



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LUANA SOARES FRANCO

***ECZEMA ATÓPICO: O IMPACTO DA EXPOSIÇÃO AMBIENTAL E DA
ALIMENTAÇÃO***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DRA. LEONOR RAMOS

PROF. DR. RICARDO VIEIRA

abril/2024

ECZEMA ATÓPICO: O IMPACTO DA EXPOSIÇÃO AMBIENTAL E DA ALIMENTAÇÃO

ATOPIC ECZEMA: THE IMPACT OF ENVIRONMENTAL EXPOSURE AND DIET

Luana Soares Franco¹

Trabalho realizado sob orientação de:

Orientadora: Dra. Leonor Isabel Castendo Ramos^{1, 2}

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo José David Costa Vieira^{1, 2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Dermatologia e de Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Luana Soares Franco

luana_franco_1998@hotmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra - Polo III, Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra, Portugal

Índice

Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Métodos e Materiais	8
Fisiopatologia	9
Apresentação Clínica	13
Fatores ambientais desencadeantes	16
Clima	16
Obesidade	17
Poluição Ambiental	18
Tabaco	19
Hipótese da higiene	19
Irritantes e outros alergénios	20
pH	21
Antibióticos	21
Dureza da água	22
Fatores nutricionais desencadeantes	23
O eixo intestino-pele	23
Dieta	26
Prevenção	27
Cuidados de pele	27
Amamentação	27
Fórmulas hidrolisadas	28
Tempo para introdução de alimentos sólidos	29
Probióticos	30
Prebióticos	31
Dieta	31
Vitaminas	32
Zinco	33
Discussão e Conclusão	34
Referências bibliográficas	36

Abreviaturas

EA – eczema atópico

DA – dermatite atópica

OMS – Organização Mundial de Saúde

BC – barreira cutânea

EC – estrato córneo

FLG - filagrina

FHN – fator de hidratação natural

TEWL – perda transepidérmica de água

TSLP – linfopoetina estromal tímica

IL - interleucina

UV - ultravioleta

MI – microbioma intestinal

AGCC – ácidos gordos de cadeia curta

AGPCL – ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa

TNF – fator de necrose tumoral

PCR – proteína C reativa

Resumo

O eczema atópico, uma doença cutânea inflamatória crônica e recidivante, é altamente prevalente a nível mundial, tendo um impacto significativo na vida dos doentes. Embora a sua etiopatogenia não esteja bem elucidada, acredita-se que seja uma doença de etiologia multifatorial, com uma influência genética, ambiental e imunológica.

Manifesta-se tipicamente em idade pediátrica, embora possa ser diagnosticada em diferentes faixas etárias.

O diagnóstico é clínico e tem por base critérios bem definidos, centrando-se, sobretudo, na morfologia das lesões e na distribuição das mesmas. As lesões cutâneas são pruriginosas, eritematosas e com exsudação, principalmente nas crises, tornando-se, posteriormente, liquenificadas e descamativas.

O impacto que o ambiente e a alimentação têm na dermatite atópica tem vindo a ganhar relevância clínica, uma vez que parece existir uma correlação entre estes e a frequência das exacerbações de eczema.

O presente estudo tem como principal objetivo pesquisar sobre fatores potencialmente agravantes e desencadeantes das crises, bem como procurar medidas preventivas, essencialmente no que diz respeito à influência do ambiente e da alimentação, recorrendo a uma revisão de literatura científica atual.

Palavras-chave: "dermatite atópica", "eczema atópico", "dieta", "etiopatogenia", "exposição ambiental", "prevenção e controlo".

Abstract

Atopic eczema, a chronic relapsing inflammatory skin disease, is highly prevalent worldwide and has a significant impact on patients' lives. Although its etiopathogenesis is not well understood, it is believed to have of multifactorial etiology, with a genetic, environmental and immunological influence.

It typically presents in children, but can be diagnosed in different age groups.

Diagnosis is clinical, based on well-defined criteria, focusing above all on the morphology of the lesions and their distribution. The skin lesions are pruritic, erythematous and oozing, especially during flares, later becoming lichenified and desquamative.

The impact of the environment and diet on atopic dermatitis has gained clinical relevance, since there seems to be a correlation between these and the frequency of eczema exacerbations.

The main aim of this study is to investigate factors that potentially aggravate and trigger flares, as well as to look for preventative measures, essentially with regard to the influence of the environment and diet, using a review of current scientific literature.

Key-words: "dermatitis, atopic", "eczema, atopic", "diet", "etiopathogenesis", "environmental exposure", "prevention and control".

Introdução

O eczema atópico (EA), conhecido também por dermatite atópica (DA), é uma doença crónica e inflamatória da pele, que afeta, de acordo com a OMS, cerca de 230 milhões de pessoas em todo o mundo, e tem uma prevalência de cerca de 15-25% nas crianças e de 1-10% nos adultos.¹

Apesar de o EA se poder manifestar em qualquer idade, surge, em cerca de 60% dos casos, nos primeiros 12 meses de vida. É de notar que a prevalência varia globalmente, tendo em conta vários fatores, como a idade e demografia.^{1,2}

A sua incidência tem vindo a aumentar significativamente nos últimos anos, mais comumente em áreas industrializadas.^{1,2}

O EA, associa-se a uma elevada predisposição para o desenvolvimento concomitante de outras patologias atópicas, como alergias alimentares, asma, rinite alérgica, sendo muito frequentemente uma das manifestações precoces. Este processo sequencial de desenvolvimento inicial de DA e posterior progressão para outras patologias alérgicas ao longo da vida é comumente descrito como marcha atópica, embora ainda seja um tema que suscita controvérsia.¹ Defende-se atualmente o conceito de comorbilidades atópicas ou comanifestações atópicas.

Trata-se uma doença de etiologia multifatorial, resultante de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos, apresentando um quadro clínico altamente variável, que varia desde lesões cutâneas associadas a prurido intenso, xerose cutânea, dor, interferência no sono até infeções bacterianas da pele graves. A DA tem-se tornado um problema de saúde mundial, não só pelo impacto económico significativo, mas também devido à necessidade frequente de cuidados médicos e de tratamento diário, bem como pela diminuição da qualidade de vida das doentes.²

Nos recentes anos, tem-se verificado a realização de inúmeros estudos sobre esta área, que indicam que a alimentação e alguns fatores ambientais podem atuar como fatores desencadeantes ou de agravamento da DA.

Assim sendo, tentaremos apurar os potenciais “*triggers*” desta doença tanto do ponto vista alimentar como ambiental, frequentemente negligenciados, mas determinantes para o comportamento desta doença.

Assim, este estudo tem como principal objetivo compreender como os fatores ambientais e dietéticos têm utilidade preventiva e terapêutica, e como poderão ser necessários para reduzir a gravidade da doença e o custo associado a cuidados médicos, abordando, de igual maneira, a fisiopatologia, apresentação clínica e prevenção, recorrendo a artigos publicados na literatura médica.

Métodos e Materiais

A pesquisa bibliográfica efetuada para o presente trabalho, baseou-se no recurso a bases de dados da *PubMed/Medline* e *b-on*, privilegiando literatura publicada nos últimos cinco anos.

Os termos de MeSH utilizados na pesquisa foram “atopic, dermatitis”, “environmental exposure”, “diet”, “etiopathogenesis”, “skin microbiome”, “prevention and control”, “fillagrin” e “skin-gut axis”.

Foram consultadas referências bibliográficas dos artigos que surgiram dessa pesquisa, e recorreu-se a literatura antiga, quando consideradas relevantes para o tema em causa.

De entre os 89 artigos resultantes da pesquisa, entre eles, revisões bibliográficas, revisões sistemáticas, estudos prospetivos e relatos de caso, realizou-se uma escolha pormenorizada, excluindo aqueles que se focavam no diagnóstico e tratamento, resultando daí 45 artigos.

