

ESPECIALIDADES **EM FOCO**

Tratamento tópico repositor de barreira e de controle da disbiose em cães com **Dermatite Atópica**

Prof. Dr.

Marconi Rodrigues de Farias

- Médico-Veterinário, Mestre em Clínica Veterinária pela FMVZ - UNESP - Botucatu e Doutor em Alergia e Imunologia Clínica pela FM-UFPR
- Professor de Dermatologia e Alergologia Veterinária e da Pós-Graduação em Ciência Animal - PUCPR
- Coordenador Científico da Especialização em Dermatologia e Alergologia Veterinária da ANCLIVEPA-SP



saiba mais:

vetnil.com.br

VETNIL®



ÍNDICE

Pele enquanto barreira.....	04
Queratinização e epidermopoiese.....	04
A dermatite atópica	07
Dermatite atópica e alterações intrínsecas da barreira da pele	07
Resposta Th2 na dermatite atópica	08
Alterações secundárias da barreira cutânea na dermatite atópica	09
Microbioma e disbioses	10
Terapia tópica e reposição da barreira cutânea	11
• Extrato glicerinado da casca de angico	11
• Vitamina A.....	12
• Óleo de maracujá	12
• Glicerina.....	12
• Propanediol.....	12
Terapia tópica prebiótica e probiótica	12
Considerações finais.....	13
Referências	13

Pele enquanto barreira

Dentre as superfícies corporais, a pele tem um estreito contato com o meio ambiente e compõe uma importante barreira entre este e o organismo. Enquanto barreira, a pele representa uma:

- **Barreira microbiana:** composta por um conjunto de microrganismos e seu material genético (microbioma) que ocupam todos os nichos da superfície cutânea, e impede a penetração e colonização da pele por agentes infecciosos potencialmente patogênicos;

- **Barreira física:** representada pela camada córnea, que é a camada mais externa da epiderme, composta por células anucleadas, compactadas e aderidas umas às outras (corneócitos), e por moléculas juncionais (junções oclusivas – *tight junctions*) que garantem a união entre os queratinócitos da camada granulosa na região subcórnea;

- **Barreira química:** representada por uma emulsão lipídica e peptídeos antimicrobianos que preenchem os espaços intercelulares, impedindo a penetração percutânea de antígenos ambientais, irritantes primários e agentes infecciosos, mantendo o efeito antimicrobiano da superfície corporal;

- **Barreira contra radiação:** representada pelos melanócitos, que produzem e distribuem melanina, visando a absorção de radiação, mormente a ultravioleta;

- **Barreira imunológica:** composta pelos queratinócitos, células apresentadoras de antígenos, linfócitos T inatos, plasmócitos e mastócitos que, de forma conjugada, formam o sistema imune associado à pele, sendo capazes de organizar uma resposta imunológica não específica imediata, e específica contra qualquer antígeno que penetre por via percutânea e atinja a camada granulosa;

- **Barreira neurogênica:** composta por inúmeras terminações nervosas e fibras axonais, que garantem a percepção dos estímulos ambientais, agressores ou não, e, por via neuronal direta ou neuroimune, leva à percepção de estímulos como tato, prurido, dor, dentre outros.

A representação esquemática das barreiras que compõem a epiderme está ilustrada na figura 1.

Queratinização e epidermopoiese

A pele é formada pela epiderme, derme e tecido subcutâneo. A epiderme é a primeira camada da pele, separada da derme pela membrana basal e composta pelos estratos basal, espinhoso, granuloso e córneo.

O estrato basal é formado por queratinócitos que advêm de células pluripotenciais, possuem atividade mitótica regular que permite sua migração ao longo da epiderme e a formação das demais camadas (epidermopoiese). Em cães e gatos, geralmente, a migração dos queratinócitos e a renovação da epiderme ocorre a cada 21 dias.

Sobre o estrato basal, temos o estrato espinhoso, composto

por queratinócitos aderidos e com percentual variável de pigmento melânico.

Acima do estrato espinhoso, temos o estrato granuloso, que é o principal responsável pelo processo de queratinização e formação da camada córnea. No interior dos queratinócitos na camada granulosa, ocorre a formação dos corpúsculos lamelares. Esses corpúsculos são repletos de uma matriz lipídica, composta por colesterol, ésteres de colesterol, ácidos graxos e esfingoides. Paralelo à formação dos corpúsculos lamelares, há a formação dos corpúsculos de queratohialina, repletos de grânulos de queratina e outras proteínas estruturais.

À medida que os queratinócitos da camada granulosa ascendem pela epiderme, esses produzem peptídeos antimicrobianos (AMPs), como as defensinas e catelicidinas, que também compõem os corpúsculos lamelares; e proteínas terminais, como a filagrina (um componente maior dos grânulos de queratohialina). Durante a diferenciação terminal, a pró-filagrina gera múltiplos monômeros de filagrina, que se ligam aos filamentos de queratina no citoesqueleto do queratinócito, formando um complexo filagrina-queratohialina que se liga ao envelope cornificado.

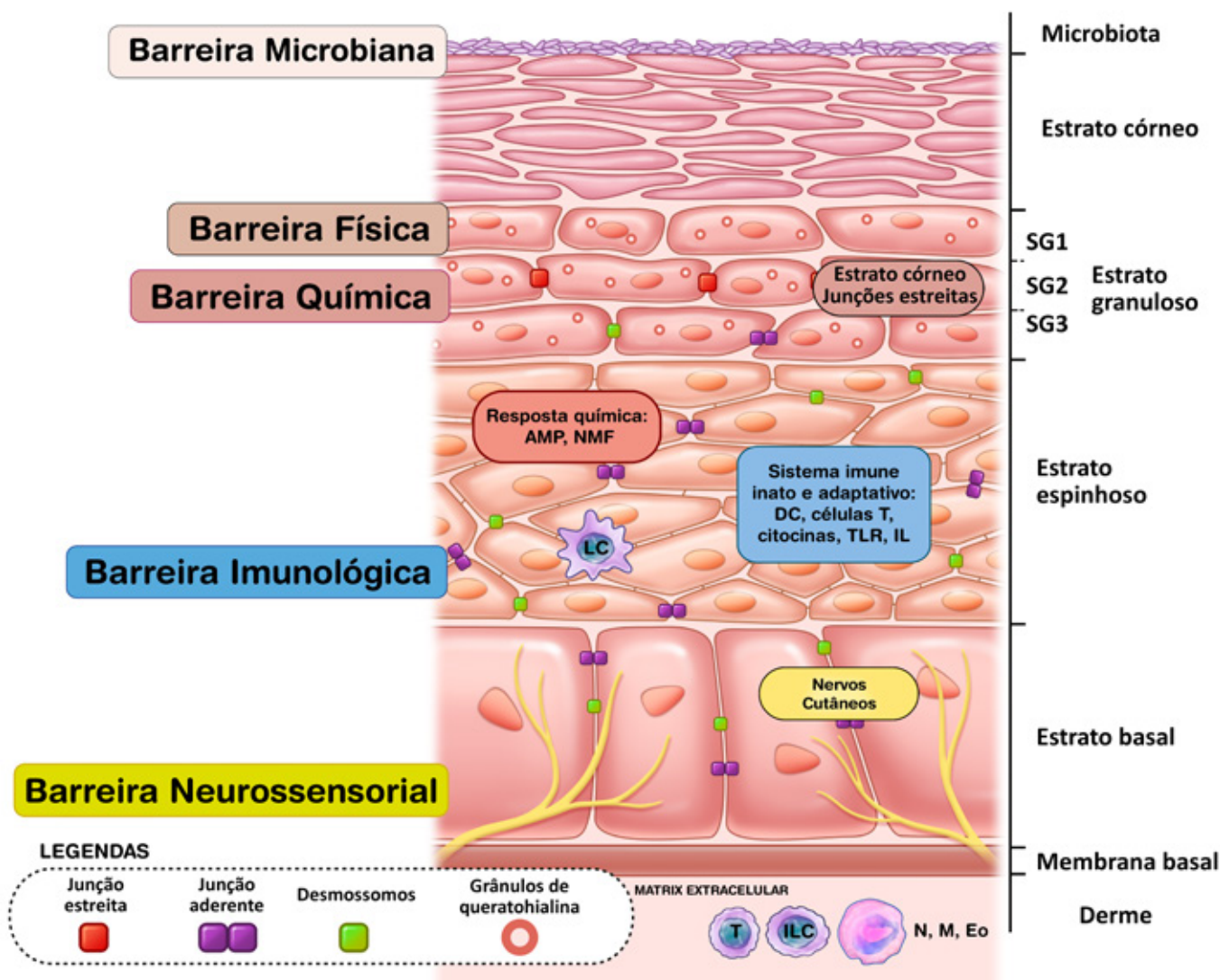
Assim, com a evolução da epidermopoiese e da queratinização, os queratinócitos da camada granulosa sofrem apoptose e picnose, os corpúsculos lamelares se aderem à membrana celular, e a retração da queratina pela filagrina permite a compactação celular e a formação dos corneócitos.

