

Perspectivas avançadas no tratamento da dermatite atópica através de nanotecnologia*Advanced perspectives in the treatment of atopic dermatitis through nanotechnology**Perspectivas avanzadas en el tratamiento de la dermatitis atópica mediante nanotecnología***Carolina Gotsfritz Silva¹**

ORCID: 0009-0006-0831-1155

Laura Paim¹

ORCID: 0009-0009-3554-3308

Victoria Carolina Zasso¹

ORCID: 0009-0000-7150-2364

Maíza Claudia Hipólito Vilela^{1*}

ORCID: 0000-0002-5109-943X

¹Universidade Max Planck. São Paulo, Brasil.***Autor correspondente:** E-mail: maizavilela@yahoo.com.br**Resumo**

Objetivou-se discutir a exploração da fisiopatologia, soluções atuais, aspectos de segurança e pontos de vista futuristas de nanoformulações para dermatite atópica. Procedeu-se com uma revisão integrativa da literatura indexada no portal de periódicos *Scientific Eletronic Library Online*, *Medical Literature Analyses and Retrieval System Online* e Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde. Foram selecionados 11 estudos. Verificou-se que abordagens têm sido empregadas para reparar a função de barreira cutânea e controlar a inflamação cutânea em pacientes com dermatite atópica. Com a ajuda de nanocarreadores engenhosos, novas abordagens podem ser demonstradas através da combinação com novas rotas de administração para o potencial de otimização bem-sucedido de sistemas nanoparticulados direcionados à pele para o manejo da dermatite atópica. Conclui-se que os nanomedicamentos, como transportadores de medicamentos, parecem oferecer atividade superior, incluindo aumento na eficácia terapêutica com menor toxicidade por pequenas doses, localização do medicamento e direcionamento específico do medicamento.

Descritores: Dermatite Atópica; Tratamentos; Nanoformulações; Eficácia; Dermatologia.**Como citar este artigo:**

Silva CG, Paim L, Zasso VC, Vilela MCH. Perspectivas avançadas no tratamento da dermatite atópica através de nanotecnologia. Glob Clin Res. 2024;4(2):e74. <https://doi.org/10.5935/2763-8847.20210074>

Submissão: 24-01-2024

Aprovação: 05-04-2024



Abstract

This study aimed to explore the pathophysiology, current solutions, safety aspects, and future perspectives of nanoformulations for atopic dermatitis. An integrative review of the literature indexed in the Scientific Electronic Library Online, Medical Literature Analyses and Retrieval System Online, and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences was conducted. Eleven studies were selected. It was found that approaches have been employed to repair skin barrier function and control skin inflammation in patients with atopic dermatitis. With the help of ingenious nanocarriers, novel approaches can be demonstrated through combination with novel delivery routes to demonstrate the potential for successful optimization of skin-targeted nanoparticulate systems for the management of atopic dermatitis. It is concluded that nanomedicines, as drug carriers, appear to offer superior activity, including increased therapeutic efficacy with reduced toxicity at low doses, drug localization, and specific drug targeting.

Descriptors: Atopic Dermatitis; Treatments; Nanoformulations; Efficacy; Dermatology.

Resumén

El objetivo de este estudio fue explorar la fisiopatología, las soluciones actuales, los aspectos de seguridad y las perspectivas futuras de las nanoformulaciones para la dermatitis atópica. Se realizó una revisión integrativa de la literatura indexada en Scientific Electronic Library Online, Medical Literature Analyses and Retrieval System Online y la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. Se seleccionaron once estudios. Se encontró que se han empleado enfoques para reparar la función de barrera de la piel y controlar la inflamación de la piel en pacientes con dermatitis atópica. Con la ayuda de ingeniosos nanotransportadores, se pueden demostrar enfoques novedosos a través de la combinación con nuevas rutas de administración para demostrar el potencial de optimización exitosa de sistemas nanoparticulados dirigidos a la piel para el manejo de la dermatitis atópica. Se concluye que las nanomedicinas, como transportadores de fármacos, parecen ofrecer una actividad superior, incluyendo mayor eficacia terapéutica con menor toxicidad a dosis bajas, localización del fármaco y diana farmacológica específica.

Descriptores: Dermatitis Atópica; Tratamientos; Nanoformulaciones; Eficacia; Dermatología.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica comum da pele, caracterizada por lesões eczematosas, coceira, vermelhidão e descamação da pele. É uma condição prevalente de longo prazo que afeta uma parcela significativa da população global. Estudos recentes mostraram um aumento contínuo na incidência de DA, particularmente entre crianças urbanas (15–30%) e adultos (1–3%)¹.

O aumento significativo na prevalência nas últimas três décadas levantou preocupações e há evidências que sugerem que fatores ambientais contribuem para o desenvolvimento da DA. Segundo estudo², a DA não se limita a uma faixa etária específica, mas pode afetar indivíduos de qualquer idade. Muitas vezes começa na primeira infância e pode recorrer ao longo da vida do paciente. Existe uma predisposição familiar para a DA, com maior prevalência de sintomas atópicos, como rinite alérgica, asma brônquica e alergias alimentares entre os indivíduos afetados.

Importante considerar a DA como uma doença multifatorial caracterizada por eczema exsudativo não contagioso, causado principalmente por uma ruptura da barreira do estrato córneo. Essa interrupção leva ao comprometimento da função da pele e ao aumento da perda transepidermica de água (TEWL), resultando em desidratação. Além disso, a DA envolve vários processos inflamatórios caracterizados pela liberação de citocinas,

quimiocinas e interleucinas (IL), como IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e IL-13³.

No entanto, uma variedade de abordagens farmacológicas e não farmacológicas, como detectar e evitar alérgenos causadores, hidratação da pele (por exemplo, banhos ou hidratantes), tratamentos tópicos anti-inflamatórios ou imunossuppressores (tacrolimus e pimecrolimus), medicamentos antipruriginosos (corticosteroides) e agentes antibacterianos (por exemplo, banhos de água sanitária, aplicação de antissépticos ou desinfetantes) demonstraram ser eficazes no tratamento da DA com sintomas leves a graves, isoladamente ou em combinação com outras modalidades^{4,5}.

Pesquisadores⁶ destacam que as formulações tópicas, incluindo os corticosteróides e inibidores da calcineurina para a DA e outras condições inflamatórias, atuam inibindo a ativação da calcineurina nas células T e diminuindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias e mediadores envolvidos no processo da DA. No entanto, os autores frisam que eles estão associados a queimaduras na pele, calor, vermelhidão e reações alérgicas locais. Existe também o risco de infecções secundárias devido à redução da imunidade e a absorção sistêmica desses medicamentos pode causar dificuldades respiratórias, inchaço facial e efeitos imunossuppressores sistêmicos, aumentando o risco de infecções e malignidades.

Como assinalam autores², as taxas de absorção e eficiências terapêuticas de pomadas como tacrolimus e



pimecrolimus também são variáveis. Para responder a estas preocupações, a nanotecnologia pode ser utilizada para atingir especificamente as áreas inflamadas da pele, evitando assim riscos para a pele saudável e para a circulação sistêmica.