Fisiopatologia

De modo a entender melhor a fisiopatologia da DA, interessa perceber o normal funcionamento da BC. Esta é constituída por duas barreiras, a física, que constitui a primeira linha de defesa contra agentes ambientais como bactérias ou vírus, que é constituída por células ricas em proteínas, os corneócitos, que se encontram ligados entre si por corneodesmosomas e que fazem parte do EC da epiderme. Já os peptídeos antimicrobianos, lípidos e enzimas hidrolíticas, constituem a barreira química da epiderme e contribuem para a manutenção da hidratação da pele, assim como para a prevenção da penetração de agentes patogénicos.^{3,4}

O EC, como já foi mencionado, é essencial para a barreira física da pele. Os corneócitos, que advêm da fase final da diferenciação dos queratinócitos, são anucleados e achatados e estão repletos de filamentos de queratina. Eles estão alinhados numa matriz altamente organizada e condensada, graças a ligações existentes com a FLG. A FLG, por sua vez, é uma proteína da matriz produzida pelos queratinócitos essencial para a manutenção dos feixes de queratina compactos. Os monómeros de FLG, que resultam da desfosforilação de profilagrina (molécula precursora de FLG) permite a agregação de filamentos de queratina, resultando daí a forma achatada típica dos corneócitos. (Fig.1) Na fase mais avançada de diferenciação de epiderme, originam-se produtos de degradação de FLG, sendo que estes produtos, juntamente com outros componentes, como ácido hialurónico, fosfato, magnésio, potássio, cálcio e citrato, são os principais constituintes do chamado FHN da pele, importante para a correta hidratação e manutenção do pH ácido da pele. (Fig. 1) Desta forma, a FLG é uma proteína que contribui para a homeostase da barreira epidérmica.^{4,5}

Outro constituinte igualmente crucial para a manutenção da homeostase da BC e redução da colonização de bactérias patogénicas na pele é o microbioma comensal da pele, que é rico em microrganismos que impedem o crescimento de agentes patogénicos, quer por ação direta de moléculas que produzem, quer, indiretamente, por competição dos recursos nutricionais. As espécies de bactérias *Corynebacterium* e de *Staphylococcus*, colonizam zonas mais húmidas da pele, enquanto *Cutibacterium spp.* predomina nas zonas sebáceas. Os fungos representam cerca de 1-5% do microbioma da pele, nomeadamente *Malassezia spp.*, o mais comum e abundante.^{3,6}

A disfunção da BC, as alterações da resposta imune, a disbiose do microbioma cutâneo, as influências ambientais e os fatores genéticos têm um papel fundamental para a fisiopatologia complexa e heterogénea da DA.⁷

A mutação do gene da FLG é o que se tem identificado frequentemente como um dos principais fatores para a disfunção da BC. A mutação está presente em cerca de 30-50% dos indivíduos com DA, especialmente em caucasianos. Esta mutação provoca uma deficiência na expressão da FLG. A disfunção desta proteína resulta num aumento da TEWL, o que conduz a xerose, aumento do valor do pH, com ativação de serina-proteases e desregulação do metabolismo lipídico, particularmente, redução de ácidos gordos livres, ceramidas e triglicédeos. Isto culmina na degradação das ligações intercelulares, numa atividade proteolítica aumentada, no aumento da permeabilidade epidérmica e na penetração de alergénios e agentes irritantes na pele, que induzem uma sensibilização e a libertação de citocinas proinflamatórias.^{1, 6, 7, 8, 9}

O distúrbio criado na BC induzirá uma resposta imune do tipo 2, com produção de citocinas como TSLP, IL-25 e IL-33 pelos queratinócitos, contribuindo para a ativação e a infiltração de células dendríticas, eosinófilos e linfócitos-T. A fase aguda da DA é caracterizada pela ativação de linfócitos Th2 e Th22 que evolui depois para doença crónica, em que há predomínio da ativação de linfócitos Th1. Desta forma, há inicialmente a libertação de citocinas Th2, especialmente IL-4, IL-13 e IL-31, que ativam a via da janus-kinase (JAK), uma via de transdução de sinal para várias citocinas e fatores de crescimento, que conduzem à diferenciação de células T. As citocinas IL-4, IL-13 e IL-31 não só levam à inativação da expressão de FLG, como também induzem a libertação de mais IL-31, citocina que intervém no prurido.¹⁰ (Fig. 2) O prurido induz escoriações na pele, agravando ainda mais a disrupção da BC. Além disto, estas citocinas também estimulam a produção de imunoglobulinas do tipo IgE, por linfócitos B e plasmócitos.^{2, 7, 8, 10}

Cerca de 90% dos doentes com DA estão colonizados pelo *S. aureus*, pela intensa disrupção da BC, o que acarreta um agravamento das lesões de eczema e favorece a exacerbação da doença.^{1, 11}

O conhecimento destes mecanismos imunes intervenientes na patogénese da DA tem extrema importância para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos.²

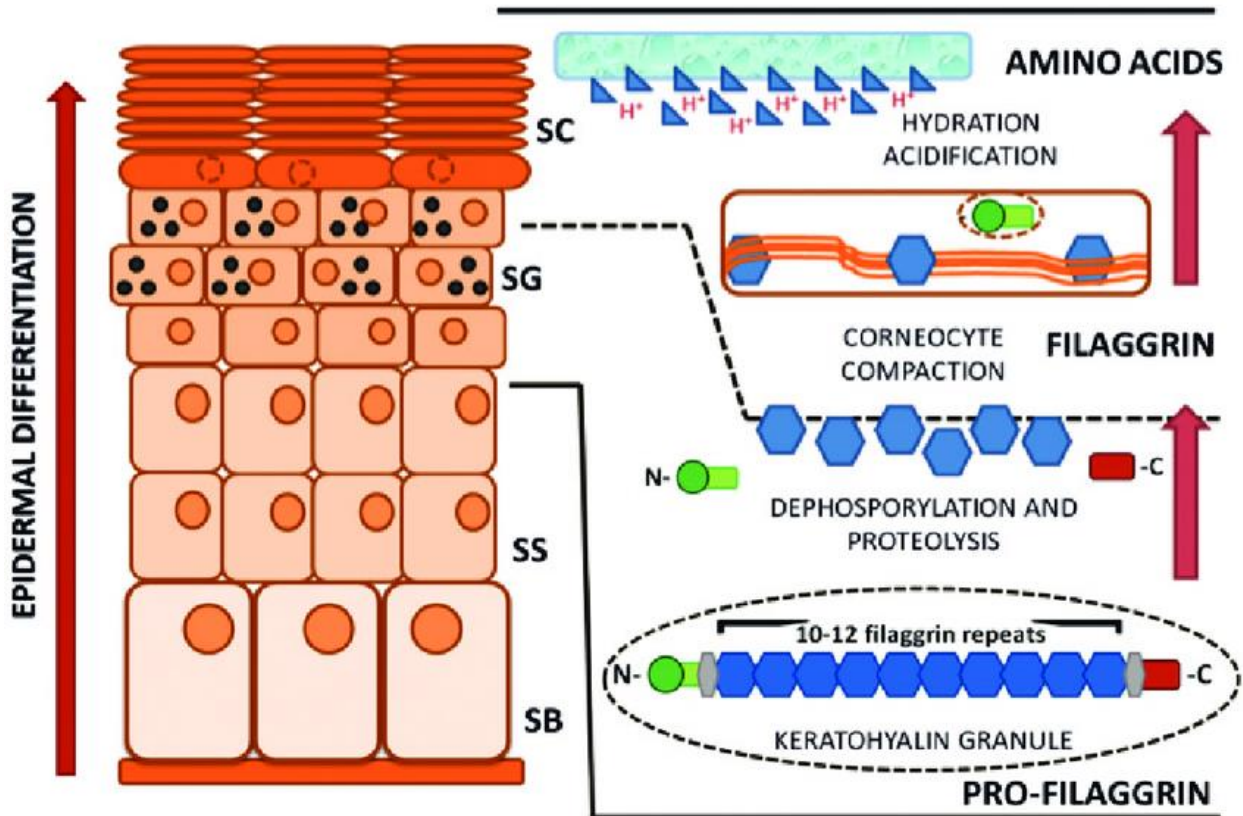


Figura 1 – Função da filagrina. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects © 2020 by Sara J. BROWN, Martina S. ELIAS and Maria BRADLEY is licensed under Attribution-NonCommercial 4.0 International

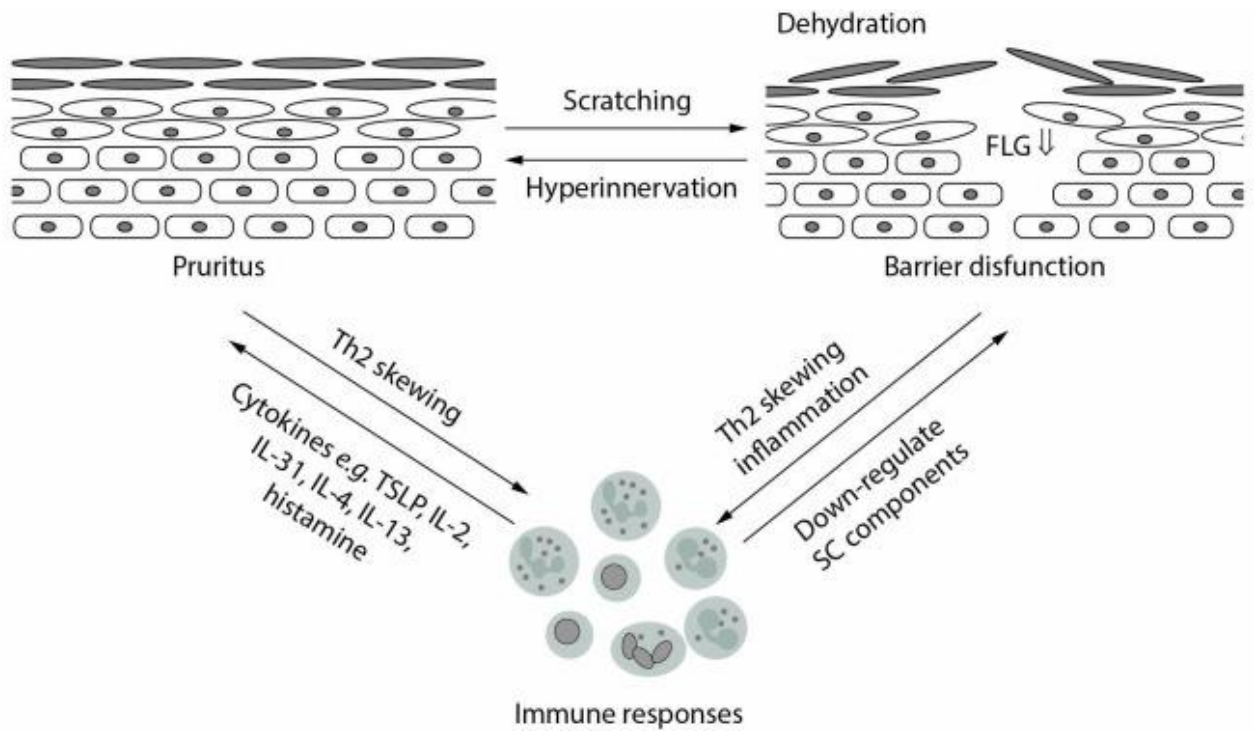


Figura 2 – A relação entre o prurido, alterações da barreira cutânea e desregulação imune.
 Filaggrin and atopic march © 2019 by Ivana Čepelak is licensed under Attribution-NonCommercial 4.0 International