Com a compactação celular, todo material lipídico e os peptídeos antimicrobianos dos corpúsculos lamelares são extruídos para o espaço extracelular. A junção dos esfingoides com as moléculas de ômega formam as ceramidas, as quais se distribuem de forma bilaminar e homogênea, recobrendo toda a superfície dos corneócitos, nos espaços intercelulares.

Este filme lipídico que reveste os queratinócitos tem como principais funções: promover a adesão entre os corneócitos e preencher todos os espaços intercelulares, garantindo a barreira física tegumentar; evitar a perda de água transepidérmica e garantir atividade antimicrobiana, por meio dos peptídeos antimicrobianos.

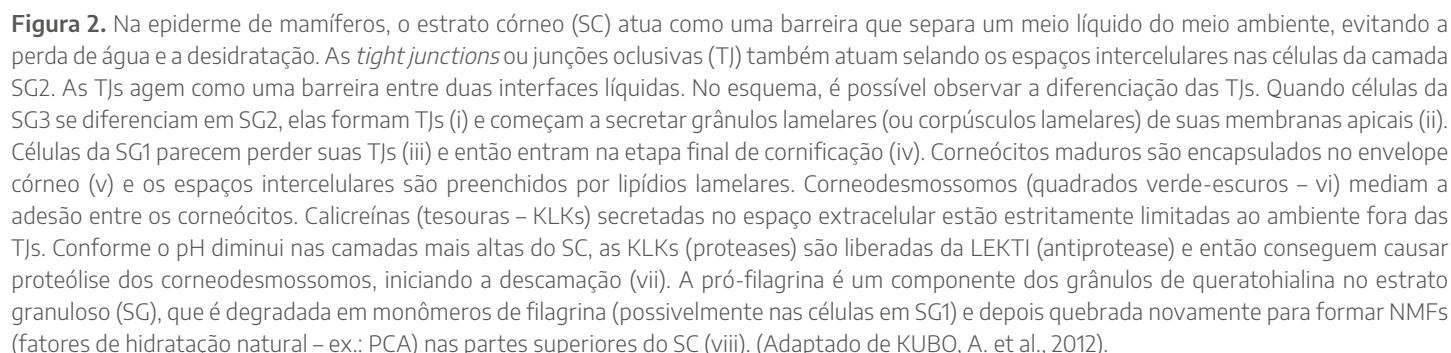
Após a formação da camada córnea, as moléculas de filagrina são degradadas em fragmentos de filagrina, que compõem os **fatores de hidratação natural (NMF), tendo como um dos principais representantes o PCA sódico**, além de aminoácidos livres, ureia e lactato, o que aumenta a pressão oncótica no interior do estrato córneo, desenvolvendo um efeito higroscópico que atrai água e permite sua hidratação.

Com a formação dos fragmentos de filagrina, ocorre a liberação de moléculas de hidrogênio que são responsáveis pela diminuição do pH da superfície corporal que, além de efeito antimicrobiano, permite a ativação de proteases endógenas, que degradam os corneodesmosomos e permitem a descamação dos corneócitos, completando o processo de queratinização e epidermopoiese. Esses processos estão representados na figura 2.



AMP: peptídeo antimicrobiano; DC: célula dendrítica; Eo: eosinófilo; IL: interleucina; ILC: célula inata linfóide; LC: célula de Langerhans; M: macrófago; N: neutrófilo; NMF: fator de hidratação natural; TLR: receptor do tipo Toll.

Figura 1. Esquema das barreiras cutâneas de acordo com a estratificação da pele (iniciando da camada mais próxima à derme: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso (subdividido em SG1, SG2 e SG3) e estrato córneo (mais externo, onde a microbiota fica em contato). Metabólitos microbianos contribuem para uma barreira epidérmica saudável de diferentes formas. A microbiota produz AMPs, assim como ácidos graxos livres, que estimulam o sistema imune inato. A barreira física é formada por corneócitos; desmossomos e claudinas (proteínas que formam as junções intercelulares); e lipídios. A barreira química é composta de moléculas que contribuem para hidratação (como as NMFs) e previnem infecções (como os AMPs). A barreira imunológica envolve componentes do sistema imune inato (como os AMPs, produzidos pelos queratinócitos) e sistema imune adaptativo (como LC e linfócitos). As células de Langerhans (no estrato espinhoso) posicionam seus dendritos para cima (em direção ao estrato granuloso), estando prontas para detectar antígenos quando há perturbação local. Componentes do sistema neurossensorial funcionam como sensores de perigo e incluem queratinócitos e canais iônicos expressados nos nervos cutâneos. Ao serem ativados, terminais nervosos sensoriais liberam neuropeptídeos, como a substância P, o que está relacionado a prurido, dor e inflamação. (Adaptado de LUGER, T. et al., 2021).



A dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é uma dermatopatia crônica, inflamatória e pruriginosa, que acomete cães geneticamente predispostos. Avanços no entendimento de sua etiopatogenia sugerem que a DA é uma síndrome clínica multifatorial, resultado de uma complexa combinação de fatores como anormalidades de barreira cutânea, hiperreatividade da resposta imunológica e hiperestimulação neuroimune, que resultam em hipersensibilização, infecções recorrentes, hipersensibilidade aos alérgenos ambientais, alimentares e de origem microbiana.