A nanotecnologia, um campo em rápida expansão com aplicações na saúde e na doença, está a ser explorada para desenvolver terapias seguras e eficazes para reduzir os sintomas da DA após administração tópica e sistêmica. Novos sistemas baseados em nanopartículas têm se mostrado promissores para a administração dérmica devido à sua capacidade de aumentar a permeação do medicamento através do estrato córneo, que naturalmente não é permeável a uma série de substâncias, já que a pele atua como uma barreira física natural à penetração de partículas³.

As formulações tópicas baseadas em nanocarreadores têm o potencial de melhorar o direcionamento da pele, aumentar a eficácia dos medicamentos e diminuir os efeitos colaterais sistêmicos. Embora a entrega de medicamentos com nanopartículas tenha sido aclamada como uma virada de jogo, seu potencial para o tratamento de distúrbios cutâneos e sistêmicos localizados ainda não foi realizado¹.

O presente artigo concentra-se no fato de que o manejo ideal da DA precisa de uma estratégia multifacetada que vise curar o local doente e fornecer um escudo através da barreira da pele, além de abordar a complexa imunopatogênese. Ainda não existe um regime terapêutico promissor que possa anular os efeitos patológicos da DA,

mas, as formulações tópicas baseadas em nanotecnologia parecem possuir uma suposta capacidade de superar as limitações acima mencionadas.

Este artigo possui como objetivo geral discutir a exploração da fisiopatologia, soluções atuais, aspectos de segurança e pontos de vista futuristas de nanoformulações para DA. O objetivo específico foi conhecer as novas abordagens para o tratamento da DA, que possam direcionar para a melhoria das anomalias estruturais da pele e da desregulação imunitária, que são eventos patogénicos significativos.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo e crítico. Na elaboração da pesquisa proposta foi realizado um levantamento dos artigos na literatura indexada no portal de periódicos *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e nas bases de dados *Medical Literature Analyses and Retrievalsystem* on-line (MEDLINE) e Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados, para busca de artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “Dermatite Atópica”, “Tratamentos” e “Nanoformulações”; com o auxílio do operador booleano “AND”.

Foi utilizado o acrônimo PICO (População; Intervenção; Co contexto), visto no Quadro 1. A partir dele foi estruturada a pergunta de pesquisa para orientação do estudo aqui delineado e para a busca na literatura de referência recente.

Quadro 1. Estrutura do acrônimo PICO. Indaiatuba, SP, Brasil, 2023

Acrônimo	Definição
P - Paciente	Pacientes acometidos com dermatite atópica
I - Intervenção	Tratamento com nanoformulações para dermatite atópica
Co - Contexto	Assistência à saúde

Foi então definida a seguinte questão norteadora: “Quais as perspectivas de tratamentos baseados na nanoformulação para pacientes que sofrem com a dermatite atópica?”. A busca e seleção dos estudos ocorreu em outubro de 2023.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram: estudos publicados em português e inglês; disponíveis na íntegra que retratassem a temática. Foi considerado o recorte temporal de 2013 e 2023, ou seja, os últimos 10 anos. Foram encontradas 29 publicações iniciais, fazendo combinações entre os descritores. A partir da leitura exploratória dos títulos e resumos desses materiais bibliográficos encontrados, foram selecionadas 11 publicações que apresentaram proximidade com a temática do estudo.

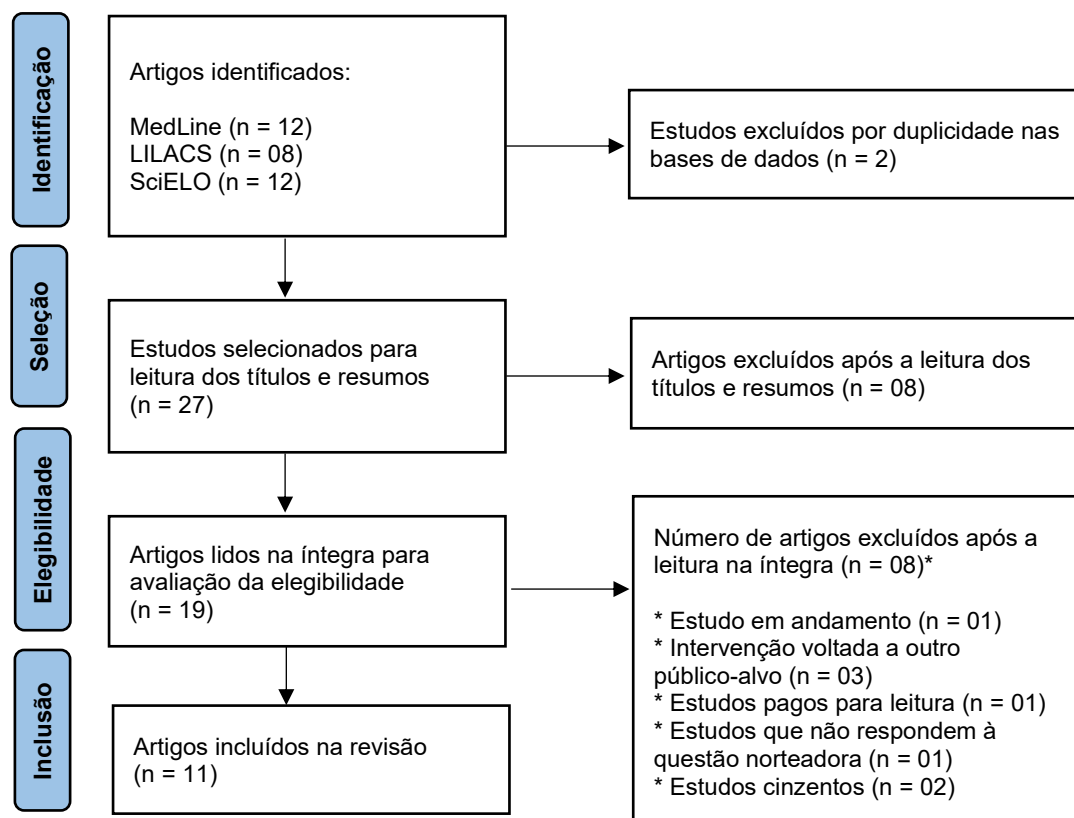
As publicações foram lidas na íntegra de modo a confirmar se os assuntos contemplavam a pergunta de interesse, sendo então selecionados como amostra final. Os critérios de exclusão dos estudos inicialmente selecionados envolveram: a sua indisponibilidade a de em inteiro teor,

não permitir tradução para a língua portuguesa, estar fora do recorte temporal determinado anteriormente, não responder ao objetivo proposto para essa pesquisa e estar duplicado nas bases de dados.