Apresentação Clínica

A heterogeneidade da DA permitiu a identificação de uma variabilidade fenotípica dependente da idade de aparecimento da doença, da gravidade, etnia e da demografia. A DA manifesta-se pela alternância de fases de exacerbação e de remissão. O sintoma mais frequentemente relatado é o prurido, cuja intensidade está amplamente correlacionada com a gravidade da doença, habitualmente com agravamento noturno. O prurido pode ser despoletado não só por alérgenos, stress, sudorese, humidade reduzida, mas também pelo contacto com roupas de lã.^{12, 13, 14} É um sintoma de difícil controlo, contribuindo para distúrbios no sono e agravamento das lesões, uma vez que favorece o desenvolvimento de escoriações com eventual hemorragia e formação de crostas hemorrágicas.^{14 15}

As lesões de eczema são distintas consoante a fase em que se encontram, podendo coexistir em ambas as fases. Na fase aguda é comum a presença de edema, eritema e exsudação das lesões, enquanto que na fase crónica predomina a xerose, liquenificação e descamação. (Fig.3) Em casos de DA grave, o eritema pode estar presente em >90% da superfície corporal (eritrodermia), havendo dor cutânea associada.^{9, 15}

Adicionalmente, é frequente a presença de outros sinais clínicos, como por exemplo o sinal de Hertoghe, em que há rarefação dos pelos do terço externo dos supracílios, a hiperlinearidade palmar, a pitíriase alba e a queratose pilar. (Fig.3) Isto pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de DA mas, a sua ausência, não a exclui.⁹

De uma forma geral, as lesões distribuem-se de forma difusa e simétrica, sendo que estas localizações são diferentes consoante a idade do doente.¹⁶

Na fase infantil, que tem início após os 2-3 meses de idade, as lesões estão localizadas maioritariamente na face, especialmente nas regiões malares e no couro cabeludo, mas também no tronco, nas superfícies extensoras membros superiores e dos membros inferiores, poupando a face central e a zona da fralda. A partir dos 2 anos e até à puberdade, as lesões estão acantonadas nas superfícies flexoras, tanto dos membros superiores como dos membros inferiores, sendo que as lesões em fase aguda, tendem a dissipar-se. Na fase adulta, predominam lesões liquenificadas, e, em cerca de 60% dos adultos, há eczema das mãos, embora possa haver lesões em qualquer área da superfície corporal. (Fig. 4) Verifica-se também xerose cutânea e escoriações com maior suscetibilidade para infeções bacterianas,

nomeadamente pelo *Staphylococcus*, podendo ocorrer infeções virais ou fúngicas, de forma recorrente.^{14, 16, 17, 18, 19}

O impacto no sono, os distúrbios psico-emocionais, a limitação na vida social e a redução da qualidade de vida do paciente, serão tanto maiores quanto mais grave for a DA.^{12, 14}

O diagnóstico de DA é clínico, e baseia-se na morfologia e distribuição das lesões, considerando, simultaneamente, o curso clínico do doente, as suas comorbilidades, e história familiar.



Figura 3. A - pele saudável; B – xerose cutânea; C – lesões de fase aguda: eritema e exsudação; D: lesões de fase subaguda: avermelhadas e secas; E – lesões de fase crónica: descamação e liquenificação. F – hiperlinearidade palmar; G- Sinal de Hertoghe. Atopic Dermatitis © 2016 by Stephen Weidinger, Natalija Novak is licensed under Attribution-NonCommercial 4.0 International.



Figura 4. A – fase infantil; B – a partir dos 2 anos de idade as lesões localizam-se nas superfícies flexoras; C – fase adulta. O eczema crónico das mãos, nos adultos, pode ser a única manifestação. Atopic Dermatitis © 2016 by Stephen Weidinger, Natalija Novak is licensed under Attribution-NonCommercial 4.0 International

Fatores ambientais desencadeantes

Apesar das mutações no gene da FLG representarem um alto risco genético para desenvolvimento de DA, constatou-se que nem todos os indivíduos com mutações de FLG desenvolvem DA. Dos que têm a mutação, apenas 40% terão a doença.²⁰ Assim sendo, torna-se necessário perceber a complexidade da interação entre fatores genéticos e ambientais, de modo que se possam encontrar terapêuticas alvo, com o intuito de prevenir e mitigar a doença.

Os agentes ambientais e nutricionais podem ser fatores responsáveis pelo desenvolvimento e/ou agravamento de DA, provocando um distúrbio da BC e manifestação de doença.

Tendo em conta que o indivíduo é exposto ao longo da vida, desde a concepção até à morte, a fatores ambientais, dietéticos, mas também a fatores endógenos, não se pode ignorar a provável relação entre estes fatores e a DA. Atualmente, têm sido realizados vários estudos sobre a influência do ambiente no desenvolvimento e progressão da DA.²⁰

Assim, torna-se indispensável fornecer aconselhamento sobre regimes ótimos para evitar irritantes e outras exposições prejudiciais.¹

Clima

O aumento da prevalência de DA em áreas industrializadas tem sido correlacionada com as alterações climáticas a nível mundial, que se deve, principalmente, ao aquecimento global e ao efeito de estufa.^{20, 21}

Os fatores climáticos potencialmente relacionados com o agravamento da DA são as temperaturas extremas, a redução da humidade, uma menor exposição à radiação ultravioleta e maior uso de aquecimento artificial.^{20, 21}

A humidade reduzida irá conduzir, de forma indireta, a uma redução da expressão do gene FLG, já que diminui o FHN. Vai desencadear então um desequilíbrio da BC, facilitando o aparecimento de uma resposta inflamatória.^{20, 21}

A exposição à radiação UV induz a conversão de um produto de degradação da FLG, o ácido trans-urocânico em ácido cis-urocânico. Foi demonstrado que este último, pelo seu efeito imunossupressor, conduz a uma redução da infiltração de mastócitos na pele e a uma reduzida concentração sérica de IgE, de onde resulta uma diminuição da inflamação epidérmica e da

colonização por certos agentes patogênicos na pele, nomeadamente por *S. aureus*. Logo, a integridade do microbioma cutâneo depende da radiação UV, de forma dose-dependente.^{20, 21}

Os dois fatores, isto é, a baixa exposição a radiação UV e a níveis reduzidos de humidade, estão intimamente ligados a uma redução da expressão da FLG, sendo que, em zonas em que existe alta prevalência de DA, existe uma forte probabilidade de uma exacerbação dos mecanismos supramencionados.^{20, 21}

Embora não esteja totalmente provado, a menor exposição à radiação UV e a ambientes húmidos poderá explicar o motivo pelo qual existe uma maior suscetibilidade para, durante períodos frios e secos do ano, haver agravamento de DA.^{20, 21}

A partir de estudos recentes, observou-se que as hospitalizações por DA foram superiores durante o inverno nos países nórdicos e, em contrapartida, menores, nos países do sul. Já no verão, esta situação invertia-se, com maior número de hospitalizações no sul.²² Isto apoia o conceito de que temperaturas extremas têm influência no aparecimento e/ou agravamento das lesões de DA. Assim, as alterações térmicas induzem uma alteração do metabolismo dos queratinócitos, com uma diminuição da síntese de FLG e desequilíbrio da BC, acabando por criar uma pele mais suscetível a agentes irritantes e alérgicos.²²

As temperaturas moderadas, a exposição ao sol ou radiação UV e elevada humidade favorecem uma diminuição da prevalência de DA. Contudo, esta afirmação não é transversal a todos os doentes.^{22, 23}

Apesar de haver um elevado conhecimento nesta área, ainda são necessários mais estudos que tenham por base os fatores climáticos e a sua relação com a DA.²⁴