Cães com DA manifestam sinais clínicos perenes e sofrem exacerbações sazonais, dependendo dos gatilhos envolvidos. O início da manifestação dos sinais clínicos varia entre seis meses e três anos de idade e, nos casos de início antes do primeiro ano de vida, 38-48% estão relacionados à sensibilização alimentar.

Estudos têm apontado forte predisposição para cães das raças Golden Retriever, Labrador Retriever, Pastor Alemão, West Highland White Terrier, Lhasa Apso, Shih-Tzu, Beagle e Buldogues Franceses e Ingleses. Entretanto, esses achados sofrem importante variação regional. Até o momento, não foi encontrada evidência científica significativa sobre predisposição sexual entre a população canina atópica.

O prurido é o principal sinal clínico da DA, sendo crônico, perene, intenso a grave e ocorre inicialmente sobre a pele sem lesões, podendo ser acompanhado ou não de infecções de pele de origem bacteriana (piodermites) e/ou fúngica, bléfaró-conjuntivite e otite crônica bilateral, intermitente ou persistente.

As lesões primárias associadas à DA consistem de eritema, pápulas e máculas eritematosas, porém é comum o desenvolvimento de lesões secundárias como escoriações, alopecia autoinduzida e, com a cronicidade, hiperqueratose, descamação e liquenificação.

A topografia lesional varia de acordo com a cronicidade da doença e dos alérgenos precipitantes, mas, geralmente, envolve as regiões distais dos membros, mormente interdigitais, porção côncava dos pavilhões auriculares, condutos auditivos, superfície cervical ventral, regiões periorbitais, inguinais, axilares, abdominal e flexurais (figura 3 - A a D).



Figura 3. **A** - Presença de intenso eritema, edema e exsudação na superfície interdigital ventral de um cão, macho, Lhasa Apso, de três anos de idade, secundário à dermatite atópica; **B** - Otite externa caracterizada pela presença de intenso eritema na superfície côncava do pavilhão auricular direito de um cão, macho, Cocker Spaniel, de dois anos de idade, secundário à dermatite atópica; **C** - Presença de eritema na região abdomino-inguinal de um cão, fêmea, SRD, de um ano de idade, secundário à dermatite atópica; **D** - Cão, fêmea, Shih-Tzu, de três anos de idade, com piodermite superficial, caracterizada por colarinhos epidérmicos, crostas melicéricas e eritema na região abdominal, secundária à dermatite atópica.

Dermatite atópica e alterações intrínsecas da barreira da pele

Em humanos e cães com dermatite atópica, alterações genéticas intrínsecas ocorrem no processo de epidermopoiese e queratinização, como:

- › Menor formação de moléculas precursoras de ceramidas;
- › Diminuição de ácidos graxos de cadeias longas e aumento de lipídios de cadeias curtas na composição das ceramidas;
- › Menor quantidade de ceramidas nos espaços intercelulares entre os corneócitos e diminuição da barreira física tegumentar;

- › Diminuição de proteínas terminais, como loricrina e involucrina, que compõem o citoesqueleto de queratina que dá forma e estabilidade ao queratinócito;
- › Diminuição de moléculas proteicas que compõem as junções oclusivas, como a claudina e ocludina;
- › Subexpressão dos genes de filagrina, o que pode levar a uma diminuição da sua formação ou a defeitos em suas porções terminais;
- › Distribuição heterogênea e irregular da emulsão lipídica nos espaços intercelulares entre os corneócitos (figura 4 - A e B).

A diminuição da filagrina na epiderme leva a uma menor compactação do estrato córneo. Já a diminuição da formação dos fragmentos de filagrina diminui a hidratação e aumenta o pH da superfície epitelial, o que favorece a xerose, o supercrescimento microbiano e a disbiose tegumentar.

A conjugação destes fatores leva ao aumento dos espaços intercelulares, perda de água transepidérmica e à diminuição da barreira física tegumentar, o que pode favorecer a penetração percutânea de irritantes físicos, químicos, alérgenos e antígenos microbianos.

Em adição, a não formação da filagrina diminui a extrusão dos corpúsculos lamelares e leva à diminuição de peptídeos antimicrobianos nos espaços intercelulares, o que pode favorecer o supercrescimento microbiano de *Staphylococcus pseudintermedius* e *Malassezia* spp., que ocasiona infecções de caráter crônico e recorrente.

Resposta Th2 na dermatite atópica

A penetração contínua de alérgenos ambientais e antígenos microbianos, por via percutânea, em cães com dermatite atópica, ativa os receptores de proteases na superfície dos queratinócitos da camada granulosa. Estes liberam TSLP (Linfopoietina estromalática), ativando as células dendríticas que captam, processam e apresentam esses antígenos para linfócitos T naïve (Th0) nos linfonodos regionais.

A partir da apresentação antigênica, na presença de TSLP, os linfócitos Th0 se transformam em Th2.

Os linfócitos Th2 migram para a derme superficial, produzem e liberam citocinas que terão efeitos específicos na resposta imunológica (quadro 1).

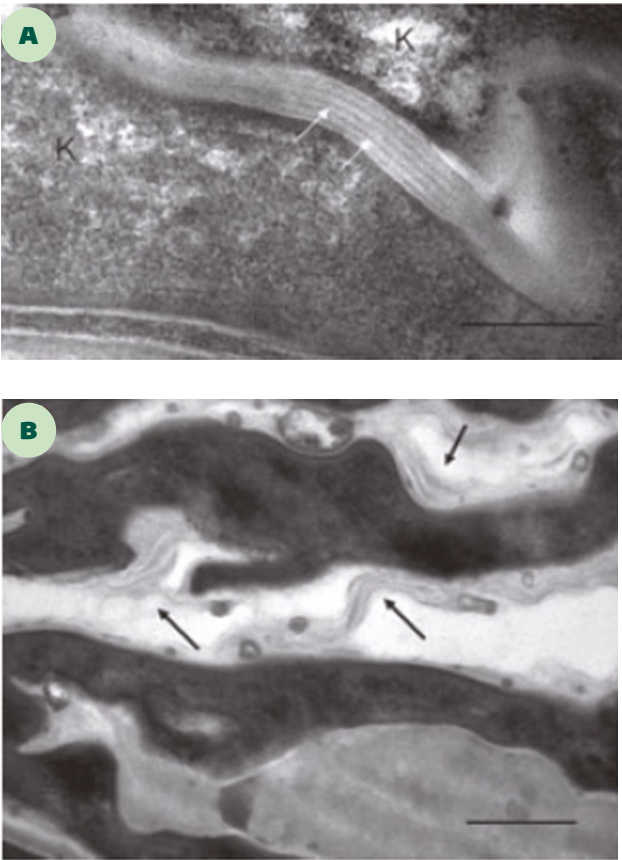


Figura 4. **A** - Filme lipídico bilaminar homogeneamente distribuído nos espaços intercelulares entre os corneócitos (K) em um cão, macho, Beagle, hígado; **B** - Filme lipídico em menor quantidade no espaço intercelular, com distribuição heterogênea e não bilaminar entre os corneócitos em um cão, Beagle, macho, com dermatite atópica.

Fonte: Marsella, R.; Samuelson, D.; Doerr, K.; Veterinary Dermatology, 2009.