Para a seleção de artigos utilizou-se um fluxograma do *checklist* PRISMA como instrumento de pesquisa nos bancos de dados com o objetivo de facilitar o referido processo. A primeira seleção incluiu 29 estudos que posteriormente foram triados e excluídos os artigos publicados antes de 2013 considerando-se a natureza do objeto em estudo. Assim, dos artigos inicialmente encontrados, após a leitura na íntegra de cada um, para avaliação da elegibilidade foram 27. Em seguida foram excluídos oito, restando 19 artigos para nova triagem em que foram excluídos: um estudo em andamento, três por se tratar de intervenção voltada a outro público-alvo; um estudo pago para leitura; um estudo que não respondeu à questão norteadora e dois estudos cinzentos. O fluxograma seguido para pesquisa nas bases eletrônicas é apresentado na Figura 1.



Figura 1. Fluxograma de busca e seleção de estudos. Indaiatuba, SP, Brasil, 2013-2023



Para a análise, foi utilizada a Análise Temática de Conteúdo de Bardin⁷, tendo em vista o benefício de utilização desta ferramenta metodológica para melhor apresentação dos resultados a partir de categorias temáticas.

Resultados e Discussão

Dado o exposto, a amostra desta revisão resultou em 11 estudos, como verifica-se no quadro sinóptico abaixo com as suas devidas variáveis de interesse.

Quadro 2. Estudos selecionados para a revisão. Indaiatuba, SP, Brasil, 2013-2023

Título	Ano de Publicação	Método	Objetivos	Principais Achados	Conclusão
Transporte de fármacos no tratamento da dermatite atópica	2020	Análise SWOT (<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>) seguida da discussão de casos clínicos relativos ao estágio realizado.	Abordar o tratamento convencional da DA bem como o futuro promissor dos novos sistemas de transporte de fármacos baseados em nanotecnologia.	O aumento da permeação dos fármacos e sua acumulação nos locais alvos, a capacidade de redução do eritema, TEWL e efeitos adversos consistem nas principais vantagens destas novas terapias, comparativamente com os métodos convencionais.	As novas abordagens terapêuticas utilizando sistemas de NP, como nanoemulsões, SLNs, NLCs, lipossomas, etossomas e transferossomas estão atualmente a ser testadas em modelos com DA e apresentam um futuro promissor no que toca ao tratamento desta doença.
<i>Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: review and comparison</i>	2021	Metanálise.	Examinar veículos tópicos comuns usados para administração de medicamentos e hidratantes cosméticos, incluindo sua formulação, vantagens e desvantagens e efeitos na pele.	A mesma tecnologia de formulação usada para melhorar a administração e eficácia de medicamentos tópicos também é usada para aumentar a eficácia de hidratantes cosméticos para melhorar a pele seca devido a insultos ambientais, exposição frequente a produtos químicos agressivos, uso de certos medicamentos e envelhecimento.	O tipo de veículo e a propriedade nanotecnológica geralmente está relacionado à área do corpo a ser tratada, à condição da pele e à preferência do paciente.
<i>Hindrance of the proteolytic activity of neutrophil-derived serine proteases by serine protease inhibitors as a management</i>	2021	Revisão de múltiplos casos.	Investigar desenvolvimento atual e dos nanomedicamentos emergentes para o tratamento eficaz da DA.	Nanomedicamentos têm a capacidade de minimizar a frequência de dosagem, atingir uma concentração terapêutica eficaz, reduzir os efeitos colaterais e melhorar a adesão do paciente à administração direcionada de muitos peptídeos e proteínas de medicamentos.	Estudos futuros ainda são necessários para estabelecer sua segurança e eficácia, a fim de garantir a saúde do consumidor.

<i>of cardiovascular diseases and chronic inflammation</i>					
<i>Pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis in infants: an Asian perspective</i>	2023	Metanálise.	Incentivar o uso de pimecrolimus em crianças entre 3 meses e 2 anos de idade na população asiática devido ao seu perfil de segurança.	O uso de pimecrolimus tem vantagens como redução do risco de crises, redução média do Índice de Área e Gravidade do Eczema, controle da doença em longo prazo e sucesso precoce do tratamento.	Com base nas evidências disponíveis, o painel de especialistas recomenda pimecrolimus em crianças entre 3 meses e 2 anos de idade na população asiática.
<i>Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges, and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature</i>	2019	Revisão Sistemática.	Revisar estudos que abordam a terapêutica baseada na nanotecnologia na prevenção da dermatite atópica.	As nanotecnologias, tendo em conta estes aspectos, podem abrir caminho para um tratamento e gestão individualizados de pacientes com dermatite atópica, na medida em que a administração de medicamentos, a libertação controlada, a dosagem e a permeação/ retenção cutânea desempenham um papel fundamental.	Investigações futuras devem adotar este desenho, a fim de permitir que os estudiosos alcancem descobertas e evidências robustas.
<i>Therapeutic effects of topically administered guar gum nanoparticles in oxazolone-induced atopic dermatitis in mice</i>	2019	Estudo experimental.	Determinar o efeito terapêutico das nanopartículas de goma guar (GN) in vitro e in vivo na DA.	As populações de células T auxiliares e macrófagos, quando examinadas por citometria de fluxo, apresentaram aumento percentual quando tratadas com Oxa; o percentual foi reduzido após aplicação de GN.	A nanopartículas de goma guar, GN, quando administrada topicamente, teve sucesso no alívio da dermatite causada por oxazolona.
<i>Treatment resistant atopic dermatitis: challenges and solutions</i>	2019	Estudo de coorte.	Apresentar uma exploração da fisiopatologia, soluções atuais, aspectos de segurança e pontos de vista futuristas de nanoformulações para DA.	Correlações in vitro/ in vivo para nanossistemas aplicados topicamente e diretrizes regulatórias para avaliar suas propriedades tecnológicas e biofarmacêuticas ajudariam na tradução clínica e nas autorizações de comercialização desses produtos no futuro.	É importante enfatizar a modificação das propriedades físico-químicas das nanopartículas, sendo o tamanho um aspecto particularmente significativo, durante o desenvolvimento das nanopartículas. Esta modificação deve ser feita de forma a não comprometer a segurança das nanopartículas.
Dermatite atópica: dos tratamentos farmacológicos clássicos aos novos sistemas de libertação de fármacos	2019	Revisão Sistemática.	Resumir soluções recentes baseadas em nanoformulações carregadas com ingredientes naturais, especificamente para o tratamento da DA.	Os dados disponíveis sobre a eficácia clínica de tais nanossistemas carregados com ingredientes naturais são escassos ou mesmo inexistentes na maioria dos casos, uma vez que a maioria dos estudos permanece na fase de investigação pré-clínica e são fundamentalmente baseados em modelos de um único animal.	Sugere-se que estudos futuros se concentrem em ensaios clínicos robustos que possam confirmar a segurança e eficácia de tais nanossistemas de base natural, abrindo assim caminho para tratamentos mais confiáveis da DA.
<i>Guidelines on management of atopic dermatitis in India: an evidence-based review and an expert consensus</i>	2019	Preparação das diretrizes.	Fornecer uma declaração de consenso baseada em evidências para o manejo da DA, com referência especial ao contexto indiano.	Os nanocarreadores permitem uma melhor penetração na pele e retenção de ingredientes ativos e promovem uma libertação controlada e uma entrega direcionada de ingredientes ativos.	É de suma importância considerar a gravidade da doença, os fatores socioeconômicos, o estado psicológico e o desejo do paciente por tratamento, antes de escolher um tratamento adequado para cada paciente com DA.
<i>Material engineering for atopic dermatitis treatment</i>	2020	Metanálise.	Discutir os novos métodos de tratamento da DA e uso de hidrogéis e nanotecnologia.	Apesar das diversas formulações inovadoras, a pesquisa em carreadores baseados em nanotecnologia deverá abordar aspectos específicos como o uso de hidratantes associados a terapias farmacológicas, estudos de toxicidade, processos de produção em escala e a influência dos nanocarreadores na resposta imunológica.	Novas abordagens sobre produção em escala, relação custo-benefício, toxicidade e investigações clínicas randomizadas e controladas devem abordar os sistemas de nanocarreadores mais apropriados para o tratamento da DA.
Nanotecnologia aplicada no desenvolvimento de formulações	2021	Revisão Sistemática.	Abordar os principais agentes despigmentantes utilizados no	A nanointervenção forma um grande painel de auxiliares de entrega, incluindo nanopartículas lipídicas e poliméricas, lipossomas, nanopartículas de sílica,	Nanotecnologia é capaz de aumentar a entrega de agentes despigmentantes incorporados em formulações tópicas na pele,