Obesidade

A prevalência de DA é superior em indivíduos obesos quando comparada com indivíduos de peso normal/baixo, ou seja, há maior probabilidade de DA em crianças e adultos obesos. É importante notar que esta associação não se observa em outras doenças atópicas, como asma ou alergia alimentar, existindo uma relação apenas em pessoas que apresentam DA. Muitos estudos indicam que esta associação varia, essencialmente, com a idade e género.^{25, 26}

A explicação evocada para esta relação (obesidade e DA) baseia-se na elevada concentração de adipócitos que secretam citocinas pró-inflamatórias, como a leptina, que induzem uma resposta inflamatória.²⁵

Além disto, também se observou que em indivíduos com peso aumentado há um aumento da TEWL e uma diminuição da hidratação do EC, quando comparados com indivíduos não obesos. Todavia, as conclusões alusivas a estes estudos são ainda inconsistentes quanto à relação existente entre obesidade e DA.^{25, 26}

Poluição Ambiental

Considera-se que a exposição ambiental a poluentes do ar externo e a poluentes em espaços fechados durante o período pré-natal pode exacerbar ou até mesmo desencadear a DA. Um estudo retrospectivo realizado na China demonstrou que a exposição a elevada quantidade de poluentes do ar, durante a fase gestacional e o primeiro ano de vida, estava associado a um aumento da incidência de DA em crianças.²²

Existem diferentes poluentes do ar externo desde aqueles que provêm de fenómenos naturais (incêndios, vulcões, tempestades de areia), como do fumo proveniente do tráfego, do tabaco e de produtos de combustão, como dióxido de enxofre, monóxido de carbono e dióxido de nitrogénio ou até mesmo da queima de biomassa.^{23, 27}

Os poluentes do ar interno surgem, mais frequentemente, através dos fogões, materiais de construção, poluentes orgânicos, e de produtos de combustão.^{23, 27}

Julga-se que estes poluentes penetram a pele, por ligação ao EC e são capazes de entrar no sistema circulatório através dos capilares dérmicos. Esta penetração ocorre à custa da formação de espécies reativas de oxigénio, que, além de contribuir para o aumento da TEWL, danificam proteínas do EC da pele, permitindo a sua penetração e culminando em modificações no sistema imune. Uma investigação que se baseou na observação de biópsias da pele de 75 pacientes com DA corroborou esse mecanismo. Esta pesquisa também relata a existência de uma correlação entre a gravidade de DA e o dano provocado pelas espécies reativas de oxigénio no EC.²⁷

Embora o papel da poluição do ar seja apoiado por vários estudos epidemiológicos, ainda são necessários mais dados para nos ajudar a compreender os mecanismos fisiopatológicos através dos quais os poluentes contribuem para a DA.^{20, 24}

De notar que a evidência afirma que a minimização da exposição à poluição do ar, antes do nascimento e durante a fase precoce da infância, poderá diminuir o risco de desenvolver ou exacerbar a DA, em indivíduos suscetíveis.²⁰

Tabaco

Ainda permanece incerta a correlação existente entre o fumo do tabaco e o agravamento e/ou desenvolvimento de DA. Na verdade, muitos afirmam que esta relação existe apenas no período pós-natal, isto é, observou-se a existência de uma relação positiva entre o aparecimento e/ou agravamento de DA em indivíduos que são fumadores passivos e ativos. Já outros referem que a exposição ao tabaco, durante o período gestacional, aumenta o risco de desenvolvimento de DA.²⁸ Assim, a relação do tabaco com o início do aparecimento/agravamento de DA, continua por definir.

Porém, é verdade que as substâncias tóxicas provenientes do fumo do tabaco, como o monóxido de carbono e a nicotina, interferem na função da BC, causando um desequilíbrio, pelo dano oxidativo, e potenciando a penetração de alérgenos na pele. Afetará, de igual forma, a imunidade celular e humoral, com aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias e redução de citocinas anti-inflamatórias, e conseqüentemente, um aumento dos níveis de autoanticorpos.^{24, 27,28}

Hipótese da higiene

A hipótese da higiene defende que a exposição precoce dos indivíduos (sobretudo durante a infância) a agentes infecciosos e a locais com pouca higienização, não só diminui a suscetibilidade para desenvolver DA, como também confere proteção contra doenças alérgicas. Assim, as melhores condições de higiene, que se têm verificado nos últimos anos, contribuem para o aumento da prevalência de DA e de outras doenças alérgicas, essencialmente nos países desenvolvidos.²² O fenómeno aqui implícito e que tem sido proposto pelos investigadores é uma

ausência de estimulação antigénica, que resulta numa redução dos níveis de mediadores imunes, especialmente de citocinas reguladoras.²²

Numerosas pesquisas mostraram a existência de um possível fator protetor contra o desenvolvimento de DA em indivíduos que habitam em zonas rurais, perto de quintas ou que foram expostos frequentemente a animais de estimação, durante o período infantil ou até mesmo *in útero*. Esta proteção parece estar associada ao facto de haver maior exposição a agentes microbianos.^{27, 29}

Adicionalmente, outro ponto que apoia essa hipótese é o contacto entre crianças que frequentam o jardim-de-infância ou que estão em permanente contacto com irmãos/ãs mais velhos/as. Estas irão evidenciar menor risco para manifestação de doenças atópicas devido à maior probabilidade de poderem vir a contrair infeções nestas circunstâncias.²²

Ainda que esta hipótese possa estar a gerar controvérsia e resultados discordantes em várias investigações, na verdade, existem estudos que suportam a mesma. Silverberg et al. verificou que crianças de idades compreendidas entre os 8 e 10 anos infetadas pelo vírus de varicela zoster, apresentavam, subsequentemente, um risco reduzido para desenvolvimento de DA. Contudo, isto não é transversal a todos os vírus, sendo que nem todos poderão conferir a proteção verificada anteriormente. A título de exemplo, uma infeção pelo vírus herpes simplex pode ocasionar eczema herpético, e o vírus sincicial respiratório pode aumentar o risco de desenvolver DA, segundo algumas pesquisas.²⁷

A distinção entre o tipo de infeções que poderão ser prejudiciais ou benéficas relativamente ao desenvolvimento de DA é essencial através da realização de novas pesquisas neste sentido.^{22, 27}

Irritantes e outros alergénios

Certos alergénios do meio ambiente despoletam uma reação inflamatória na pele. Os ácaros, os alergénios mais comumente identificados no ambiente, destroem as ligações epiteliais existentes na pele, através da sua atividade enzimática, desintegrando a BC. As bactérias, os vírus e os fungos também são capazes de iniciar uma reação inflamatória, através da libertação de citocinas inflamatórias. O pó da casa, os pêlos de cães e gatos, bolor, baratas e alergénios externos como pólen de ervas daninhas, árvores e relva, conseguem, de forma semelhante, interagir com o sistema imune e promover a inflamação.^{7, 23}

Na verdade, num estudo chileno realizado a crianças com DA, entre 0-17 anos de idade, observou-se que as que habitavam em casas com altas concentrações destes alergénios, nomeadamente ácaros e pêlos de animais, manifestavam DA mais grave e lesões mais persistentes, em relação àquelas que viviam em casas com baixas concentrações dos mesmos.²² Não obstante, algumas investigações constataram que a exposição precoce aos pelos de cães conferiria proteção contra a DA, especialmente no primeiro ano de vida.^{7,22}

Indivíduos com mutações de FLG terão maior propensão para sensibilização alérgica, face à sua BC danificada, aumentando o risco de desenvolver DA.²⁴

pH

O pH da pele é naturalmente ácido, entre 4 e 6, sendo essencial para manter a integridade da pele e funciona como barreira para múltiplos microrganismos.

Indivíduos com DA têm um aumento dos níveis de pH, sendo mais alto em doentes com lesões ativas, em comparação com aqueles que estão assintomáticos. O aumento do pH induz uma destruição da BC e pode atrasar a recuperação da mesma. Nas situações em que existe um pH elevado, há diminuição da expressão de LEKT1, um inibidor da calicreína, levando a um aumento da descamação cutânea.^{7, 22}

Há vários comportamentos que podem causar desregulação do pH como, por exemplo, a utilização de sabonetes, detergentes e produtos de higiene desadequados. Estes irão facilitar a remoção do FHN e lípidos da pele, através da emulsificação lipídica, com consequente ativação das serina-proteases.^{7, 22}

Antibióticos

Os antibióticos, como os que são utilizados para infeções gastrointestinais ou respiratórias, se administrados durante o período gestacional ou nos primeiros anos de vida, podem aumentar o risco de desenvolvimento de DA. Estudos têm vindo a indicar que as alterações no microbioma do hospedeiro, para além de comprometerem a sua homeostasia, são capazes de gerar modificações na integridade da BC. Pensa-se que ocorrerá uma resposta imune alterada e uma ativação da resposta a alergénios do meio ambiente. De forma semelhante, a antibioterapia tópica, quando usada incorretamente, pode ocasionar um distúrbio da BC e facilitar a entrada de

agentes patogénicos e colonização cutânea. Contudo, ainda permanece por esclarecer se as alterações na pele, evidenciadas na DA, poderão ser provocadas pela administração precoce de antibióticos.^{24, 30, 31}

Dureza da água

Em áreas geográficas onde a água é dura, isto é, rica em minerais como carbonato de cálcio e magnésio, a prevalência de DA é superior, comparativamente a regiões em que a água é macia.

