAK, N. - **Atopic dermatitis.** *The Lancet.* 387:10023 (2016) 1109–1122.
 15. SUÁREZ-FARIÑAS, M., DHINGRA, N., GITTLER, J., SHEMER, A., CARDINALE, I., GUZMAN STRONG, C., KRUEGER, J., GUTTMAN-YASSKY, E. - **Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher T H17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 132:2 (2013) 361–370.
 16. BRENNINKMEIJER, E. E., SPULS, P., LEGIERSE, C. M., LINDEBOOM, R., SMITT, J. H. S., BOS, J. D. - **Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis.** *Journal of the American Academy of Dermatology.* 58:3 (2008) 407–414.
 17. AKDIS, C. A., AKDIS, M. - **Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis.** *Clinical and Experimental Allergy.* 33:12 (2003) 1618–1621.
 18. TOKURA, Y. - **Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis.** *Journal of Dermatological Science.* 58:1 (2010) 1–7.
 19. WEIDINGER, S., BECK, L. A., BIEBER, T., KABASHIMA, K., IRVINE, A. D. - **Atopic dermatitis.** *Nature Reviews Disease Primers.* 4:1 (2018).
 20. THOMSEN, S. F. - **Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment.** *ISRN Allergy.* (2014) 1–7.
 21. TORRELO, A. - **Atopic dermatitis in different skin types. What is to know?** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 3 (2014) 2–4.
 22. GUTTMAN-YASSKY, E., NOGRALES, K. E., KRUEGER, J. G. - **Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis - Part I: Clinical and pathologic concepts.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 127:5 (2011) 1110–

- 1118.
23. LEUNG, D. Y. M. - **New insights into atopic dermatitis: Role of skin barrier and immune dysregulation.** *Allergology International.* 62:2 (2013) 151–161.
 24. RAHMAN, S., COLLINS, M., WILLIAMS, C. M. M., MA, H. L. - **The pathology and immunology of atopic dermatitis.** *Inflammation and Allergy - Drug Targets.* 10:6 (2011) 486–496.
 25. SIMPSON, E. L., CHALMERS, J. R., HANIFIN, J. M., THOMAS, K. S., CORK, M. J., MCLEAN, W. H. I., BROWN, S. J., CHEN, Z., CHEN, Y., WILLIAMS, H. C. - **Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 134:4 (2014) 818–823.
 26. AOKI, V., LORENZINI, D., ORFALI, R. L., ZANIBONI, M. C., OLIVEIRA, Z., NAJJAR P., RIVITTI-MACHADO, M. C., TAKAOKA, R., WEBER, M. B., CESTARI, T., GONTIJO, B., RAMOS, A. M. C., SILVA, C. M.D. R., CESTARI, S. D. C. P., SOUTO-MAYOR, S., CARNEIRO, F. R., CERQUEIRA, A. M. M. D., LACZYNSKI, C., PIRES, M. C. - **Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian society of dermatology.** *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 94:2 (2019) 67–75.
 27. ABDEL-MOTTALEB, M. M. A., TRY, C., PELLEQUER, Y., LAMPRECHT, A. - **Nanomedicine strategies for targeting skin inflammation.** *Nanomedicine.* 9:11 (2014) 1727–1743.
 28. THOMSEN, S. F. - **Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment.** *ISRN Allergy.* (2014) 1-6.
 29. SIMPSON, E., TROOKMAN, N., RIZER, R. L.; PRESTON, N., COLÓN, L. E., JOHNSON, L. A., GOTTSCHALK, R. W. - **Safety and tolerability of a body wash and moisturizer when applied to infants and toddlers with a history of atopic dermatitis: Results from an open-label study.** *Pediatric Dermatology.* 29:5 (2012) 590–597.
 30. SIDBURY, R., DAVIS, D. M., COHEN, D.E., CORDORO, K. M., BERGER, T. G., BERGMAN, J. N., CHAMLIN, S. L., COOPER, K. D., FELDMAN, S. R., HANIFIN, J. M., KROL, A., MARGOLIS, D. J., PALLER, A. S., SCHWARZENBERGER, K., SILVERMAN,