despigmentantes		mercado e as vantagens associadas ao uso de sistemas nanoestruturados empregados para a veiculação dessas substâncias ativas.	hidrogéis e vários outros sistemas de entrega. Essas intervenções são projetadas principalmente para alcançar maior encapsulamento do medicamento, maior estabilidade e maior permeação cutânea.	podendo representar uma alternativa para aumentar a eficácia e segurança das formulações despigmentantes já presentes no mercado.
-----------------	--	---	--	---

O quadro sinóptico considerou como variáveis além do título, o ano de publicação o método utilizado em cada publicação selecionada, considerando os principais achados e a conclusão de cada um deles. A seleção correspondeu ao objetivo proposto nesta revisão em que todos mencionaram a terapêutica amparada na nanotecnologia para A dermatite atópica. Foram cinco estudos publicados no ano de 2019, foram dois estudos publicados no ano de 2020 selecionados, apenas uma publicação selecionada de 2023 e três estudos selecionados foram publicados em 2021 demonstrando quão atualizada é a presente revisão.

Em relação ao método adotado de estudos, observa-se aspecto heterogêneo na metodologia adotada por cada um deles em que há um predomínio de revisão sistemática, no 4 dos 11 estudos selecionados, seguido por três pesquisas que adotaram a metanálise, uma pesquisa adotou a preparação e elaboração das diretrizes, um estudo experimental, um estudo foi do tipo coorte e uma Análise SWOT.

Em relação aos objetivos todos os estudos selecionados não tiveram um foco no tratamento da dermatite atópica e a correlação com a nanotecnologia, assim como os resultados majoritariamente, apontaram para vantagens na formulação usada nos fármacos de tratamento para dermatite atópica que se amparam na nanotecnologia em comparação aos fármacos convencionais. Contudo há uma preocupação com o tipo de veículo e a propriedade nanotecnológica além de um consenso em que se faz necessário estudos futuros para estabelecer a segurança e a eficácia dos fármacos baseados na nanotecnologia para terapêutica da dermatite atópica.

Em se tratando dos resultados encontrados, a discussão se dá em categorias considerando o objetivo proposto para esta revisão, com a discriminação das informações relacionadas à resposta à pergunta norteadora, tais quais: Função de barreira na patogênese da dermatite atópica, O estrato córneo, Envolvimentos relativos das vias de permeação, Abordagens e desafios atuais durante o tratamento da dermatite atópica, Terapia sistêmica, Papéis dos prestadores de cuidados de saúde multidisciplinares no tratamento da dermatite atópica e Abordagens nanotecnológicas para um tratamento eficaz da dermatite atópica.

Função de barreira na patogênese da dermatite atópica

A barreira da pele desempenha um papel vital na proteção do corpo contra ameaças externas, como patógenos, produtos químicos, irritantes e alérgenos. Atua como mecanismo de defesa, evitando que essas substâncias penetrem nas camadas mais profundas da pele, incluindo a epiderme e a derme, onde poderiam potencialmente desencadear uma resposta imunológica⁸.

Ademais, a barreira cutânea serve para reter a umidade e evitar a perda excessiva de água através da camada epidérmica. A função da barreira cutânea pode ser avaliada medindo a porcentagem de perda de água transepidérmica (%TEWL), que está inversamente relacionada ao comprimento do caminho de permeação difusional através do estrato córneo⁹.

De acordo com estudo¹⁰, vários métodos podem ser empregados para avaliar a função da barreira cutânea. Isso inclui medir o pH da superfície da pele, avaliar a permeação de compostos traçadores e avaliar a coesão e hidratação do estrato córneo. Estas técnicas fornecem informações valiosas sobre a integridade e eficácia da barreira cutânea.

Danos na barreira cutânea podem auxiliar no transporte de alérgenos ou haptenos (as moléculas que só provocam um efeito alérgico após a ligação às proteínas) para a estrutura da pele, resultando em sua inflamação após estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias. Simultaneamente, as citocinas Th2, ou seja, IL-4, IL-13 e IL-22 regulam negativamente a expressão de FLG, causando maior comprometimento da barreira cutânea⁶.

De acordo com estudo², as bactérias, fungos e vírus patogênicos e comensais são o microbioma cutâneo que habita a pele e ajuda a sustentar a homeostase epidérmica. Quando a camada do estrato córneo é estruturalmente proficiente com uma matriz lipídica bem ordenada, ela interrompe a colonização de patógenos, como *Staphylococcus aureus* (S. aureus), que pode prejudicar adversamente a função de barreira. Na DA, a pele é colonizada por (S. aureus) em mais de 90% dos pacientes.

As proteínas de superfície de S. aureus diminuem a produção de ácidos graxos livres na epiderme que promove a permeabilidade através da pele. Em pacientes com DA, as exotoxinas de S. aureus com atividades superantigênicas estimulam a produção de IgE e produzem sintomas de prurido. Escoriações posteriores (escoriações na pele) devido à coceira geram mais danos às funções de barreira da pele³.

O estrato córneo

A camada superior, conhecida como “tijolo e argamassa” da pele da epiderme, é a EC. É composto por uma matriz lipídica intercelular altamente organizada que atua como argamassa e corneócitos denominados tijolo (queratinócitos sem núcleos e organelas citoplasmáticas). Há homeostase SC alterada em pacientes com DA com pele lesionada e não lesionada. Isso causa um aumento na perda de água e maior acesso a alérgenos⁹.