A presença de altas concentrações desses iões funciona como irritante da pele, especialmente pelos altos níveis de carbonato de cálcio, que provocam a TEWL em crianças com ou sem mutação de FLG. Adicionalmente, são necessárias maiores quantidades de sabão/detergentes para se formar espuma quando se utiliza água dura, o que irá promover ainda mais a desregulação da barreira epidérmica. Em contrapartida, o uso de água macia, como requer pouca quantidade de sabão para se obter espuma, e sendo pobre nos minerais acima mencionados, não apresenta o efeito nocivo descrito para a água dura.^{20, 27}

Com o contacto com a água dura, a pele torna-se seca e inflamada, havendo também um aumento do pH e da atividade das proteases, aceleração da degradação dos corneodesmossomas e conseqüente redução da síntese lipídica.²²

Fatores nutricionais desencadeantes

O eixo intestino-pele

Acredita-se que para além dos fatores desencadeantes ambientais já descritos anteriormente, a exposição dietética assumirá também um papel na patogénese da dermatite atópica. Estudos indicam que há uma associação positiva entre a disfunção da barreira intestinal e a gravidade da DA.²⁰ Portanto, torna-se essencial entender o vínculo existente entre o intestino e a pele, e relacioná-lo com a DA.

O eixo intestino-pele descreve o modo como o intestino pode influenciar a saúde da pele, pelas suas propriedades imunológicas e metabólicas. A pele e o intestino interagem entre si através de várias vias metabólicas, podendo levar a alterações no microbioma de ambas.²¹(Fig.5)

Constatou-se que, face à existência de uma grande quantidade de metabolitos microbianos do MI na circulação sanguínea de indivíduos com doenças cutâneas crónicas, estes estão sujeitos a modificações no microbioma cutâneo. Isto resulta do facto de estes metabolitos produzidos por bactérias do MI serem capazes de se acumular na pele e interferir com a síntese de queratina e diferenciação epidérmica, o que torna a BC instável e suscetível a colonização por bacterianas patogénicas.³²

O MI de pessoas com DA é composto por uma quantidade menor de bactérias consideradas “benéficas” como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, comparativamente a indivíduos saudáveis, apresentando uma elevada colonização por *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, e *Staphylococcus aureus*, o provoca um desequilíbrio do MI. Desta desregulação, inicialmente a nível intestinal, e, secundariamente, na pele, resulta uma alteração da resposta imune. Há um desequilíbrio sistémico no rácio de linfócitos Th2/células T reguladoras, resultante da ativação de linfócitos T e desregulação de citocinas imunossupressoras e células T reguladoras, responsáveis por manter o microbioma saudável, surgindo uma resposta imune tipo 2, frequentemente presente na DA.^{21, 32}

Adicionalmente, pela elevada colonização dessas bactérias a nível intestinal, surge também uma ativação de vias aferentes do sistema nervoso central, com libertação de neurotransmissores, que desencadeiam a libertação de hormonas, resultando uma resposta sistémica. A elevação de serotonina no sangue poderá, por exemplo, ser uma causa de prurido.³²

O prurido desencadeará uma disrupção da BC, predispondo à proliferação de *S. aureus* a nível cutâneo. Esta proliferação ocorre em cerca de 90% dos doentes com DA, e conduz a exacerbações da sintomatologia.³³

Outra situação que poderá contribuir para o desequilíbrio de células T reguladoras e o desencadear de uma resposta inflamatória é a presença de níveis baixos de AGCC. Este facto foi confirmado a partir da análise de amostras fecais, que constataram que indivíduos com DA tinham níveis fecais reduzidos deste tipo de ácidos gordos. Os AGCC (acetato, propionato e butirato) são produzidos por várias espécies bacterianas no intestino humano e regulam a produção de citocinas pro-inflamatórias por neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos T, mitigando, assim, a resposta inflamatória. Não obstante, também têm a capacidade de manter a diversidade do microbioma cutâneo, o que contribui para um melhor funcionamento da BC.^{20, 32}

Ora, baixos níveis de AGCC geram uma disfunção da barreira intestinal e, conseqüentemente, aumento da permeabilidade intestinal. Isto irá possibilitar a migração direta de bactérias para a corrente sanguínea, permitindo que atinjam vários órgãos, inclusivamente a pele, comprometendo a integridade da BC.³⁴

É importante realçar que a integridade do MI tem particular importância no período pré-natal e nos primeiros meses de vida, uma vez que é uma fase em que este se desenvolve e há maturação do sistema imune. Tendo isto em consideração, é possível inferir que se trata da altura da vida em que o indivíduo se torna mais suscetível ao aparecimento de doenças mediadas pelo sistema imune, como é o caso de DA.³⁵

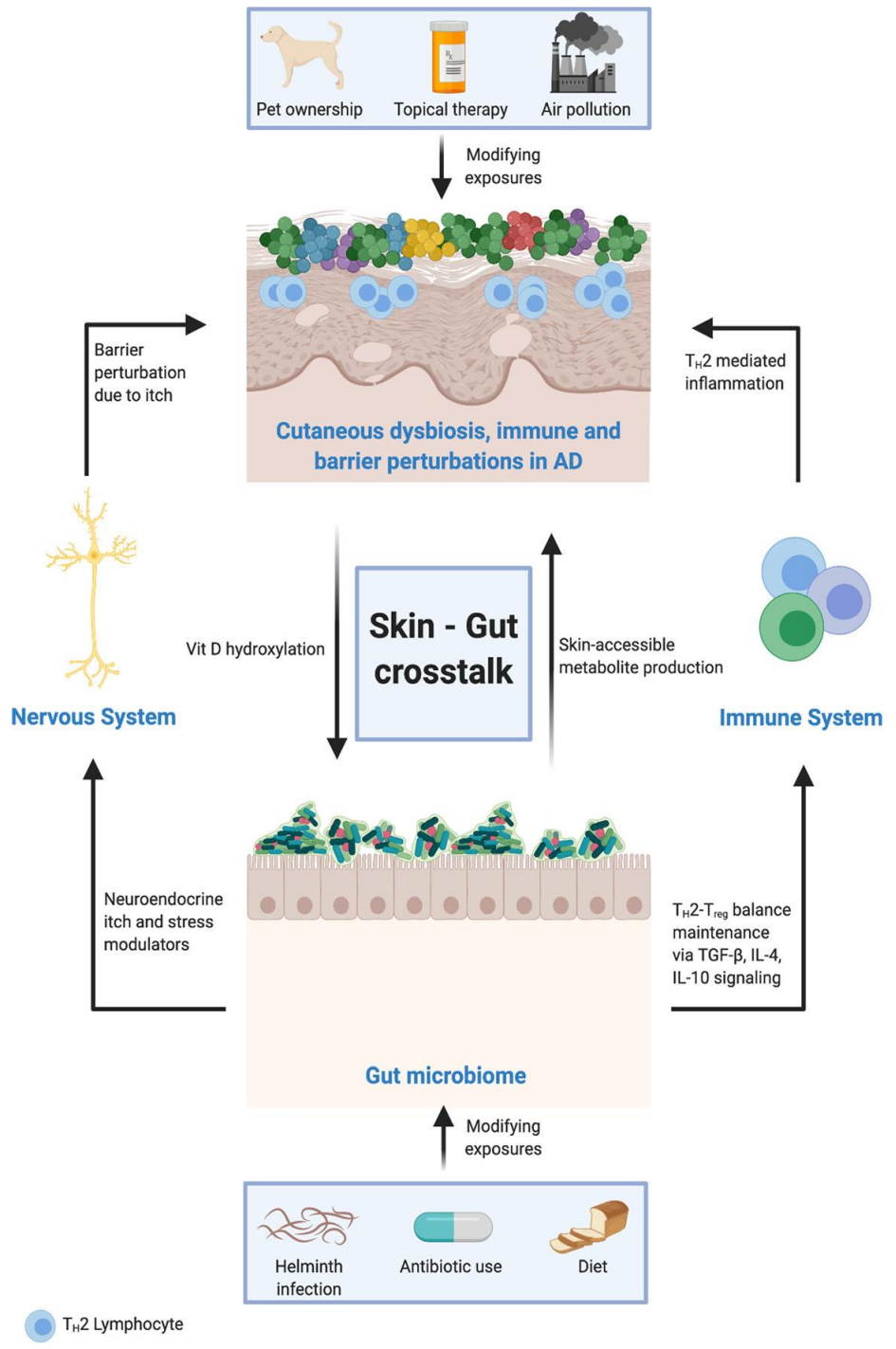


Figura 5- O papel do eixo intestino-pele na dermatite atópica. The Role of the Environment and Exposome in Atopic Dermatitis © 2021 by Stefanovic, N., Irvine, A.D. & Flohr, C is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Dieta