CITOCINAS	AÇÕES BIOLÓGICAS
IL31	Efeito proliferativo nas terminações nervosas periféricas e pruridogênico a partir da estimulação de seus receptores nas terminações axonais e no gânglio da raiz dorsal.
IL4 e IL13	Estimulam a migração e proliferação de linfócitos B, possuem efeito pruridogênico, diminuem a expressão de filagrina, estimulam a proliferação das células da camada basal e das terminações nervosas sensoriais, diminuem o limiar de prurido e aumentam a sensibilização cutânea.
IL6	Estimula a formação de plasmócitos que, na presença de IL4, produzem IgE alérgeno específica. Atua também na formação de linfócitos Th22, a partir das células Th0.
IL5	Quimiotaxia para eosinófilos.

Quadro 1. Citocinas produzidas pelos linfócitos Th2 e respectivas respostas imunológicas.

Com a ativação da resposta Th2, ocorre a formação de uma plethora de anticorpos IgE. Estes têm natureza citotrópica, aderem-se na superfície das células dendríticas, onde estimulam a captação antigênica, e na superfície de mastócitos na derme papilar.

Este processo de sensibilização alérgica pode, com a continuidade da exposição, levar à desgranulação

mastocitária, liberação de mediadores inflamatórios pré e neoformados, desenvolvimento de inflamação tegumentar crônica e agravamento do prurido.

As figuras 5 e 6 representam esquematicamente a ativação da resposta Th2 e seus efeitos alérgicos e pró-inflamatórios em cães com DA.

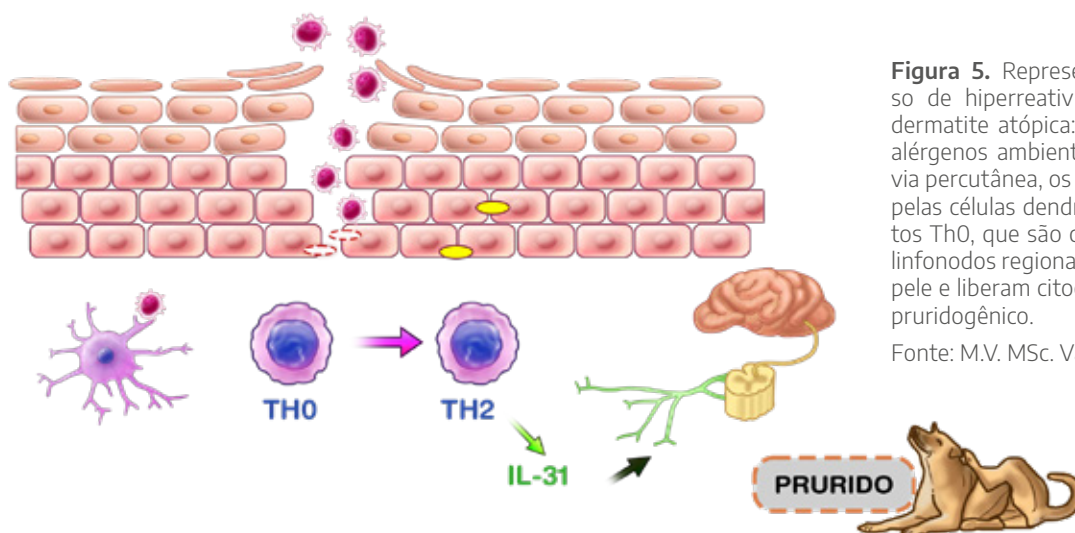


Figura 5. Representação esquemática do processo de hiperreatividade imunológica de cães com dermatite atópica: ativa penetração percutânea de alérgenos ambientais e antígenos microbianos, por via percutânea, os quais são captados e processados pelas células dendríticas e apresentados aos linfócitos TH0, que são convertidos em linfócitos TH2 nos linfonodos regionais. Posteriormente, migram para a pele e liberam citocinas, como a IL31, que têm efeito pruridogênico.

Fonte: M.V. MSc. Vanessa Cunningham Gymterco.

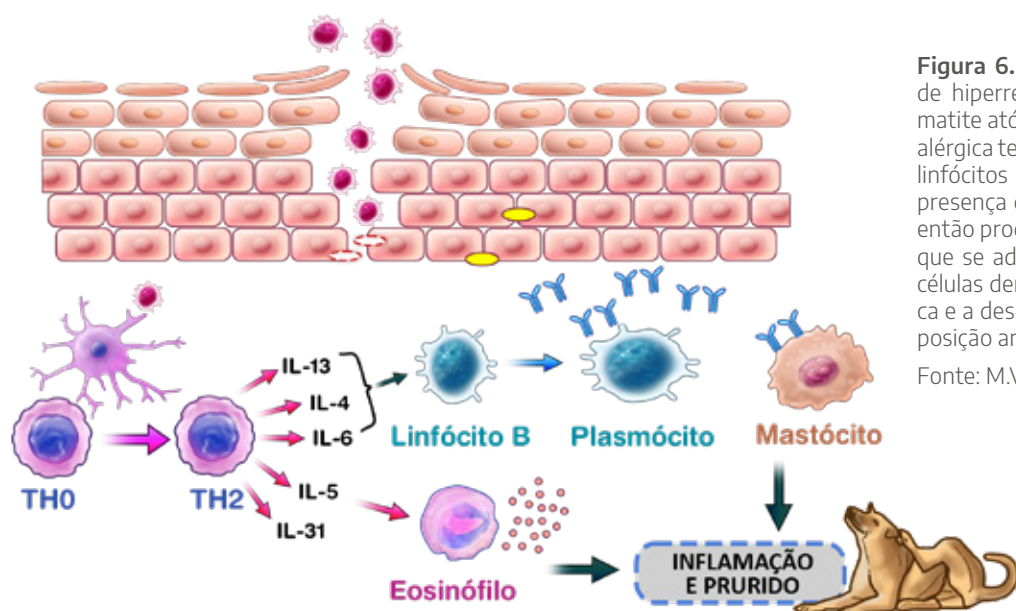


Figura 6. Representação esquemática do processo de hiperreatividade imunológica de cães com dermatite atópica: no processo de sensibilização imunoalérgica tegumentar, as interleucinas 4 e 13 atraem os linfócitos B e estimulam sua proliferação, sendo, na presença da IL6, convertidos em plasmócitos. Esses então produzem anticorpos IgE alérgeno específicos, que se aderem às superfícies dos mastócitos e das células dendríticas, propiciando a captação antigênica e a desgranulação mastocitária a cada nova reexposição antigênica.

Fonte: M.V. MSc. Vanessa Cunningham Gymterco.

Alterações secundárias da barreira cutânea na dermatite atópica

A hiperreatividade da resposta Th2 na dermatite atópica responde pelo prurido crônico, primário e perene inerente à doença. O prurido crônico, contínuo e de caráter intenso a grave pode levar a alopecia autoinduzida, escoriações e erosões da superfície tegumentar.

Em adição, o excesso das citocinas IL4, IL13 e IL31 leva à subexpressão do gene *filagrina*, à diminuição na formação de filagrina, diminuição da formação de proteínas estruturais, como a loricrina e involucrina, subexpressão de claudina e desestruturação das junções oclusivas, diminuição na formação de ceramidas e de peptídeos antimicrobianos, o que reduz ainda mais a barreira física tegumentar, favorece a xerose, o supercrescimento microbiano, disbioses e infecções recorrentes (figura 7).