De acordo com pesquisa¹¹, a estrutura e composição do SC na condição de DA podem ser influenciadas das seguintes formas: perda ou diminuição da

função da proteína filagrina (FLG); atividade aprimorada de serina protease; processamento lipídico danificado.

A proteína FLG desempenha um papel importante na integridade estrutural do EC. FLG acumula os filamentos de queratina dentro dos corneócitos e então facilita a formação de um envelope celular cornificado adjacente aos corneócitos. FLG também fornece ao SC capacidade de retenção de água e pH ácido. As mutações FLG estão ligadas a uma história de início de DA gravidade da doença e persistência da doença. Cerca de 50% dos casos de DA com sintomas moderados a graves podem ser atribuídos a mutações FLG⁹.

Já sobre a calicreína (KLK) 5 e 7, autores⁶ explicam são as serina proteases e sua atividade é ajustada pelo pH do estrato córneo. Ambas as proteases KLK5 e KLK7 quebram as proteínas corneodesmossômicas extracelulares que conectam simultaneamente os corneócitos. Sua atividade elevada mostra diminuição da adesão e descamação dos corneócitos. O pH da pele é normalmente ácido e limita a atividade da protease (mais ativa em meio básico). Na DA, o pH da pele está aumentado e consequentemente reflete no aumento da atividade da serina protease¹.

Outra enzima envolvida na doença de DA é a elastase neutrofílica (NE), que é uma serina protease de amplo espectro liberada por neutrófilos e macrófagos. Podem degradar diversas proteínas da matriz extracelular, atuando como potente agente pró-inflamatório e gerando fatores quimiotáticos. Após a degradação da matriz e a perda de contactos intercelulares, a NE parece participar nas características inflamatórias das doenças eczematosas, resultando em espongiose e descamação¹².

Em particular, foi demonstrado que a atividade da NE está ausente na pele de indivíduos saudáveis, enquanto um aumento maciço da sua ação foi demonstrado na pele de pacientes com contacto alérgico (média de 55 vezes) e dermatite atópica (35 vezes), a forma mais comum de eczema⁴.

Colesterol, ácidos graxos livres e ceramidas são os três principais tipos de lipídios presentes no EC. Esta matriz lipídica forma uma estrutura altamente ordenada de camadas compactas de lipídios. Esta é a passagem mais importante para substâncias que atravessam a matriz lipídica intercelular através da barreira da pele. Na DA, foi observada diminuição dos lipídios totais e alteração na sua composição. Como resultado desta função de barreira cutânea prejudicada, foi observada maior penetrabilidade dos medicamentos através do estrato córneo⁸.

Envolvimentos relativos das vias de permeação

A principal via para os compostos penetrarem na pele é a via transepidérmica, com o movimento das substâncias através da camada EC servindo como etapa limitante da taxa, influenciando o fluxo geral do permeante sob condições de afundamento. Pesquisas anteriores mostraram que o fluxo de permeantes através da pele não se correlaciona com a densidade dos apêndices na superfície da pele⁹.

Embora a via transapendicular, que utiliza apêndices como folículos capilares, dutos sudoríparos e

glândulas sebáceas, constitua apenas cerca de 0,1% da área da superfície da pele (embora essa porcentagem possa ser maior em regiões específicas, como a testa), seu a contribuição para o transporte percutâneo é geralmente considerada secundária³.

No entanto, a importância relativa destas vias pode variar dependendo das propriedades físico-químicas do permeante e da formulação específica que está sendo estudada como sinalizam autores¹⁰. Os fármacos lipofílicos têm tendência a acumular-se no EC, o que pode dificultar a sua partição na epiderme viável mais hidrofílica. Como resultado, a depuração do EC, em vez da difusão através dele, pode tornar-se o fator limitante para medicamentos altamente lipofílicos¹.

Por outro lado, para compostos altamente hidrofílicos como cafeína e eletrólitos, bem como moléculas grandes com baixos coeficientes de difusão, a via transapendicular pode desempenhar um papel mais significativo. Tais compostos são efetivamente excluídos da via transepidérmica e dependem da via através das estruturas apêndices para penetração. Numerosos estudos demonstraram que a via transapendageal domina transitoriamente nos estágios iniciais, mas eventualmente dá lugar à predominância da via transepidérmica em um estado estacionário¹².

Abordagens e desafios atuais durante o tratamento da dermatite atópica

Corticosteróides

Os corticosteróides tópicos (CTs) são considerados o tratamento de primeira linha para a DA em adultos e crianças. Eles abordam com eficácia os sinais inflamatórios, sintomas, crises agudas e coceira associadas à doença. A eficácia dos CTs na redução dos sintomas agudos e crônicos da DA foi bem estabelecida, apoiada por mais de 100 ensaios clínicos randomizados⁸.

Segundo estudo², ao selecionar CTs para bebês e crianças pequenas, é importante escolher formulações com baixa biodisponibilidade sistêmica e um índice terapêutico bem estabelecido. A escolha da potência do TC considera fatores como idade do paciente, gravidade da doença e espessura da pele/área relativa de absorção.

No entanto, é importante estar ciente dos potenciais efeitos colaterais associados aos CTs. Esses efeitos colaterais podem incluir atrofia da pele, dermatite perioral, supressão adrenal, acne rosácea e progressão de estrias. Quando as lesões da DA apresentam melhora, recomenda-se que os pacientes reduzam gradativamente a frequência de aplicação do CT, transitando para terapia de manutenção com menor frequência de uso³.

Para indivíduos, adultos e crianças, com DA moderada a grave, o uso prolongado de CTs de potência média em combinação com tratamento proativo duas vezes por semana com emolientes pode ajudar a minimizar o risco de recaída. É crucial ter cautela e evitar o uso regular de CTs de alta potência (como aqueles que contêm > 3% de hidrocortisona) em áreas de pele fina, como rosto, dobras corporais ou virilha, para mitigar o risco potencial de atrofia cutânea. Para um tratamento de 2 semanas, podem ser



aplicados aproximadamente 0,5 g do creme ou pomada atualmente disponível, o que corresponde ao tamanho de duas mãos de um adulto, usando unidades de ponta do dedo para adultos como referência¹.

Inibidores tópicos de calcineurina

Inibidores tópicos de calcineurina não esteróides (TCIs), incluindo tacrolimus e pimecrolimus, demonstraram ser benéficos no tratamento de crises agudas e na terapia de manutenção para DA em adultos e crianças com mais de dois anos de idade. Os TCIs exercem seus efeitos antiinflamatórios suprimindo a ativação de células T dependentes de calcineurina, evitando assim a liberação de citocinas e mediadores pró-inflamatórios. Embora a pomada de tacrolimus 0,1% sejam indicadas apenas para adultos, a pomada de tacrolimus 0,03% e o creme de pimecrolimus 1% são recomendados para pacientes com idade igual ou superior a dois anos com DA⁹.