Cada vez mais estudos têm mostrado uma associação entre o MI, dieta e doenças inflamatórias crônicas. Nos últimos anos, a dieta ocidental tem sido a mais prevalente, nomeadamente uma dieta rica em comidas processadas, produtos enlatados, bebidas açucaradas e pobre em fibras, vitaminas e minerais. Os alimentos que compõem a dieta ocidental, por serem altamente calóricos, ricos em gorduras saturadas e trans e sódio, propiciam um stress oxidativo, incitando uma resposta inflamatória. Isto revela que o consumo destes alimentos altera a homeostase do MI.³⁶

Foi relatado que neste tipo de dieta, em que não há consumo de fibras, acaba por não ocorrer a fermentação destas a nível intestinal, ficando a produção de AGCC prejudicada (dado que estes se originam sobretudo da fermentação das fibras de hidratos de carbono não digeríveis). Assim, há diminuição do efeito anti-inflamatório que estes AGCC proporcionam, tanto a nível local como sistémico.^{33, 20} Simultaneamente, uma disponibilidade reduzida de fibras na dieta compromete a integridade da barreira intestinal, à custa da destruição bacteriana da camada glicoproteica da mucosa intestinal, como meio alternativo de obtenção de energia.^{33, 37,}

³⁶

Efetivamente, um estudo transversal da ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) demonstrou que crianças entre os 6 e 7 anos de idade que ingeriam *fast food* regularmente manifestavam DA grave com mais frequência. Concomitantemente, em idades entre os 13 e 14 anos, o consumo de *fast food*, manteiga, margarina e massa estava também fortemente associado a DA. Também se verificou a existência de uma relação entre a obesidade e a gravidade da DA, tanto em adultos, como em crianças, provavelmente secundária ao desequilíbrio do MI observado nesses indivíduos. Estes dados sugerem que uma dieta ocidental tem um papel prejudicial na DA e que, inversamente, uma dieta saudável e equilibrada ajuda a preveni-la. Contudo, mais estudos são necessários para se recomendar uma dieta específica aos indivíduos com DA.^{27, 38}

Prevenção

Como a DA é uma doença com alta prevalência nos primeiros dois anos de vida, as estratégias preventivas têm maior interesse durante o período pré-natal e idade precoce na infância.³⁹

Cuidados de pele

Como estratégia preventiva primária, estudos mostraram eficácia do uso de emolientes em recém-nascidos com elevado risco de desenvolverem DA. Pais de crianças com DA afirmaram que o uso diário de emolientes e cremes adequados para dermatite atópica levou a uma melhoria significativa das lesões eczematosas.^{7, 39} Vários pequenos estudos apontam que esta estratégia preventiva poderá levar a uma diminuição de em cerca de 30-50% de diagnósticos de DA aos 6 meses.⁷

Todavia, num estudo mais recente efetuado em dois hospitais na Alemanha, revelou que os emolientes, embora auxiliem no controlo de DA, não têm capacidade de prevenir o desenvolvimento de DA.⁴⁰

Ainda que seja discutível a regularidade com que se deve tomar banho, a maioria dos especialistas defende o banho diário, durante aproximadamente dez minutos, em água tépida. Esta medida auxilia na manutenção de uma pele hidratada, permite a limpeza da pele e melhora a penetração dos tratamentos tópicos. Uma boa rotina de cuidados de pele permite a redução da TEWL, que é imprescindível para uma reparação apropriada da BC, ajuda a controlar as crises e diminuir a necessidade de terapêuticas tópicas.^{7, 41}

Amamentação

O leite materno, pelos seus constituintes, tem uma influência muito positiva na saúde do recém-nascido. O leite materno é constituído por um número variável de moléculas e fatores imunes, células (neutrófilos, macrófagos e linfócitos B e T), sendo particularmente rico em AGPCL. A importância destes AG reside no facto de serem essenciais para a síntese de lípidos que intervêm em processos imunes e inflamatórios. Porém, por serem AG essenciais, o ser humano não é capaz de os sintetizar, obrigando à sua ingestão. Estes AGPCL são categorizados em ómega-3 e ómega-6, com propriedades anti-inflamatórias e pro-inflamatórias,

respetivamente, sendo o ácido araquidônico (AA) e o ácido docosa-hexaenóico (ADH) os mais comumente encontrados no leite materno. Participam no desenvolvimento de um microbioma intestinal adequado, assim como no bom funcionamento do sistema imunitário, essencialmente no que diz respeito à sensibilização alérgica.^{42, 43, 44}

Os AGPCL ômega-3, como o ADH e o ácido eicosapentaenóico (EPA), apresentam benefício imune pelas suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O consumo aumentado de AGCL ômega-3 durante a gravidez mostrou-se vantajoso como estratégia preventiva de doença atópica na infância, diminuindo o risco e a gravidade de DA no primeiro ano de vida da criança.^{42, 43}

A amamentação, por se associar a uma diminuição da morbidade e da mortalidade em crianças e a uma menor incidência de doenças alérgicas, e não só, é recomendada até aos 4-6 meses de idade. Em estudos recentes, a amamentação até aos 3-4 meses conferia um efeito protetor relativamente ao risco de DA, especialmente naqueles com história familiar de atopia. Pelo contrário, não existe evidência que apoie esta proteção quando o leite materno é fornecido para além dos 3-4 meses, destacando-se, inclusivamente, um aumento de risco de DA quando este é oferecido além dos 12 meses de idade, independentemente da existência ou não de história familiar de atopia.³⁵

Pelas propriedades imunes que o leite materno apresenta, é de grande interesse a realização de estudos adicionais para se compreender melhor o seu papel quanto à prevenção e melhoria da sintomatologia de DA.

Fórmulas hidrolisadas

Os leites de fórmula hidrolisada têm sido alvo de estudos de prevenção de alergias e de DA, apesar da grande discrepância dos resultados existentes.^{35, 39}

Sabe-se que a substituição de leite materno por leite de fórmula é necessária quando há uma reação alérgica do lactente a constituintes do leite da mãe. Estudos identificaram uma redução significativa da incidência de DA, em crianças com 1 ano de idade, que foram submetidas a esta troca e alimentadas com fórmulas hidrolisadas.²²

Num estudo observacional demonstrou-se igualmente uma melhoria da sintomatologia e da duração da DA, com a mudança para leite de fórmula hidrolisada, independentemente do sexo, idade e história familiar de atopia.²²

Porém, também se verificou que crianças alimentadas com leites artificiais apresentavam uma colonização intestinal por *E.coli* e *Clostridium* superior àquelas que eram alimentadas apenas com leite materno. Estas alterações poderão dever-se ao facto destes tipos de leites serem ricos em açúcares, o que favorece a proliferação destas bactérias nocivas, alterando o MI.⁴⁵

Assim, não há conclusões definitivas nem evidências fortes o suficiente para defender esta substituição, uma vez que não se consegue confirmar que fórmulas hidrolisadas ou parcialmente hidrolisadas previnam o aparecimento de DA, mesmo em crianças de alto risco.⁴²

Tempo para introdução de alimentos sólidos

Até há muito pouco tempo pressupunha-se que a introdução precoce de alimentos sólidos estaria associada a um aumento de risco de a criança desenvolver doença alérgica. Por esta razão, a diversificação alimentar era efetuada mais tarde, com o intuito de reduzir esse risco.

Atualmente, já foi comprovado que este argumento é falso, constatando-se que a introdução tardia de alimentos sólidos não diminui o risco de sensibilização alérgica ou de doenças atópicas. Inclusivamente, estudos observacionais destacaram que atrasar a introdução de alimentos sólidos seria mesmo capaz de aumentar o risco de DA.³⁵

O estudo HYGIENE de Turati, que comparava crianças alimentadas com leite materno exclusivo até aos 4-5 meses, com crianças que tinham iniciado a diversificação alimentar nessa idade, provou que a introdução alimentar sólida aos 4-5 meses se relacionava inversamente com a possibilidade de vir a ter DA, mostrando que a introdução precoce de alimentos sólidos reduz o risco de desenvolver DA.³⁹

O atraso da diversificação alimentar, além dos 6 meses, deve ser evitado, já que pode trazer repercussões negativas para a saúde da criança (baixo ganho ponderal, consumo inadequado de calorias, défice de ferro, atraso no desenvolvimento psicomotor, um atraso da fala e aversão a alimentos sólidos).⁴²

Probióticos

Segundo a OMS, os probióticos definem-se como bactérias que, quando fornecidas em quantidades adequadas, têm efeitos positivos na saúde do hospedeiro.⁴⁶

Estes têm sido cada vez mais incluídos na dieta nos últimos anos, sendo encontrados em alimentos fermentados como iogurtes, queijos, vinagre de sidra, *kimchi*, pickles, existindo também sob a forma de suplementos.^{47, 46}

Os principais mecanismos biológicos através dos quais os probióticos atuam são: adesão à mucosa do TGI e interação com os agentes microbianos comensais da flora, estimulando o seu crescimento e inibindo a propagação e o crescimento de agentes patogénicos. Isto permite modular a flora intestinal, o sistema imune e o eixo pele-intestino.^{47, 46}