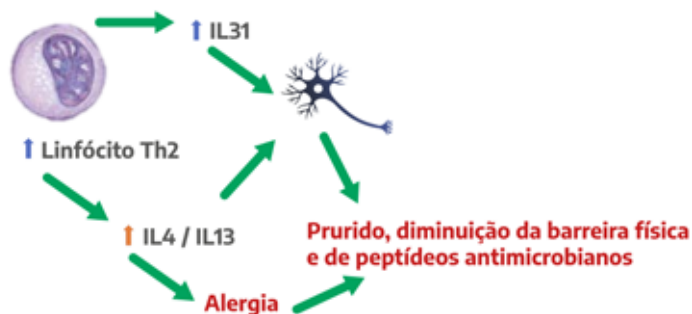
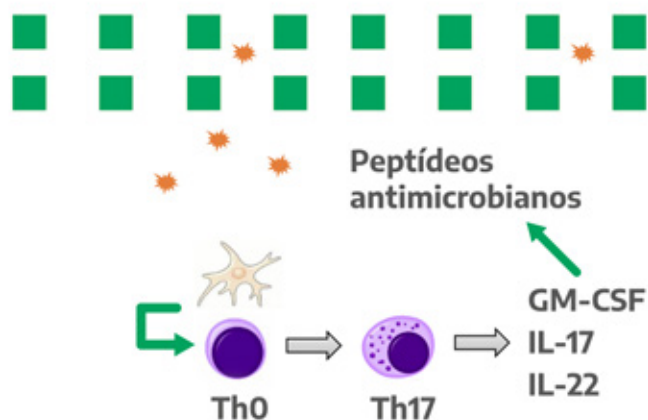


Figura 7. Com a contínua produção e liberação de citocinas (IL31, IL4 e IL13) decorrente da maior ativação de linfócitos Th2, ocorre uma diminuição adicional na formação de filagrina, diminuição na formação de ceramidas e de peptídeos antimicrobianos, o que reduz ainda mais a função da barreira física cutânea (diminuição secundária da barreira física tegumentar), favorecendo a xerose, o supercrescimento microbiano, disbioses e infecções recorrentes.

Microbioma e disbioses

Os microrganismos que compõem o microbioma da superfície tegumentar ocupam todos os nichos da superfície da pele, impedindo o crescimento e a colonização dessa por agentes potencialmente patogênicos. Em adição, estes liberam inúmeros antígenos (PAMPs), que estimulam a resposta imunológica Th17 e, por via da liberação de IL17 e IL22, estimulam a produção de peptídeos antimicrobianos e a migração de fagócitos para a pele (figura 8).



GM-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos.

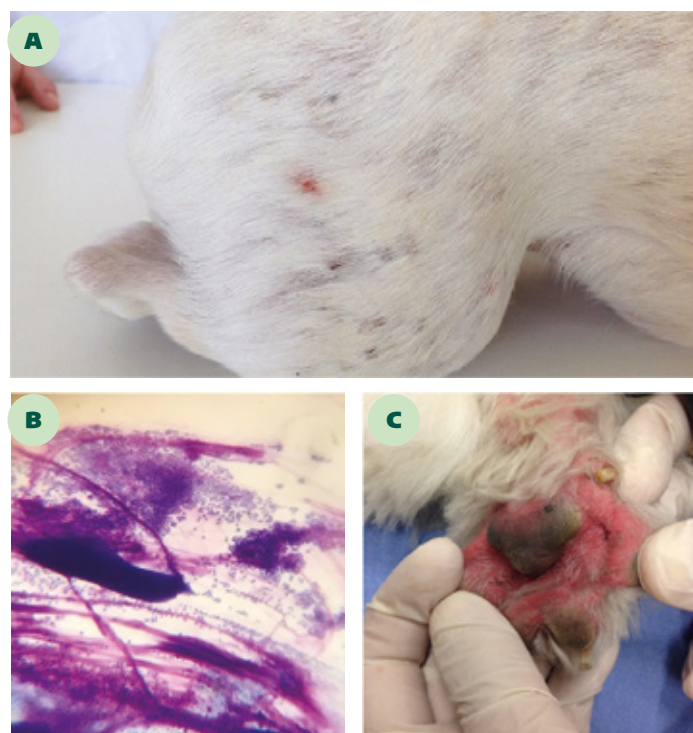
Figura 8. Representação esquemática das respostas imunológicas das superfícies corporais. Antígenos provenientes dos agentes microbianos que compõem o microbioma são continuamente produzidos na superfície corporal, sendo captados pelas células dendríticas e apresentados por essas aos linfócitos Th0 nos linfonodos regionais. Esses são convertidos em Th17, migram para a pele e produzem a interleucina IL17, que estimula a formação, pelos queratinócitos da camada granulosa, de peptídeos antimicrobianos, o que impede o supercrescimento e a colonização de bactérias e leveduras potencialmente patogênicos na pele.

Assim, o microbioma é fundamental para o amadurecimento imunológico das superfícies corporais e para estímulo regular da produção de peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos do estrato granuloso.

Em geral, o microbioma da superfície da pele é amplo e diverso. Nos cães, é formado principalmente por proteobactérias, actinobactérias, firmicutes, bacteroidetes e fusobactérias. Em relação aos fungos, observa-se um predomínio dos filos Ascomycota e Basidiomycota. O *Staphylococcus pseudintermedius* e a *Malassezia* spp. ocorrem em pequena proporção.

Em cães com dermatite atópica, alterações intrínsecas e secundárias levam à diminuição da barreira física tegumentar e favorecem a uma maior adesão do *Staphylococcus pseudintermedius* e da *Malassezia* spp. na pele. Após a adesão, ocorre supercrescimento e colonização da superfície da pele e do epitélio folicular por esses agentes, o que diminui a diversidade microbiana (disbiose) e leva ao desenvolvimento de infecção tegumentar (figura 9 - A a E).

A disbiose da superfície cutânea expõe o tecido a superantígenos de origem estafilocócica e de *Malassezia* spp., que se ligam aos receptores de proteases na superfície dos queratinócitos e estimulam a liberação de alarminas, o que serve de estímulo contínuo à resposta Th2, precipitação de inflamação e prurido (eczema) intenso a grave, desenvolvimento de sensibilidade microbiana e estabelecimento de crises alérgicas, além da derivação da resposta imunológica para Th22 e Th1, o que favorece a cronificação da doença e alterações disqueratóticas tegumentares.



