

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
CURSO DE MEDICINA  
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA



**O MICROBIOMA E SUA RELAÇÃO COM A DERMATITE ATÓPICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)**

ESTELA CALDAS FLEURY BORGES  
THIAGO GIRARDI FONSECA

GOIÂNIA, GO  
2024

ESTELA CALDAS FLEURY BORGES  
THIAGO GIRARDI FONSECA

**O MICROBIOMA E SUA RELAÇÃO COM A DERMATITE ATÓPICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para graduação no curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC GO).

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Isadora Carvalho Medeiros Francescantonio

GOIÂNIA 2024

## Resumo

O microbioma da pele saudável é composto por uma variedade de microrganismos que ajudam a proteger a pele contra infecções e doenças. A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica da pele que está associada a uma alteração no microbioma da pele, com um aumento no número de bactérias *Staphylococcus aureus*. O tratamento da DA baseia-se em três pilares: hidratação, controle da inflamação e combate a infecções secundárias. O objetivo do trabalho é entender o microbioma e como ele pode ser modulado pode contribuir para o tratamento da dermatite atópica e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias.

**Palavras-chave:** Dermatite atópica. Microbioma cutâneo. *Staphylococcus Aureus*.

## **Abstract**

Healthy skin microbiome is composed of a variety of microorganisms that help protect the skin from infections and diseases. Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease that is associated with an alteration in the skin microbiome, with an increase in the number of *Staphylococcus aureus* bacteria. Treatment of AD is based on three pillars: hydration, inflammation control, and secondary infections control. The goal of the study is to understand the microbiome and how it can be modulated to contribute to the treatment of atopic dermatitis and consequently improve the quality of life of patients and their families.

**Keywords:** Atopic dermatitis. Skin microbiome. *Staphylococcus aureus*.

### **Lista de tabelas**

Tabela 1 – A diferença entre o microbioma da pele com DA e da pele normal . . . . .	14
Tabela 2 – O papel do microbioma na fisiopatologia da DA . . . . .	18
Tabela 3 – A mudança do microbioma da pele com DA após o tratamento . . . . .	29

## Sumário

1	INTRODUÇÃO .....	6
2	JUSTIFICATIVA.....	11
3	OBJETIVOS .....	12
3.1	Geral.....	12
3.2	Específicos .....	12
4	MÉTODOS.....	13
5	RESULTADOS.....	14
6	DISCUSSÃO .....	37
7	CONCLUSÃO .....	42
	REFERÊNCIAS.....	43

## 1 INTRODUÇÃO

O microbioma é o conjunto de microrganismos que inclui bactérias, arqueas, fungos, algas, pequenos protistas, vírus, fagos e elementos genéticos móveis, juntamente com seus elementos metabólicos, estruturais e moléculas produzidas pelo hospedeiro coexistente, sendo considerado um segundo genoma com relação simbiótica com o hospedeiro (AGGARWAL et al., 2022). O papel dos microrganismos na saúde humana tem sido um tema importante na compreensão das doenças, principalmente as doenças de pele, como a dermatite atópica (DA), relacionada principalmente com o microbioma cutâneo.

O microbioma da pele é um complexo ecossistema que consiste em uma variedade de bactérias, fungos e outros microrganismos, totalizando uma média de 107 microrganismos por centímetro quadrado e inclui principalmente *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus Aureus* e *Corynebacterium* (PARK et al., 2021). A composição quantitativa e qualitativa do microbioma da pele é individual e variável (SROKA TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). Inúmeros fatores influenciam esta variabilidade, como as diferentes espessuras da pele, a exposição à luz ultravioleta, a temperatura, a umidade, o teor de sebo, os diferentes pH da pele, a presença de dobras e saliências naturais do corpo que dividem as áreas em alta umidade, sebáceas e secas (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). Até mesmo questões ambientais podem ser pontuadas, por exemplo, *Propionibacterium* e *Staphylococcus* são encontrados principalmente em áreas ricas em petróleo, *Corynebacterium* e *Staphylococcus* em áreas úmidas e  $\beta$ -*Proteobacterium* em áreas secas. (PARK et al., 2021).

A idade também é um fator importante que influencia a composição do microbioma. O microbioma da pele de recém-nascidos é relativamente simples e se torna mais complexo com a idade. Na puberdade, o microbioma da pele sofre uma grande mudança à medida que as glândulas sebáceas amadurecem e começam a produzir mais óleo (LEE; KIM, 2022).