De entre as várias bactérias probióticas, as mais comumente usadas nos suplementos de probióticos são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.^{47, 46} Num estudo caso-controlo efetuado em indivíduos com DA, cujos níveis intestinais de *Bifidobacterium* se mostraram inferiores aos normais, as manifestações associadas a DA eram mais graves, indicando uma correlação inversa entre os níveis desta bactéria e gravidade da doença, o que sugere que a flora intestinal pode desempenhar uma função na patogénese de DA.³⁵

Os indivíduos com EA têm uma elevada permeabilidade intestinal, com passagem fácil de antígenos exógenos, bem como uma redução dos níveis de células T reguladoras. Nestes casos, a administração de probióticos poderá estimular a produção destas células reguladoras, equilibrando a resposta imune (ativação da resposta imune Th1 e inibição da Th2).^{47, 48}

O tratamento pré-natal e pós-natal com *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* tem mostrado redução de incidência de DA em crianças, indicando que esta suplementação poderá influenciar a inflamação na pele e proteger as crianças contra o desenvolvimento de DA.³⁵ Contudo, os efeitos de tipos específicos de probióticos permanecem desconhecidos, a longo prazo, fazendo com que seja difícil a recomendação dos mesmos.³⁵

Existem limitações quanto ao efeito dos probióticos no alívio dos sintomas de DA, havendo necessidade de estudos rigorosos e ensaios clínicos para que isto seja demonstrado em diferentes grupos de pacientes estratificados por idade, sexo e doenças concomitantes.^{22, 49}

Prebióticos

Os prebióticos são fibras não digeríveis, como oligossacarídeos, inulinas e galactooligosacarídeos, que estimulam a atividade do MI e de bactérias benéficas para a saúde intestinal. Ao ocorrer a fermentação dos hidratos de carbono não digeríveis, as bactérias irão produzir ácidos gordos de cadeia curta. Os AGCC têm propriedades anti-inflamatórias, sendo capazes de inibir citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) e de diminuir a quantidade de IFN- γ (citocinas pró-inflamatórias provenientes de células Th1), contribuindo para a homeostase da flora intestinal. Presume-se que os prebióticos poderão estar associados a uma melhoria da sintomatologia da DA.³³

O efeito da suplementação com prebióticos na prevenção e tratamento de DA tem sido menos estudado que o efeito dos probióticos, estando documentado que o uso de galactooligosacarídeos e de fructooligosacarídeos favorece a redução de risco para DA. No entanto, a longo prazo, desconhecem-se dados que possam confirmar esta afirmação.⁴⁸

Dieta

Este tópico tem sido amplamente explorado, mais precisamente a dieta materna, e se esta influencia ou não o aparecimento de doenças alérgicas. Muitos afirmam que a dieta da mãe, essencialmente durante o período pré-natal e neonatal (aquando da amamentação), deve ser alvo de estudo, como medida preventiva para DA.

Tem-se vindo a observar que a inclusão de peixe com elevado teor de gordura na dieta da mãe confere proteção contra doenças atópicas. Os peixes gordos, por serem ricos em AGPCL ómega-3, impossibilitam a formação de leucotrienos e de prostaglandinas, reduzindo a possibilidade de desencadear uma sensibilização alérgica.²²

Um estudo coorte efetuado durante 4 semanas da gravidez, revelou que a ingestão deste tipo de peixe se relacionava negativamente com o desenvolvimento de DA. Pelo contrário, se a dieta da mãe for pobre em peixe gordo e rica em óleos vegetais e margarinas, aumentavam as manifestações de DA nos primeiros 2 anos de vida.^{22, 50}

A suplementação com óleos de peixe, com elevado teor de AGPCL ómega-3, tem sido proposto como suplemento para grávidas, já que se identificou uma diminuição na incidência de DA se se efetuar esta suplementação durante a gravidez e nos primeiros anos de vida da criança.

Contudo, estes estudos permanecem inconsistentes, dado que outros não reportaram diferenças estatisticamente significativas. Desta forma, torna-se essencial novas pesquisas que permitam um acompanhamento a longo prazo, para averiguar se essa suplementação, antes do nascimento e em fase precoce da infância, pode, efetivamente, ser considerada uma estratégia preventiva primária para EA.^{22, 35}

Como já foi visto anteriormente, uma dieta rica em fibras beneficia o desenvolvimento do MI. O MI participa na maturação de células Th1 e T reguladoras, essencialmente durante o período fetal, com uma atenuação da resposta imune e da sensibilização alérgica, sobretudo pela função das células T reguladoras, fundamentais para garantir a tolerância imune e a prevenção da autoimunidade.³³

Como os indivíduos com DA têm valores baixos de bactérias consideradas “benéficas” para o intestino, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e elevada quantidade de bactérias prejudiciais, como *E.coli*, *Clostridium difficile* e *Staphylococcus aureus*, há um desequilíbrio da resposta imune, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. A modificação de dieta para uma que seja rica em fibras, poderá corrigir esse desequilíbrio intestinal e, por conseguinte, diminuir o risco de se desenvolver DA.³³

O consumo de vegetais e frutas tem sido eficaz na melhoria da sintomatologia de DA, pela elevada concentração de flavonoides que fazem parte da sua composição.⁴² Postula-se que esta melhoria esteja associada aos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, diminuição da concentração de biomarcadores inflamatórios, como TNF- α , PCR, interleucina, fosfolipase A2 e de histamina, predominando um estado anti-inflamatório.⁴²

Um estudo mostrou que uma adesão a uma alimentação à base de plantas levava a uma diminuição da sensibilização alérgica crónica, e, ao mesmo tempo, a uma diminuição de incidência de DA moderada-grave, em adultos jovens chineses.³⁷

Vitaminas

A vitamina D, de acordo com pesquisas efetuadas, tem uma ligação com a fisiopatologia do EA. Foi estudada a sua relação com a DA, tendo-se chegado à conclusão de que a sua presença em altas concentrações no leite materno, se associava a um risco diminuído de atopia em idade pediátrica. Contrariamente, níveis reduzidos de vitamina D no leite da mãe, acarretavam um risco acrescido para DA.^{22, 51} Contudo, um estudo coorte prospetivo veio

contradizer esta afirmação, reportando a inexistência de um efeito significativo dos níveis de vitamina D durante o 2º trimestre da gravidez e ao nascimento, e o risco de desenvolvimento de EA nos primeiros 4 anos de vida.²⁹ Apesar da existência destes estudos, é necessário um melhor esclarecimento sobre a influência da vitamina D e DA na infância.^{22, 51}

A vitamina D é obtida a partir de alimentos, em particular, fígado de bacalhau, salmão, atum, fígado de carne e ovos. Os seus níveis são não só influenciados pela dieta, mas pela exposição solar. Uma dieta rica em vitamina D associada a exposição solar facilita a subida dos níveis desta vitamina, revelando-se uma estratégia preventiva importante.⁵²

É de realçar que, se administrada em elevadas quantidades, a vitamina D poderá ser prejudicial. É importante estar atento à quantidade administrada, de modo a prevenir efeitos adversos.⁵²

Outras vitaminas, como as vitaminas C e E, podem ter um papel positivo no curso de DA. Um estudo sistemático mostrou que, a suplementação com vitaminas C e E, poderia trazer melhoria da sintomatologia de DA e ser benéfico para o controlo das agudizações da doença.⁴²

Existe, pois, uma discrepância dos dados relativamente à suplementação vitamínica e o efeito que poderá ter na DA.

Zinco

O zinco, um mineral presente em quantidade elevada em alguns alimentos, como é o caso das ostras, do fígado de porco e do ombro de vaca, participa como cofator no crescimento, proliferação e regeneração celular, contribuindo para a atividade de centenas de enzimas. Este mineral terá propriedades anti-inflamatórias, razão pela qual se admite que desempenhe um papel na prevenção de DA.⁵¹

Em indivíduos com DA foi relatado o défice de zinco, pelo que se considera que a suplementação com este mineral possa ser preventiva quanto ao desenvolvimento de DA. No entanto, a evidência ainda não permite suportar esta recomendação clínica.⁵¹ Foi demonstrado em algumas pesquisas que a suplementação com zinco nas crianças, não só originava uma diminuição da TEWL e do prurido, como também se relacionava com uma redução da área da superfície corporal afetada e da gravidade do eczema.⁵¹

Discussão e Conclusão

A dermatite atópica, uma doença de evolução crónica e recidivante tem um impacto negativo na qualidade de vida do doente. Apesar de haver tratamentos farmacológicos bem definidos, é fundamental efetuar estudos adicionais no sentido de prevenir a doença. Pretende-se um plano terapêutico baseado em estratégias não farmacológicas, de modo a prolongar o tempo entre as crises de eczema, minimizando as repercussões inerentes à DA e o seu impacto na vida diária. Ressalva-se, no entanto, que a sua eficácia não é superior à dos tratamentos farmacológicos estipulados para estes doentes.

A inexistência de uma cura para DA torna imprescindível o conhecimento de estratégias preventivas para impedir, essencialmente, as exacerbações.

Esta revisão demonstra que está comprovada a existência de diversos fatores de agravamento, pelo que os doentes devem ter a capacidade para identificar os mesmos e, assim, procurar evitar climas secos, com pouca humidade, e temperaturas extremas; a exposição a poluentes do ambiente, tanto interno como externo; irritantes e alergénios, e dar primazia a uma boa hidratação diária da pele e a uma dieta saudável, preferencialmente rica em fibras. Porém, os malefícios provocados pelo tabaco, obesidade e antibióticos requerem investigação adicional.