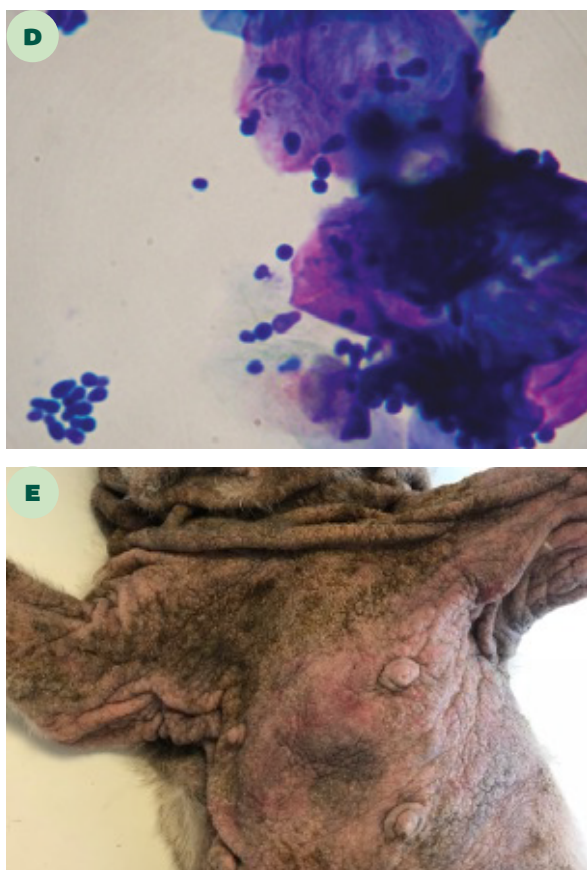


Figura 9. **A** - Folliculite bacteriana de origem estafilocócica caracterizada por eriçamento piloso, pápulo-crosta foliculocêntricas e hipotricose em um cão, Buldogue Francês, de dois anos de idade, macho, secundário à dermatite atópica; **B** - Múltiplas bactérias de micromorfologia cocoide a partir do exame citológico da superfície corporal de um cão com dermatite atópica (Panótico rápido - 100X); (Fonte: Dra. MSc. Greicy Duarte); **C** - Intenso eritema e edema na superfície interdigital ventral de um cão, macho, Lhasa Apso, de seis anos de idade, secundário à dermatite atópica; **D** - Múltiplas leveduras de formato estreito ou com gemulação unipolar a partir do exame citológico do cão da figura anterior (Panótico rápido - 100X); **E** - Hiperqueratose e liquenificação associada à disbiose cutânea de forma secundária à dermatite atópica crônica em um cão da raça Pug, fêmea, de 9 anos de idade.

Terapia tópica e reposição da barreira cutânea

A DA em cães é uma doença progressiva e, até o momento, incurável. Por ter etiopatogenia multifatorial, exige **abordagem terapêutica multimodal**, incluindo rigoroso controle de ectoparasitas; tratamento e prevenção de infecções cutâneas secundárias; **terapia tópica repositora de barreira cutânea**; manejo alimentar, sobretudo para cães com DA que desenvolvem reações adversas aos alimentos; controle medicamentoso reativo do prurido e da inflamação, com **glicocorticoides**, e proativo, com o uso regular do oclacitinib, do lokivetmab ou da ciclosporina, além de imunomodulação pela imunoterapia com alérgenos específicos.

Há vários benefícios na instituição de terapia tópica em cães com DA. A restauração da barreira física ajuda a ocluir os espaços intercelulares; minimizar a perda de água tran-

sepidermica; hidratar o estrato córneo; eliminar antígenos ambientais, proteases, agentes irritantes e microbianos da superfície tegumentar e diminuir sua penetração percutânea; além de ter efeito calmante e minimizar a sensação de prurido.

A terapia tópica em cães alérgicos também tem sido associada a melhora cosmética da pele e da pelagem, e reinserção do cão nos ambientes domiciliares.

A restauração da barreira cutânea geralmente é realizada por formulações cosméticas a base de sprays, séruns, loções e xampus.

Conforme mencionado anteriormente, a barreira cutânea pode estar comprometida pela redução de lipídios e proteínas estruturais na pele e/ou por perda de água transepidermal. O fluxo de água pode estar prejudicado por conta da baixa expressão de aquaporinas (proteínas da membrana celular que permitem a passagem de água para dentro e fora da célula), o que interfere negativamente no metabolismo da epiderme, bem como na retenção de água na pele. Considerando isso, é possível associar essa alteração de barreira (seja ela primária ou secundária) a precipitação, agravamento ou perpetuação da dermatite atópica, já que o comprometimento dessa função facilita a exposição a patógenos e substâncias que desencadeiam as reações inflamatórias e pruriginosas na pele. A utilização de produtos que **permitam uma hidratação profunda e prolongada** pode auxiliar muito a reduzir as reagudizações durante o controle das dermatopatias alérgicas.

A formulação de produtos em sérum, contendo ingredientes capazes de aumentar a expressão das aquaporinas, facilitando a hidratação celular, é uma ótima opção de terapia coadjuvante no tratamento da doença.

No entanto, é importante que as formulações tópicas utilizadas sejam compatíveis com diferentes tipos de pele, incluindo peles untuosas e altamente sensibilizadas.

Alguns ativos presentes em formulações comerciais apresentam propriedades ímpares em relação ao cuidado e manutenção da barreira cutânea. Abaixo, constam alguns ativos e suas respectivas propriedades para uso tópico:

• Extrato glicerinado da casca de angico

Apresenta propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, além de excelente biocompatibilidade com a pele e efeito hidratante. Seus principais benefícios são: fortificar e restaurar a barreira cutânea por meio do reforço das proteínas de envelope, melhorar o fluxo de água na epiderme por meio do estímulo à produção de aquaporinas, reter água na derme pelo estímulo à produção de glicosaminoglicanos, hidratar de formas imediata e prolongada, ativar a hidratação biológica e manter a distribuição adequada de água na pele.

Esse ingrediente é extraído da *Anadenanthera colubrina*,

fonte vegetal renovável. O extrato de *A. colubrina* é refinado por meio de um processo de adsorção seletiva para extrair apenas os compostos de interesse. Dessa forma, obtém-se um ingrediente concentrado, estável, na forma de solução límpida, compatível com grande variedade de formulações cosméticas. Considerando suas características e resultados obtidos, esse ingrediente pode ser usado como ativo hidratante ideal, uma vez que apresenta excelente biocompatibilidade, facilidade de aplicação e comprovado efeito hidratante biológico.

Katekawa e colaboradores (2020), em seus estudos avaliando os efeitos de uma preparação dermocosmética de polissacarídeos extraídos do extrato da casca de angico (*A. colubrina*) sobre a pele, observaram que esses reduziram a perda de água transepitelial (TEWL), promovendo hidratação cutânea. Esses efeitos foram relacionados à modulação de aquaporina 3 e à melhor expressão de filagrina e involucrina.

Em adição, Pessoa e colaboradores (2012) demonstraram que o extrato da casca de angico também tem propriedades cicatrizantes. Quando preparado com álcool, o extrato pode ser utilizado em feridas externas, com efeitos hemostáticos. Além disso, a resina liberada por sua casca pode ser usada para tratar infecções de pele, agindo como antisséptico.

• Vitamina A

Possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. É capaz de regularizar a epidermopoiese, minimizando processos disqueratóticos, além de possuir efeito hidratante. Ademais, a vitamina A está associada à minimização da irritabilidade cutânea, incluindo eritema, prurido e descamação, bem como regularização da produção sebácea.

• Óleo de maracujá

Tem propriedades antioxidantes relacionadas ao tocoferol e polifenóis presentes em sua composição. Também apresenta propriedades hidratantes, proporcionando maciez à pele.

Há alguns polifenóis específicos encontrados nas sementes do maracujá, como piceatannol e scirpusin B, os quais apresentam importante efeito cosmético e antifotoenvelhecimento.