Conforme pesquisa¹³, no entanto, as últimas diretrizes publicadas na literatura de referência sugerem o uso fora do rótulo desses TCIs em crianças menores de dois anos com DA leve ou grave. Os efeitos colaterais mais comuns dos TCIs incluem queimação local temporária ou coceira no local da aplicação. Ao contrário dos esteróides tópicos, os TCIs não causam atrofia da pele com uso prolongado e ajudam a preservar a barreira epidérmica enfraquecida.

As TCIs são recomendadas principalmente para o tratamento direcionado da DA em áreas específicas, como pálpebras, face e regiões intertriginosas. Eles oferecem uma alternativa valiosa para pacientes que apresentam crises múltiplas ou têm DA crônica e que, de outra forma, necessitariam de altas doses de esteróides tópicos. Nos casos em que os pacientes apresentam sintomas moderados a graves, a pomada de tacrolimus (0,1%) é frequentemente usada em combinação com esteróides tópicos. Para indivíduos com sintomas leves a moderados, o creme de pimecrolimus (1%) é normalmente recomendado⁸.

Embora tenham sido levantadas preocupações sobre o risco potencial de malignidades associadas ao uso de TCI a longo prazo, as evidências atuais não indicam um risco aumentado de linfoma em pacientes com DA que usaram TCI por períodos de curto a médio prazo (mais de 10 anos) quando comparados à população em geral. Pesquisadores¹⁰ assinalam que pacientes com DA que recebem terapia de manutenção com tacrolimus três vezes por semana apresentam menos crises e intervalos mais longos entre as recidivas, fornecendo suporte adicional para a eficácia dos TCIs no manejo da DA.

Terapia de envoltório úmido

Uma abordagem combinada para o tratamento de surtos de DA é a terapia com envoltórios úmidos com medicamentos tópicos. Os agentes tópicos são frequentemente aplicados na pele, seguidos por uma camada de curativo tubular de viscosa úmida e uma camada secundária de curativo seco⁴.

Ao proporcionar uma textura suave à pele e prevenir a perda de água, este tratamento potencializa os

efeitos hidratantes. Autores¹¹ citaram que um banho de água sanitária combinado com tratamento com mupirocina intranasal duas vezes por semana foi mais eficaz do que um placebo em um ensaio. Banhos de água sanitária têm sido recomendados como uma técnica para reduzir a colonização de *S. aureus* na pele e, portanto, prevenir infecções cutâneas recorrentes.

Estudo² reforça que antissépticos, incluindo triclosan, permanganato de potássio e gluconato de clorexidina, bem como água sanitária ou hipoclorito de sódio, são usados para tratar a pele infectada e prevenir a DA. Foi demonstrado que o banho antisséptico reduz a carga bacteriana na pele de pacientes com DA. Como resultado, os antibióticos misturados com antissépticos demonstraram ser particularmente eficazes no tratamento da pele clinicamente infectada na DA.

Durante as últimas duas décadas, o tratamento com envoltório úmido tem sido defendido como uma modalidade de tratamento relativamente segura e eficaz em crianças com DA grave e/ou refratária. Apesar de diversas publicações de diferentes grupos de pesquisa, ainda existem muitas questões não resolvidas relativas ao uso de curativos úmidos no tratamento da DA. O tratamento úmido com creme ou pomada e dupla camada de bandagens de algodão, com uma primeira camada úmida e uma segunda camada seca, é um tratamento eficaz de intervenção de curto prazo em crianças com DA grave e/ou refratária⁶.

Terapia sistêmica

Fototerapia

Segundo estudo¹³, a recomendação técnica e científica é de que a fototerapia como opção de terapia tópica para DA. Entre os tratamentos de fototerapia disponíveis, o ultravioleta B de banda estreita (UVB) é particularmente vantajoso devido ao seu perfil de baixo risco, alta eficácia, acessibilidade e conforto. As diretrizes da *Joint Task Force* (JTF) sugerem ainda o uso de ultravioleta A (UVA) para exacerbações agudas, modalidades UVB para casos de DA crônica e fotoquimioterapia envolvendo psoraleno e UVA para pacientes com DA com sintomas graves e generalizados.

A fototerapia também pode servir como terapia de manutenção para indivíduos na fase crônica da DA. A dosagem e a frequência da fototerapia dependem de fatores como a dose mínima de eritema, tipo de pele de Fitzpatrick ou ambos. Os dados sobre o uso de fototerapia em crianças com DA são limitados e, portanto, deve-se ter cautela quando esta técnica for utilizada em crianças¹.

Anti-histamínicos sistêmicos

Coçar a pele desencadeia a liberação de histamina e outros mediadores, o que intensifica a coceira e pode levar a condições frustrantes para os pacientes, incluindo interrupções no sono. Para resolver esse problema, são comumente recomendados anti-histamínicos orais sedativos e não sedativos. No entanto, os anti-histamínicos não sedativos não foram considerados muito eficazes no controle do prurido (coceira), enquanto os anti-histamínicos sedativos, como hidroxizina, difenidramina e doxepina,



mostraram alguns benefícios em ajudar os pacientes com DA a dormir melhor¹².

É importante notar que atualmente faltam evidências que apoiem totalmente a utilidade dos anti-histamínicos especificamente para pacientes com DA. Os anti-histamínicos são uma importante classe terapêutica de medicamentos em crianças. Como a população pediátrica abrange uma ampla faixa etária, a terapia medicamentosa em crianças deve ser baseada em evidências¹³.

Sendo muitos novos anti-histamínicos agora introduzidos com propriedades adicionais e perfil de segurança melhorado, é imperativo levantar preocupações que impeçam o uso rotineiro de anti-histamínicos de primeira geração em crianças. São necessárias mais pesquisas com anti-histamínicos mais recentes, com foco em faixas etárias pediátricas específicas³.

Papéis dos prestadores de cuidados de saúde multidisciplinares no tratamento da dermatite atópica

Suporte psicológico

Os psicólogos desempenham um papel vital no fornecimento de apoio aos pacientes com DA e suas famílias. Eles auxiliam na identificação dos gatilhos comportamentais e emocionais que contribuem para a coceira e a coceira, ajudando os pacientes a compreender e quebrar esse ciclo. As intervenções psicológicas têm-se mostrado promissoras, embora os ensaios controlados nesta área sejam limitados⁸.

Essas intervenções incluem treinamento de relaxamento, técnicas de diversão, abordagem de problemas de hábitos (identificando situações que pioram os sintomas, como coçar e substituindo-as por respostas mais saudáveis) e controle do estresse⁹.

Para crianças com DA, métodos como desvio e redirecionamento para atividades práticas (como apertar uma bola antiestresse, colorir ou pintar ou aplicar hidratante) podem ser úteis. Vários aplicativos adequados para crianças para terapia de relaxamento e sono também estão disponíveis para ajudar a melhorar o tratamento da DA².

Reforça-se que o envolvimento psicológico também melhora a atitude das crianças em adotar diversas abordagens para diminuir a ansiedade em relação à picada com banhos e uso de cremes. Os psicólogos podem ser de grande ajuda para os pacientes que sofrem de DA, pois ajudam a construir neles confiança e aceitação das mudanças que podem ocorrer devido à DA. É importante notar que a eficácia destas intervenções psicológicas pode variar de pessoa para pessoa, e são necessárias mais pesquisas para estabelecer completamente o seu impacto na gestão da DA¹⁰.