- R. A., SIMPSON, E. L., TOM, W. L., WILLIAMS, H. C., ELMETS, C. A., BLOCK, J., HARROD, C. G., BEGOLKA, W. S., EICHENFIELD, L. F. - **Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents.** *Journal of the American Academy of Dermatology.* 71:2 (2014) 327–349.
31. KOO, J., NAKAMURA, M. - **Clinical Cases in Phototherapy.** *Clinical Cases in Phototherapy.* (2017) 149–155.
32. KIM, JU., KIM, H. - **Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies.** *Journal of Clinical Medicine.* 8:4 (2019) 444.
33. GUTTMAN-YASSKY, E., HANIFIN, J. M.; BOGUNIEWICZ, M., WOLLENBERG, A., BISSONNETTE, R., PUROHIT, V., KILTY, I., TALLMAN, ANNA M., ZIELINSKI, M. A. - **The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition.** *Experimental Dermatology.* 28:1 (2019) 3–10.
34. RING J., ALOMAR A., BIEBER T., DELEURAN, M., FINK-WAGNER A., GELMETTI C., GIELER, U., LIPOZENCIC J., LUGER T., ORANJE AP., SCHÄFER T., SCHWENNESEN T., SEIDENARI, S., SIMON, D., STÄNDER, S., STINGL, G., SZALAI, S., SZEPIETOWSKI, J. C., TAÏEB, A., WERFEL, T., WOLLENBERG, A., DARSOW, U. - **Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part i.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 26:8 (2012) 1045–1060.
35. LYONS, J. J., MILNER, J. D.; STONE, KELLY D. - **Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment.** *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 35:1 (2015) 161–183.
36. LAHIRI, K. - **A treatise on topical corticosteroids in dermatology: Use, misuse and abuse.** *A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology: Use, Misuse and Abuse.* (2017) 1–333.
37. COONDOO, A., PHISKE, M., VERMA, S., LAHIRI, K. - **Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit.** *Indian Dermatology Online Journal.* 5:4 (2014) 416.

38. CASTRO, A. P. B. M. - **Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis.** *Jornal de Pediatria.* 82:SUPPL. 2 (2006) 166–172.
39. HANIFIN, J. M., LING, M. R., LANGLEY, R., BRENNEMAN, D., RAFAL, E. - **Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, efficacy.** *Journal of the American Academy of Dermatology.* 44:1 SUPPL. (2001) 28–38.
40. TOLLEFSON, M. M., BRUCKNER, A. L., COHEN, B. A., ANTAYA, R., HORII, K., SILVERBERG, N. B., WRIGHT, T. - **Atopic dermatitis: Skin-directed management.** *Pediatrics.* 134:6 (2014) e1735–e1744.
41. SILNY, W., SADOWSKA, A., DAŃCZAK-PAZDROWSKA, A., POLAŃSKA, A. - **Application of tacrolimus in the treatment of skin diseases other than atopic dermatitis.** *Postepy Dermatologii i Alergologii.* 28:1 (2011) 41–45.
42. SCHNOPP, C., RING, J., MEMPEL, M. - **The role of antibacterial therapy in atopic eczema.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 11:6 (2010) 929–936.
43. LEE, S., KIM, J., HAN, Y., AHN, K. - **A proposal: Atopic Dermatitis Organizer (ADO) guideline for children.** *Asia Pacific Allergy.* 1:2 (2011) 53.
44. ABDEL-MOTTALEB, M. M. A. - **Nanoparticles for Treatment of Atopic Dermatitis.** In **Nanoscience in Dermatology.** (2016) 167–175.
45. GUPTA, S., GUPTA, S., JINDAL, N., JINDAL, A., BANSAL, R. - **Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments.** *Indian Dermatology Online Journal.* 4:4 (2013) 267.
46. ANTONIO, J. R., ANTÔNIO, C. R., CARDEAL, I. L. S., BALLAVENUTO, J. M. A., OLIVEIRA, J. R. - **Nanotechnology in dermatology.** *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 89:1 (2014) 126–136.
47. PATRA, J. K., FRACETO, L. F., DAS, G., CAMPOS, E. V. R. - **Green Nanoparticles, Synthesis and Biomedical Applications.** Springer International Publishing, 2020. ISBN 978-3-030-39245-1.
48. SHAO, M., HUSSAIN, Z., THU, H. E., KHAN, S., KATAS, H., AHMED, T. A., TRIPATHY, M., LENG, J., QIN, H. L., BUKHARI, S. N. A. - **Drug nanocarrier, the future of atopic dermatitis: Advanced drug delivery systems and smart management of disease.** *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 147 (2016) 457–491.