Na indústria cosmética, esse óleo tem sido utilizado como matéria-prima para a produção de cremes hidratantes, com finalidade emoliente, a fim de proporcionar hidratação e maciez à pele, além de ter efeito filmógeno e minimizar a penetração ativa percutânea de antígenos ambientais.

• Glicerina

Possui função condicionante sobre tecidos queratinizados. Atua como umectante, promovendo hidratação ativa e proteção da pele contra agressões externas. A glicerina se difunde pelo estrato córneo e, pelo seu efeito higroscópico, alivia

os sinais clínicos de ressecamento.

• Propanediol

É um ingrediente 100% natural, substituto do glicol (que é obtido a partir do petróleo). É compatível com a pele e potencializa o sistema conservante sem promover irritação, ao mesmo tempo em que favorece a hidratação da superfície corporal.

O uso dos ativos anteriormente descritos de forma combinada proporciona hidratação celular profunda, sem aumentar a untuosidade tegumentar e do pelo, o que é uma opção viável para diferentes quadros de dermatopatias de origem imunoalérgica ou disqueratótica.

Terapia tópica prebiótica e probiótica

A microbiota cutânea é um importante fator quanto à proteção imunológica da pele (barreira microbiana), pois confere a ela defesa contra a entrada de microrganismos potencialmente patogênicos por meio de inibição competitiva ou da secreção de substâncias bactericidas. A microbiota é capaz de ativar a síntese de moléculas de defesa por vários tipos celulares, incluindo queratinócitos. Ela está envolvida também no estímulo e recrutamento de fagócitos, de células de Langerhans tolerogênicas, que estimulam a ação de linfócitos T reguladores e ao amadurecimento imunológico da pele. As agressões, fruto do ambiente ou do uso intensivo e inadequado de produtos de higiene, desencadeiam uma ruptura na barreira física e microbiana da pele, facilitando a penetração de agentes agressores, sejam eles: ambientais, químicos ou biológicos (patógenos e alérgenos).

O tratamento da disbiose tegumentar envolve o controle da inflamação e a restauração da barreira física e microbiana tegumentar.

Os **prebióticos** são componentes que estimulam de forma seletiva a proliferação e atividade de agentes microbianos naturais do microbioma das superfícies corporais.

Os **probióticos** são microrganismos capazes de trazer benefícios à saúde humana e animal. Já há algum tempo, os probióticos têm sido amplamente utilizados na prevenção e tratamento de distúrbios gastrointestinais. Com aplicação tópica, a modulação da microbiota da pele por meio de probióticos traz benefícios tanto para a pele saudável, pela manutenção da barreira cutânea, quanto para a pele sensibilizada, ajudando em sua recuperação.

Esses efeitos benéficos à saúde ocorrem por diversos mecanismos, como produção de substâncias que inibem ou matam microrganismos patogênicos, imunomodulação, competição contra patógenos por fonte nutricional ou sítio de adesão, entre outros.

Para formulações comerciais, visando uma eficácia maior e mais duradoura, é recomendado conferir ação não somente probiótica, mas também prebiótica, obtendo assim um produto com ação simbiótica. Assim como os probióticos, os prebióticos auxiliam na saúde da pele pela otimização, manutenção e restauração da microbiota cutânea, aumentando a seletividade e o crescimento da microbiota benéfica natural.

Em geral, a utilização de prebióticos e probióticos pode colaborar na reposição e no estímulo à proliferação da fauna microbiana natural da superfície da pele, aumentando sua biodiversidade, estimulando a resposta de células T reguladoras e minimizando a hiperreatividade da resposta Th2, além de aumentar a produção de peptídeos antimicrobianos e diminuir a ocorrência de infecções tegumentares recorrentes, podendo ajudar no controle medicamentoso da dermatite atópica em cães.

Alguns exemplos de prebióticos para aplicação cutânea são:

- ▶ α -glucoligosacarídeos (GOS): obtidos por síntese enzimática de substratos vegetais (maltose de milho e sacarose de beterraba);
- ▶ β -frutoligosacarídeos (FOS): obtidos por expressão a frio sob condições não desnaturantes de tubérculos de jicama ou yacon (*Polymnia sonchifolia*).

Em relação aos probióticos, as principais espécies bacterianas utilizadas são do gênero *Lactobacillus* (*L. casei* e *L. acidophilus*) incluídas em formulações tópicas após inativadas por tindalização e liofilizadas.

Além da ação pré e probiótica, tendo em vista a alteração cutânea geral que ocorre no paciente atópico, o uso de formulações que contenham elementos que facilitam a hidratação cutânea é altamente recomendado. Um componente de destaque é o **PCA de sódio**. O PCA é o principal componente do NMF (Fator de Hidratação Natural), um componente importante da camada córnea (figura 2). Por isso, apresenta alta capacidade de hidratar o estrato córneo quando aplicado por meio de formulações tópicas.

Esse componente, quando associado a pré e probióticos, também confere efeito sinérgico, auxiliando na regulação da microbiota cutânea, restabelecendo a barreira microbiana (citada anteriormente), além de recompor as barreiras química e física, de modo a atuar em várias frentes contra as alterações que ocorrem na pele de pacientes com dermatite atópica.

Considerações finais

A dermatite atópica é uma dermatopatia multifatorial que envolve hiperreatividade imunológica, hipersensibilização neuronal e alterações em diferentes níveis das barreiras epidérmicas, comprometendo sua funcionalidade.

A penetração ativa de alérgenos, agentes agressores físicos, químicos e patogênicos na pele estimula respostas inflamatórias que ocasionam o prurido intenso, inflamação e lesões tegumentares secundárias.

Em um quadro agudo (flare), é imprescindível o uso de medicações para atenuar o quadro inflamatório e pruriginoso. Posteriormente, como terapia proativa, além do controle medicamentoso específico da inflamação e do prurido, a reposição das barreiras cutâneas física, microbiana e química é fundamental, a fim de impedir a penetração de antígenos e de agentes microbianos, a ativação da resposta imunoalérgica pró-inflamatória, a perpetuação da resposta neuro-imune, as infecções recorrentes e a cronificação da doença, impedindo o desenvolvimento de quadros recalcitrantes de difícil controle, promovendo assim o bem-estar do paciente atópico e melhor convívio familiar.

Referências

1. Asahina R, Maeda S. A review of the roles of keratinocyte-derived cytokines and chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis in humans and dogs. *Vet Dermatol*. 2017;28(1):16-e5.
2. Batt, M. D.; Fairhurst, E. Hydration of the stratum corneum. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 8, n. 6, p. 253-264, 1986.
3. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton, JD, Rossi AB. Type 2 Inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *JID Innovations*. 2022;2(25):100131.
4. Becker, L. C. et al. Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology*, Vol. 38(Supplement 3) 65-225, 2019.
5. Bloise, M. I. Óleos vegetais e especialidades da floresta Amazônica. *Cosmetics & Toiletries*, v. 15, n. 5, p. 46-49, 2003.
6. Chaudhary SK, Singh SK, Kumari P, Kanwal S, Soman SP, Choudhury S, Garg SK. Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2019;30(5):383-e114.
7. Clares, B. et al. Nanoemulsions (NEs), liposomes (LPs) and solid lipid nanoparticles (SLNs) for retinyl palmitate: effect on skin permeation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 473, n. 1-2, p. 591-598, 2014.
8. De Santana, F. C. et al. Chemical composition and antioxidant capacity of Brazilian Passiflora seed oils. *Journal of Food Science*, v. 80, n. 12, p. C2647-C2654, 2015.
9. Draelos, Z. D. The science behind skin care: Moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 17:138-144, 2018.
10. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):835-852.
11. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*. 2010;21(1):23-31.
12. Furue M. Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic implications in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5382.
13. Furue M; Furue M. Interleukin-31 and pruritic skin. *J Clin Med*. 2021;10(9):1096.
14. Harding, C. R. et al. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 22, n. 1, p. 21-52, 2000.
15. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *Vet Res*. 2015;11:196.