Avaliação e manejo nutricional

Na terapia multidisciplinar de bebês e crianças com DA, um nutricionista licenciado desempenha um papel vital, especialmente quando o paciente com DA tem alergias alimentares concomitantes, o que ocorre em aproximadamente 35% dos recém-nascidos e crianças com sintomas de eczema moderados a graves¹.

Evitar a longo prazo vários alérgenos dietéticos pode ter efeitos adversos, incluindo falha de crescimento, altura abaixo da média, redução de peso, ingestão inadequada de nutrientes e deficiências nutricionais. O autor ainda menciona a baixa estatura sendo associada ao sono insuficiente em crianças com DA. Foi demonstrado que o aconselhamento dietético ajuda crianças com alergias alimentares a melhorar seu consumo geral de energia, peso, comprimento/altura e ingestão de micronutrientes¹³.

Abordagens nanotecnológicas para um tratamento eficaz da dermatite atópica

A nanotecnologia apresenta uma abordagem medicamentosa mais segura e eficiente para diversas condições dermatológicas, como DA, psoríase, eczema e câncer. Porém, os nanocosméticos são comercializados e estão disponíveis para o usuário final; no entanto, sua capacidade terapêutica para doenças de pele ainda precisa ser explorada¹².

A distribuição direcionada para a pele é possibilitada por sistemas de distribuição de medicamentos baseados em nanotecnologia, utilizando um perfil de liberação e difusão regulamentados. Devido ao seu direcionamento específico para o local, também foram alcançadas reduções adicionais nos efeitos colaterais fora do alvo. Os autores citam que foi sugerido o uso de nanopartículas como uma estratégia potencial de distribuição de medicamentos para contornar a fraca permeabilidade e a fraca solubilidade do medicamento¹¹.

Nanopartículas, como nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), transportadores nanolipídicos (NLCs), nanopartículas poliméricas (PNPs), nanogéis, nanoemulsões (NE) e outros nanocarreadores, demonstraram ser opções eficazes de entrega para a DA. Tradicionalmente, os sistemas de administração tópica incluem pomadas, cremes e géis de alguma forma. Diferentes sistemas transportadores têm sido sugeridos para melhorar a penetração dos medicamentos na pele, facilitando sua retenção e, em alguns casos, possibilitando mecanismos de liberação controlada⁹.

A permeação da pele é importante para uma variedade de questões, incluindo contaminação por bactérias e produtos químicos, liberação de medicamentos na pele (manejo dermatológico), cuidados com a pele e segurança (cosméticos). As características físico-químicas dos sistemas nanocarreadores, incluindo composição de nanopartículas, desenho estrutural, tamanho, forma, carga superficial e quaisquer moléculas associadas na superfície, determinam a interação com sistemas biológicos e a internalização de células nanocarreadoras².

As nanopartículas poliméricas oferecem uma abordagem versátil para a entrega de compostos terapêuticos em aplicações dermatológicas. Estas nanopartículas podem encapsular os agentes terapêuticos dentro do seu núcleo polimérico ou tê-los adsorvidos na sua superfície. Nanocápsulas e nanoesferas são duas estruturas morfológicas distintas comumente usadas. O uso de nanopartículas poliméricas demonstrou potencial significativo para administração tópica de medicamentos¹³.



A exemplo, estudo¹⁴ citou as nanopartículas de quitosana carregadas de tacrolimus decoradas com ácido hialurônico (HA) e demonstraram que o revestimento de HA melhorou o direcionamento dérmico e resultou em eficácia anti-dermatite superior.

Autores¹ descreveram uma pesquisa envolvendo nanopartículas de quitosana que eram sensíveis à pele e forneciam ceramida e C-ficocianina para fornecer efeitos antiinflamatórios sem causar citotoxicidade. Eles avaliaram o impacto dessas nanopartículas na EC em um modelo de rato com DA. O estudo descobriu que o efeito das nanopartículas de poli (ácido láctico-co-glicólico) contendo ceramida na formação de EC, conforme determinado pela produção de fatores de queratinização, foi semelhante ou superior ao da ceramida livre.

Devido à sua ampla aceitação como nanocarreadores lipídicos seguros, biocompatíveis e fáceis de escalar, uma ampla gama de agentes terapêuticos, desde produtos biotecnológicos até pequenas moléculas farmacológicas, está sendo cada vez mais transportados e entregues utilizando estes transportadores⁸.

Os NLCs incorporam pequenas quantidades de lipídios líquidos em sua estrutura para produzir um rearranjo da matriz lipídica, evitando a expulsão do medicamento e aumentando a capacidade de carga do medicamento e a estabilidade a longo prazo das nanopartículas. Nanopartículas lipídicas sólidas SLNs consistem em lipídios sólidos à temperatura ambiente com matrizes lipídicas cristalinas⁶.

Pesquisadores¹⁰ descrevem um estudo em que prepararam SLNs carregados com ciclosporina A usando um método de homogeneização a quente. Esta formulação mostrou melhor dispersão da pele, resultando em um aumento duplo e diminuição da liberação de marcadores inflamatórios, como IL-4 e IL-5, pelas células TH2 quando testada em um modelo de camundongo com DA. Em outro estudo, autores demonstraram melhor transporte de medicamentos de SLNs termossensíveis carregados com tacrolimus (TCR-SLNs) em comparação com uma formulação comercial (0,1% Protopic®) em um modelo murino. Os TCR-SLNs permitiram uma penetração mais profunda do tacrolimus nas camadas da pele.

Devido à destruição da barreira cutânea, os pacientes com DA com estrato espinhoso e estrato granuloso parecem ter uma abundância de grânulos lamelares, ovóides e de revestimento de membrana, que são constituídos por discos extrusados e paralelos que auxiliam na criação de lamelas contínuas¹⁴.

Os lipossomas podem ser usados para tratar a DA devido à sua estrutura comparável, que tem um impacto hidratante no EC, bem como a capacidade de transportar produtos químicos bioativos.

Autores¹¹ mencionaram um estudo que investigou a eficácia antisséptica e antiinflamatória de um hidrogel lipossomal de polivinilpirrolidona (PVP)-iodo (3%) aplicado topicamente por 4 semanas em um ensaio clínico piloto de fase II prospectivo, de braço único (não controlado), aberto, envolvendo 20 pacientes com DA. O tratamento resultou em melhorias significativas nas pontuações de "Gravidade

Clínica Global" (GCS), nos níveis de dor, na qualidade de vida e nas pontuações do "Índice de Área e Gravidade do Eczema" (EASI). O produto exibiu reações adversas leves e foi bem tolerado.

Outro agente potencial para o tratamento da DA é a glicirrizina, um composto antioxidante e antimicrobiano extraído do alcaçuz. A glicirrizina, especificamente o seu componente ativo ácido 18 β -glicirretínico (GA), foi carregada em lipossomas e examinada quanto à sua eficácia. In vivo, pesquisas utilizando um modelo de camundongo confirmaram a eficácia do GA na prevenção da coceira na dermatite crônica¹².