Relativamente à influência dos probióticos, da amamentação e da suplementação vitamínica e mineral, é incerto o seu papel no curso da doença, apesar de múltiplos estudos tentarem clarificar o seu contributo. Assim, por serem temas promissores quanto à prevenção de DA, é essencial a realização de novas investigações para determinar o seu benefício a longo prazo.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Leonor Ramos por ter aceitado o convite para ser minha orientadora, pela revisão da tese e por todas as sugestões pertinentes que apresentou.

À minha mãe, aos meus irmãos e restante família pelo apoio incondicional e por sempre acreditaram em mim e nas minhas capacidades. Sem o vosso apoio ao longo destes 6 anos, nada disto seria possível.

Ao José Sousa por todo o amor, carinho e incentivo que me proporcionou ao longo desta árdua jornada, um obrigada nunca será suficiente para poder demonstrar a gratidão que sinto.

Às minhas colegas de casa e melhores amigas, Silvana e Ana Catarina, por serem o meu ombro amigo, por celebrarem comigo todas as vitórias, mas também por estarem presentes nos momentos mais difíceis. Certamente que, sem vocês, Coimbra não teria o mesmo encanto.

Por último, ao meu pai, que apesar de não estar presente fisicamente, foi o meu maior impulsionador para a concretização deste sonho, pelo exemplo de resiliência, força e de humildade que mostrou em vida.

Referências bibliográficas

1. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, et al. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port* 2019; 32: 606–613.
2. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Pediatric Drugs* 2022; 24: 293–305.
3. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergology International* 2022; 71: 31–39.
4. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: An indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008; 17: 1063–1072.
5. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochemia Medica* 2019; 29: 214–227.
6. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin microbiome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: 358–366.
7. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2021; 43: 105–125.
8. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*; 22. Epub ahead of print 2 April 2021. DOI: 10.3390/ijms22084130.
9. Ständer S. Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 1136–1143.
10. Furue M, Ulzii D, Vu YH, et al. Pathogenesis of atopic dermatitis: Current paradigm. *Iranian Journal of Immunology* 2019; 16: 97–107.

11. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin MC, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*; 23. Epub ahead of print 1 May 2022. DOI: 10.3390/ijms23105318.
12. Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs and Aging* 2020; 37: 149–160.
13. Chatrath S, Silverberg JI. Phenotypic differences of atopic dermatitis stratified by age. *JAAD Int* 2023; 11: 1–7.
14. Lobefaro F, Gualdi G, Di Nuzzo S, et al. Atopic Dermatitis: Clinical Aspects and Unmet Needs. *Biomedicines*; 10. Epub ahead of print 1 November 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10112927.
15. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*; 12. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1177/20406223211002979.
16. Vakharia PP, Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. *American Journal of Clinical Dermatology* 2019; 20: 771–779.
17. Salimian J, Salehi Z, Ahmadi A, et al. Atopic dermatitis: molecular, cellular, and clinical aspects. *Molecular Biology Reports* 2022; 49: 3333–3348.
18. *Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review CLINICAL MANAGEMENT extra CASE STUDY*, <http://cme.lww.com> (2018).
19. Galli E, Cinicola B, Carello R, et al. Atopic dermatitis. *Acta Biomedica* 2020; 91: 1–10.
20. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 75: 63–74.
21. Stefanovic N, Irvine AD, Flohr C. The Role of the Environment and Exposome in Atopic Dermatitis. *Current Treatment Options in Allergy* 2021; 8: 222–241.

22. Narla S, Silverberg JI. The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis. DOI: 10.1007/s11882-020-00971-z/Published.
23. Çetinarslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis-an update. *Frontiers in Molecular Biosciences*; 10. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1159404.
24. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, et al. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *BioMed Research International*; 2019. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1155/2019/2450605.
25. Yang S, Zhu T, Wakefield JS, et al. Link between obesity and atopic dermatitis: Does obesity predispose to atopic dermatitis, or vice versa? *Experimental Dermatology* 2023; 32: 975–985.
26. Guo Z, Yang Y, Liao Y, et al. Emerging Roles of Adipose Tissue in the Pathogenesis of Psoriasis and Atopic Dermatitis in Obesity. *JID Innov* 2022; 2: 100064.
27. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017; 13: 15–26.
28. Kim SY, Sim S, Choi HG. Atopic dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. *PLoS One*; 12. Epub ahead of print 1 November 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0187453.
29. Ye S, Mo X, Liu J, et al. *Factors Influencing Atopic Dermatitis Incidence in Offspring*, <http://ijaai.tums.ac.ir> (2019).
30. Cait A, Wedel A, Arntz JL, et al. Prenatal antibiotic exposure, asthma, and the atopic march: A systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 77: 3233–3248.
31. Mazur M, Tomczak H, Łodyga M, et al. The Intestinal and Skin Microbiome in Patients with Atopic Dermatitis and Their Influence on the Course of the Disease: A Literature Review.

- Healthcare (Switzerland)*; 11. Epub ahead of print 1 March 2023. DOI: 10.3390/healthcare11050766.
32. Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol* 2021; 39: 829–839.
33. Kurniawan M, Matthew F. The Role of Dietary Fiber or Prebiotics in Atopic Dermatitis. *World Nutrition Journal* 2023; 6: 10–19.
34. Xiao X, Hu X, Yao J, et al. The role of short-chain fatty acids in inflammatory skin diseases. *Frontiers in Microbiology*; 13. Epub ahead of print 2 February 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1083432.
35. Trikamjee T, Comberitati P, D’Auria E, et al. Nutritional Factors in the Prevention of Atopic Dermatitis in Children. *Frontiers in Pediatrics*; 8. Epub ahead of print 12 January 2021. DOI: 10.3389/fped.2020.577413.
36. Ilaria P, Ersilia T, Nicoletta B, et al. The Role of the Western Diet on Atopic Dermatitis: Our Experience and Review of the Current Literature. *Nutrients*; 15. Epub ahead of print 1 September 2023. DOI: 10.3390/nu15183896.
37. Lim JJ, Reginald K, Say Y-H, et al. A dietary pattern of frequent plant-based foods intake reduced the associated risks for atopic dermatitis exacerbation: Insights from the Singapore/Malaysia cross-sectional genetics epidemiology cohort. *BMC Public Health*; 23. Epub ahead of print 19 September 2023. DOI: 10.1186/s12889-023-16736-y.
38. McAleer JP. Obesity and the microbiome in atopic dermatitis: Therapeutic implications for PPAR- γ agonists. *Frontiers in Allergy*; 4. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.3389/falgy.2023.1167800.
39. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev* 2019; 16: 115–122.

40. Harder I, Stölzl D, Sander N, et al. Effects of Early Emollient Use in Children at High Risk of Atopic Dermatitis: A German Pilot Study. *Acta Derm Venereol*; 103. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.2340/actadv.v103.5671.
41. Alenazi SD. Atopic dermatitis: a brief review of recent advances in management. *Dermatol Reports*. Epub ahead of print 23 May 2023. DOI: 10.4081/dr.2023.9678.
42. Khan A, Adalsteinsson J, Whitaker-Worth DL. Atopic dermatitis and nutrition. *Clin Dermatol* 2022; 40: 135–144.
43. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: A narrative review. *Nutrients* 2021; 13: 1–21.
44. Fenton C, Lee A. Take a fresh look at diet and atopic dermatitis. *Drugs and Therapy Perspectives* 2023; 39: 102–106.
45. Mazur M, Tomczak H, Łodyga M, et al. The Intestinal and Skin Microbiome in Patients with Atopic Dermatitis and Their Influence on the Course of the Disease: A Literature Review. *Healthcare (Switzerland)*; 11. Epub ahead of print 1 March 2023. DOI: 10.3390/healthcare11050766.
46. Bodke H, Jogdand S. Role of Probiotics in Human Health. *Cureus*. Epub ahead of print 10 November 2022. DOI: 10.7759/cureus.31313.
47. Anania C, Brindisi G, Martinelli I, et al. Probiotics Function in Preventing Atopic Dermatitis in Children. *International Journal of Molecular Sciences*; 23. Epub ahead of print 1 May 2022. DOI: 10.3390/ijms23105409.
48. Das A, Panda S. Role of Elimination Diet in Atopic Dermatitis: Current Evidence and Understanding. *Indian Journal of Paediatric Dermatology* 2021; 22: 21.
49. Fang Z, Li L, Zhang H, et al. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Frontiers in Immunology*; 12. Epub ahead of print 14 July 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720393.

50. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, et al. *Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age 1-3*. 2007.
51. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrition and atopic dermatitis. *Journal of Nippon Medical School* 2021; 88: 171–177.
52. Rustad AM, Nickles MA, Bilimoria SN, et al. The Role of Diet Modification in Atopic Dermatitis: Navigating the Complexity. *American Journal of Clinical Dermatology* 2022; 23: 27–36.