16. Hoffmann AR, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Stephenson CE, Mansell J, Steiner JM, Dowd SE, Olivry T, Suchodolski JS. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One*. 2014; 9(1):e83197.
17. Inman AO, Olivry T, Dunston SM, Monteiro-Riviere NA, Gatto H. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol* 2001;38:720–3.
18. Jordan TJM. Current knowledge on canine atopic dermatitis: pathogenesis and treatment. *Adv Small Anim Care*. 2021; 2:101-115.
19. Kalliomäki, M. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 357, n. 9262, p. 1076-1079, 2001.
20. Katekawa, E. et al. Novel topical skin hydration agent containing Anadenanthera colubrina polysaccharide-standardized herbal preparation. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 00:1-8, 2019.
21. Kim, M. S. et al. The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo. *Clinica Chimica Acta*, v. 362, n. 1-2, p. 161-169, 2005.
22. Krutmann, J. Pre-and probiotics for human skin. *Journal of Dermatological Science*, v. 54, n. 1, p. 1-5, 2009.
23. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 122 n. 2, February 2012.
24. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020; 396(10247):345-360.
25. Lodén, M.; Wessman, W. The influence of a cream containing 20% glycerin and its vehicle on skin barrier properties. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 23, n. 2, p. 115-119, 2001.
26. Luger T, Amagai M, Dreno B, Dagnelie MA, Liao W, Kabashima K, Schikowski T, Proksch E, Elias PM, Simon M, Simpson E, Grinich E, Schmutz M. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *Journal of Dermatological Science* 102 (2021) 142–157.
27. Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc*. 2012; 241(2):194–207.
28. Marsella R, De Benedetto A. Atopic dermatitis in animals and people: An update and comparative review. *Vet Sci*. 2017; 4(3):37.
29. Marsella R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2021; 32(6):547–e151.
30. Marsella R, Samuelson D, Doerr K. Transmission electron microscopy studies in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21, 81–88, 2009.
31. Matsui, Y. et al. Extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) seed containing high amounts of piceatannol inhibits melanogenesis and promotes collagen synthesis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, n. 20, p. 11112-11118, 2010.
32. Meason-Smith C, Diesel A, Patterson AP, Older CE, Mansell JM, Suchodolski JS, Hoffmann AR. What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015; 91(12):fiv139.
33. Metze, D. et al. Immunoglobulins coat microorganisms of skin surface: a comparative immunohistochemical and ultrastructural study of cutaneous and oral microbial symbionts. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 96, n. 4, 1991.
34. Monteiro, J. M. et al. Use patterns and knowledge of medicinal species among two rural communities in Brazil's semi-arid northeastern region. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 105, n. 1-2, p. 173-186, 2006.
35. Nikitakis, J.; Breslawec, H. P. *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*. Personal Care Products Council, 2013.
36. Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2019; 254(11):1291-1300.
37. Olivry T. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2003; 14(3):121-46.
38. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélard P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010; 21(3):233-48.
39. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélard P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *Vet Res*. 2015; 16:11:210.
40. Olivry T, Mayhew D, Paps JS, Linder KE, Peredo C, Rajpal D, Hofland H, Cote-Sierra J. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(10):1961-1969.
41. Olivry T, Banovic F. Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy? *Vet Dermatol*. 2019; 30(2):87-90.
42. Ouwehand, A. C. et al. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek*, v. 82, n. 1-4, p. 279-289, 2002.
43. Outerbridge CA, Jordan TJM. Current knowledge on canine atopic dermatitis: pathogenesis and treatment. *Adv Small Anim Care*. 2021; 2:101-115.
44. Palmeira, J. D. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos hidroalcoólicos de angico sobre cepas de *Staphylococcus aureus*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 42, n. 1, p. 33-7, 2010.
45. Pan Y, Du D, Wang L, Wang X, He G, Jiang X. The role of T helper 22 cells in dermatological disorders. *Front Immunol*. 2022; 13:911546.
46. People, P., Singh, K.K. Development and Evaluation of Topical Formulation Containing Solid Lipid Nanoparticles of Vitamin A. *AAPS PharmSciTech*; 7 (4) Article 91, 2006.
47. Pessoa, W. S. et al. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 27, n. 10, p. 655-670, 2012.
48. Piccioni, A. et al. Improving skin aging, skin hydration and sensitive skin with four specific skin care products: results from a single-centre, observational, prospective study. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, v. 7, n. 01, p. 48, 2017.
49. Piekutowska A, Pin D, Rème CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol*. 2008; 138:197–203.
50. Pucheu-Haston CM, Bizikova P, Marsella R, Santoro D, Nuttall T, Eisenschenk MNC. Review: Lymphocytes, cytokines, chemokines and the T-helper 1-T-helper 2 balance in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2015; 26(2):124–e32.
51. Puhvel, S. M. et al. Levels of antibody to *Staphylococcus epidermidis* in patients with acne vulgaris. *Archives of Dermatology*, v. 92, n. 1, p. 88-90, 1965.
52. Roudsari, M.R., Karimi, R., Sohrabvandi, S., Mortazavian, A. M. Health Effects of Probiotics on the Skin, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2015, 55:9, 1219-1240.
53. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, Huang LC, Johnson D, Scanlon ST, McKenzie ANJ, Fallon PG, Ogg GS. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*. 2013; 210(13):2939–50.
54. Sano, S. et al. Identification of the strong vasorelaxing substance scirpusin B, a dimer of piceatannol, from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 59, n. 11, p. 6209-6213, 2011.
55. Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MNC, Nuttall T, Bizikova P. Review: pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier

- and hostmicroorganism interaction. *Vet Dermatol.* 2015;26:84–94.
56. Simmering, R., Breves, R. Pre- and probiotic cosmetics. *Hautarzt*, 2009, 60, 809–814.
57. Steinhoff M, Ahmad F, Pandey A, Datsi A, AlHammadi A, Al-Khawaga S, Al-Malki A, Meng J, Alam M, Buddenkotte J. Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149:1875–98.
58. Tirado-Sánchez, A. et al. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III–IV). *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 12, n. 2, p. 103–107, 2013.



VETNIL®

#parceiradequemcuida

    @vetniloficial

Av. José Nicolau Stabile, 53 | Bairro Burck
Louveira | São Paulo | Brasil | CEP 13.294-100
SAC 0800 0109 197 | vetnil@vetnil.com.br