49. ALAM, M. S., ALI, M. S., ALAM, N., SIDDIQUI, M. R., SHAMIM, M., SAFHI, M. M. - **In vivo study of clobetasol propionate loaded nanoemulsion for topical application in psoriasis and atopic dermatitis.** Drug Invention Today. 5:1 (2013) 8–12.
50. ESPINOZA, L. C., SILVA-ABREU, M., CALPENA, A. C., RODRÍGUEZ-LAGUNAS, M. J., FÁBREGA, M. F., GARDUÑO-RAMÍREZ, M. L., CLARES, B. - **Nanoemulsion strategy of pioglitazone for the treatment of skin inflammatory diseases.** Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. 19 (2019) 115–125.
51. YILMAZ, E., BORCHERT, H. H. - **Effect of lipid-containing, positively charged nanoemulsions on skin hydration, elasticity and erythema - An in vivo study.** International Journal of Pharmaceutics. 307:2 (2006) 232–238.
52. SCHÄFER-KORTING, M., MEHNERT, W., KORTING, H. C. - **Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases.** Advanced Drug Delivery Reviews. 59:6 (2007) 427–443.
53. SALA, M., DIAB, R., ELAISSARI, A., FESSI, H. - **Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications.** International Journal of Pharmaceutics. 535:1–2 (2018) 1–17.
54. NASERI, N., VALIZADEH, H., ZAKERI-MILANI, P. - **Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Structure preparation and application.** Advanced Pharmaceutical Bulletin. 5:3 (2015) 305–313.
55. MAIA, C. S., MEHNERT, W., SCHÄFER-KORTING, M. - **Solid lipid nanoparticles as drug carriers for topical glucocorticoids.** International Journal of Pharmaceutics. 196:2 (2000) 165–167.
56. KECK, C. M., ANANTAWORASAKUL, P., PATEL, M., OKONOGI, S., SINGH, K. K., ROESSNER, D., SCHERRERS, R., SCHWABE, K., RIMPLER, C., MÜLLER, R. H. - **A new concept for the treatment of atopic dermatitis: Silver-nanolipid complex (sNLC).** International Journal of Pharmaceutics. 462:1–2 (2014) 44–51.
57. JUNG, S. Y., CHO, Y. S., JUN, S. S., KOO, J. S., CHEON, H. G., SHIN, B. C. - **Topical application of liposomal cobalamin hydrogel for atopic dermatitis therapy.** Pharmazie. 66:6 (2011) 430–435.
58. IBARAKI, H., KANAZAWA, T., OOGI, C., TAKASHIMA, Y., SETA, Y. - **Effects of**

- surface charge and flexibility of liposomes on dermal drug delivery.** Journal of Drug Delivery Science and Technology. 50:September 2018 (2019) 155–162.
59. BENSON, H. A. E.; WATKINSON, ADAM C. - **Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice.** Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice. 4 (2012).
60. TOUITOU, E., GODIN, B. - **Ethosomes for skin delivery.** Journal of Drug Delivery Science and Technology. 17:5 (2007) 303–308.
61. KALYANI, V., KISHORE BABU, M. - **Transferosomes: An emerging tool for effective transdermal drug delivery.** Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences. 7:3 (2014) 236–241.
62. LEI, W., YU, C., LIN, H., ZHOU, X. - **Development of tacrolimus-loaded transfersomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect improvement in vivo.** Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 8:6 (2013) 336–345.
63. PALMER, B. C.; DELOUISE, L. A. - **Nanoparticle-enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting.** Molecules. 21:12 (2016) 7–9.
64. NAFISI, S., MAIBACH, H.I. - Skin penetration of nanoparticles. In **Emerging Nanotechnologies in Immunology.** Elsevier, 2018. ISBN 9780323400169.
65. PALMER, B.C., DELOUISE, L. A. - **Nanoparticle-enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting.** Molecules. 21:12 (2016) 7–9.
66. BADIHI, A., FRUŠIĆ-ZLOTKIN, M., SOROKA, Y., BENHAMRON, S., TZUR, T., NASSAR, T., BENITA, S.- **Topical nano-encapsulated cyclosporine formulation for atopic dermatitis treatment: Topical cyclosporine NCs for AD.** Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. (2020) 102140.
67. GOINDI, S., KUMAR, G., KUMAR, N., KAUR, A. - **Development of novel elastic vesicle-based topical formulation of cetirizine dihydrochloride for treatment of atopic dermatitis.** AAPS PharmSciTech. 14:4 (2013) 1284–1293.
68. HIRAI, T., YOSHIOKA, Y., HIGASHISAKA, K., TSUTSUMI, Y. - Potential hazards of skin exposure. In **Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health.**

Springer Singaport, 2018. ISBN 9784431557326.

69. LI, N., XIA, T., NEL, A. E. - **The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles.** Free Radical Biology and Medicine. 44:9 (2008) 1689–1699.
70. DAMIANI, G., EGGENHÖFFNER, R., PIGATTO, P. D. M., BRAGAZZI, N. L.- **Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature.** Bioactive Materials. 4:October (2019) 380–386.