O microbioma cutâneo desempenha um papel essencial na manutenção da saúde da pele, ao atuar na barreira física, química, imunológica inata e imunológica adaptativa (LEE; KIM, 2022). A barreira física, é formada por múltiplas camadas finas de queratinócitos epidérmicos e sofre uma diferenciação terminal rigidamente controlada para formar o estrato córneo, que é influenciado pelo microbioma. Os queratinócitos epidérmicos mantêm uma relação através de uma junção estreita, formando uma camada protetora quase impermeável contra microrganismos patogênicos (VOLKSDORF et al., 2017).

A pele também possui uma barreira química formada por lipídios e ácidos produzidos pela epiderme e pelos microrganismos que vivem na superfície da pele. A composição microbiana é semelhante na maioria das áreas da pele, mas é diferente nas áreas sebáceas, úmidas e secas (DRÉNO et al., 2016). Os lipídios formam uma camada

oleosa na superfície da pele que repele a água e outros líquidos. Os ácidos, por sua vez, mantêm um pH baixo, que é hostil à maioria dos microrganismos patogênicos. No geral, a barreira química da pele é um sistema complexo que requer a interação de vários componentes para funcionar de forma eficaz (LEE; KIM, 2022).

Além das barreiras físicas e químicas, é de extrema importância pontuar sobre as barreiras imunológicas, tanto a inata como a adaptativa, também influenciadas pelo microbioma cutâneo. O microbioma da pele pode estimular a produção de uma variedade de fatores inatos, incluindo interleucina 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), componentes do receptor C5a do complemento e peptídeos antimicrobianos (AMPs) (NAIK et al., 2012). Outro importante exemplo é o *S. epidermidis* que modula o sistema imunológico inato ativando células T  $\gamma\delta$  e regulando positivamente a perforina-2, um AMP com propriedades únicas contra patógenos intracelulares (PASTAR et al., 2020). Agora no âmbito da imunidade adaptativa, é visto que os microrganismos, especialmente os microrganismos comensais, podem ajudar a moldar o sistema imunológico adaptativo, sendo que as células T reguladoras (T regs) e as células inatas/não convencionais desempenham um papel importante nesta imunidade. (LEE; KIM, 2022). As células MAIT também são importantes para a defesa contra infecções cutâneas. Essas células são ativadas por moléculas semelhantes ao MHC de classe I, que são encontradas em numerosas bactérias e leveduras comensais. As células MAIT podem ajudar a matar células infectadas por patógenos e a prevenir a disseminação da infecção (LEE; KIM, 2022). Logo, é perceptível que os microrganismos são essenciais para a construção e ativação das células imunológicas.

Estudos sugerem que a DA ocorra principalmente na população pediátrica, com frequência de até 20%, sendo que normalmente 50–60% dos casos irão ocorrer no primeiro ano de vida e 90% dos indivíduos acometidos tem até 5 anos de idade (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). As manifestações clínicas da dermatite atópica variam com a idade, sendo que os bebês (<1 ano) apresentam principalmente lesões agudas nas bochechas, couro cabeludo, pescoço, tronco e partes extensoras das extremidades. Já as crianças (2-12 anos de idade) na fossa antecubital e poplíteia, e adolescentes e adultos por lesões crônicas que compreendem a cabeça, pescoço, mãos e áreas de flexão (EDSLEV; AGNER; ANDERSEN, 2020). Além disso, os sintomas clínicos desaparecerão conforme a idade. Cerca de 70% dos pacientes terão as lesões resolvidas na adolescência. (FANG et al., 2021)

O desenvolvimento da dermatite atópica é complexo e multifatorial, tendo como principais etiologias a herança genética, a desregulação do microbioma da pele e a influência dos fatores ambientais. Estudos observaram que os filhos de pais com histórico de doenças alérgicas têm um risco maior de desenvolver DA. No caso de pais que têm asma, rinite alérgica ou alergias alimentares, o risco de desenvolver DA na prole é 1,5 vezes maior. Já quando um dos pais tem dermatite atópica, o risco de desenvolver DA em seus

filhos aumenta em 3 vezes, enquanto ambos os pais aumentam o risco em 5 vezes (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). Os genes também estão sujeitos a vários fenômenos de hereditariedade, como alterações epigenéticas, penetração gênica incompleta e impressão genômica. A partir da pesquisa do genoma, foram localizados 31 locus cromossômicos diferentes, que continham genes de suscetibilidade à DA, sendo o mais importante desses o fillagrin, um gene que codifica proteínas estruturais e funcionais da epiderme. (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021)