Sobre nanoemulsões, são emulsões caracterizadas pela presença de glóbulos de óleo nanométricos dispersos em uma fase aquosa. A fase oleosa pode ser formulada utilizando diversos lipídios e óleos, como triglicerídeos e óleos essenciais, resultando em nanoemulsões com diversas propriedades físico-químicas e biológicas. A porção aquosa da nanoemulsão também pode ser modificada incorporando diferentes componentes solúveis em água. Uma distinção importante entre nanoemulsões e microemulsões é que as primeiras requerem energia durante a produção, enquanto as últimas se formam espontaneamente⁶.

Autores¹ citaram um estudo sobre nanoemulsões o/w (PN) carregadas positivamente contendo ceramida-3B, ceramida-3, colesterol e ácido palmítico (PNSC). A eficácia do creme PNSC foi comparada com PN, nanoemulsão o/a com carga negativa (NNSC) e lipídios do estrato córneo estabilizados com Carbopol-940 (carbômero) e um creme comercializado (Physiogel®). Quatorze participantes saudáveis do sexo feminino com idades entre 25 e 50 anos estiveram envolvidas nos testes. Todas as formulações exibiram melhorias na hidratação e elasticidade da pele, com PNSC demonstrando eficácia significativamente maior do que PN e NNSC. Este resultado destacou a importância da fitoesfingosina, lipídios e ceramidas na formulação.

Apesar do crescente interesse no desenvolvimento de formulações nanoparticuladas para melhorar a permeação e a biodisponibilidade de medicamentos administrados através da pele, atualmente não existem diretrizes específicas para aplicação tópica. O quadro regulamentar existente para produtos de nanomedicina centra-se principalmente em formulações parentéricas. No entanto, aspectos desta estrutura podem ser considerados ao identificar e investigar os atributos críticos de qualidade das nanoformulações em geral, incluindo suas características físicas, químicas e microbiológicas durante o desenvolvimento farmacêutico.

Conclusão

Numerosos fatores, consistindo em mutações genéticas epidérmicas, disfunção da barreira cutânea, desregulação imunitária, inflamação dos tecidos nervosos, composição alterada de lipídios e desequilíbrio microbiano, são aspectos envolvidos no desenvolvimento da DA.

Várias abordagens têm sido empregadas para reparar a função de barreira cutânea e controlar a inflamação cutânea em pacientes com DA. Para superar as desvantagens dos agentes antiinflamatórios aplicados



topicamente e dos imunossupressores sistêmicos, uma extensa tentativa foi dedicada ao estabelecimento de novas opções terapêuticas, ou seja, transplante de produtos biológicos e de microbioma.

Com a ajuda de nanocarreadores engenhosos, novas abordagens podem ser demonstradas através da combinação com novas rotas de administração para o potencial de otimização bem-sucedido de sistemas nanoparticulados direcionados à pele para o manejo da DA. A aplicação nanotecnológica em doenças de pele tem oferecido uma resposta promissora e potencial para resolver os problemas de doenças inflamatórias da pele. Para revolucionar os aspectos da dermatologia clínica, foram previstas novas técnicas baseadas em nanomedicina. Os nanomedicamentos como transportadores de

medicamentos oferecem atividade superior, incluindo aumento na eficácia terapêutica com menor toxicidade por pequenas doses, localização do medicamento e direcionamento específico do medicamento.

No entanto, a maioria dos estudos existentes carece de dados clínicos sobre a DA, daí a necessidade de pesquisas direcionadas ao exame clínico para explorar o resultado das nanopartículas como futura terapia nanocultivada anti-DA. Garantir a conformidade das nanoformulações com os regulamentos de segurança atuais é crucial para mitigar potenciais riscos de toxicidade. O sistema de administração de medicamentos com base nanotecnológica acabaria por se tornar uma conquista significativa para os tratamentos acessíveis aos pacientes com DA num futuro próximo.

Referências

1. Kulig K, Rogóż W, Owczarzy A, Szkudlarek A, Maciążek-Jurczyk M. Material engineering for atopic dermatitis treatment. *Med Res J*. 2020;5(2):110-5. doi: 10.5603/MRJ.a2020.0012
2. Rajagopalan M, De A, Godse K, Krupa Shankar DS, Zawar V, Sharma N, et al. Guidelines on management of atopic dermatitis in India: an evidence-based review and an expert consensus. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):166-81. doi: 10.4103/ijd.IJD_683_18
3. Johnson BB, Franco AJ, Beck LA, Prezzano JC. Treatment resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:181-92. doi: 10.2147/CCID.S163814
4. Oliveira JAM. Dermatite atópica: dos tratamentos farmacológicos clássicos aos novos sistemas de libertação de fármacos [Dissertação]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; Farmácia de Celas e Infarmed; 2019.
5. Neves KC, Araújo STC, Ribeiro WA, Silva JG, Azevedo AL, Paula E, Cirino HP, Amaral FS, Santana PPC, Correa FCC. A pele como território mínimo corporal e os cuidados de enfermagem às manifestações cutâneas na nefroclínica. *Glob Clin Res*. 2022;2(2):e28. doi: 10.5935/2763-8847.20220028.
6. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: review and comparison. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2012. doi: 10.3390/pharmaceutics13122012
7. Bardin L. Análise temática de conteúdo. Lisboa: Edições 70; 2021.
8. Damiani G, Eggenhöfner R, Pigatto PDM, Bragazzi NL. Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature. *Bioact Mater*. 2019;4:380-6. doi: 10.1016/j.bioactmat.2019.11.003
9. Burster T, Mustafa Z, Myrzakhmetova D, Zhanapiya A, Zimecki M. Hindrance of the proteolytic activity of neutrophil-derived serine proteases by serine protease inhibitors as a management of cardiovascular diseases and chronic inflammation. *Front Chem*. 2021;9:784003. doi: 10.3389/fchem.2021.784003
10. Ghosh N, Mitra S, Banerjee ER. Therapeutic effects of topically administered guar gum nanoparticles in oxazolone-induced atopic dermatitis in mice. *Biomed Res Ther*. 2019;5:2305-25.
11. Chu CY, Yao TC, Shih IH, Yang CY, Chin CL, Ibrahim SBBK, et al. Pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis in infants: an Asian perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):717-27. doi: 10.1007/s13555-022-00886-9
12. Gehrcke M, [additional authors if known]. Filmes de polissacarídeos naturais para a veiculação cutânea de nanocápsulas de silibinina no tratamento da dermatite atópica [Tese]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2022.
13. Almeida MC. Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Transporte de Fármacos no Tratamento da Dermatite Atópica" [Dissertação]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Farmácia Machado-Coimbra; 2020.
14. Oliveira LF, Gazzì R, Paese K. Nanotecnologia aplicada no desenvolvimento de formulações despigmentantes [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2021.