Outro importante fator relacionado à patogênese da DA são as alterações epigenéticas, que atualmente estão fortemente atreladas ao estilo de vida da sociedade ocidental, a industrialização, a poluição do ar, a mudança na dieta, a obesidade, ao aumento do uso de antibióticos e o tabagismo. Modificações epigenéticas podem ocorrer por diversos mecanismos, sendo o principal deles a metilação de DNA através de miRNA e acetilação de histonas. (SROKA TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

O microbioma da pele saudável é composto por diversos microorganismos que vivem de maneira estável em um sistema de relações mútuas. Quando a estabilidade dessas relações se rompe, surge uma grande oportunidade para a proliferação de organismos de forma desequilibrada, favorecendo o aparecimento de uma pele atópica. É nesse sentido que entra um fator crucial na fisiopatogênese da DA, em que ocorre uma redução nas bactérias comensais dos gêneros *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* e do tipo *Proteobacteria* com o aumento em direção ao gênero *Staphylococcus* em geral (*S. aureus* em particular) (SROKA TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

O diagnóstico da DA é baseado na história clínica e no exame físico do paciente. Alguns exames laboratoriais podem ser solicitados para a investigação de causas associadas a piora do quadro cutâneo, como doenças alérgicas e infecções bacterianas ou fúngicas ou até mesmo a quadros graves, como erros inatos da imunidade. (EDSLEV; AGNER; ANDERSEN, 2020). Além disso, os testes para exame de organismos e comunidades microbianas são bastante utilizado no diagnóstico da DA, e dentre estes testes estão inseridos: 1- testes de alergia, para identificar possíveis alérgenos que podem estar contribuindo para a DA, 2- Testes de função imunológica, para avaliar a função do sistema imunológico do paciente, 3- Testes de infecção, para descartar infecções bacterianas ou fúngicas que podem estar causando os sintomas. Além disso, tem se os ensaios para fins diagnóstico, sendo estes: 1- ensaios de cultura, para detectar e isolar microorganismos específicos da pele, 2- sequenciamento de genoma inteiro, para examinar o conteúdo genético de microorganismos específicos, 3- sequenciamento de amplicon direcionado, para identificar a composição da comunidade microbiana da pele e 4- sequenciamento metagenômico de espingarda, para examinar os genomas completos da microbiota da pele (EDSLEV; AGNER; ANDERSEN, 2020).

O tratamento básico da DA baseia-se em 3 pilares: hidratação, controle da inflamação e combate a infecções secundárias. A hidratação da pele é realizada a partir do uso de cremes ou loções que ajudam a restaurar a barreira cutânea e a regular o pH da pele, equilibrando o microbioma. O controle da inflamação é feito com o uso de corticosteróides tópicos aplicados conforme a necessidade em lesões agudas, contribuindo na quebra do ciclo prurido-inflamação-prurido. Além disso, o tratamento com corticosteróides tópicos pode levar a um aumento na diversidade e riqueza bacteriana da pele, bem como a uma diminuição na abundância relativa de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), uma bactéria que está frequentemente associada à DA. Esse efeito pode ser devido à inibição direta de *S. aureus* pelos corticosteróides, bem como a uma melhora geral nas condições da pele devido às propriedades anti-inflamatórias dos corticosteróides.

Em relação ao tratamento de lesões mais localizadas, o creme tópico de mupirocina é útil; já em infecções mais extensas, é recomendado um tratamento de duas semanas com antibióticos orais, como cefalosporinas ou penicilinas resistentes à penicilinase e banhos de alvejante diluídos são um complemento à terapia tópica entre episódios de infecção. Já em infecções virais, lesões com herpes simplex são tratadas com terapia antiviral oral, geralmente se utilizando o aciclovir, e terapia antiviral intravenosa pode às vezes ser usada em casos graves. Em relação às infecções fúngicas, as infecções por dermatófitos são as mais frequentes em pacientes com DA e podem ser tratadas com terapia antifúngica padrão (em pacientes com manifestações de cabeça/pescoço da DA, a levedura comensal *Malassezia furfur* pode desencadear surtos) (LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIC et al., 2023).

O uso do tratamento básico é obrigatório para todos os pacientes, no entanto, alguns não respondem com o uso isolado apenas dessas terapias e necessitam de uma abordagem sistêmica. Os tratamentos hoje disponíveis são o metotrexato, que representa um medicamento candidato aceitável para o manejo a longo prazo da DA moderada a grave, pois ajuda a reduzir a hiperplasia epidérmica e alterou a expressão cutânea de citocinas e receptores inflamatórios relacionados principalmente ao prurido, incluindo IL-31 e IL-31RA. A ciclosporina é outro medicamento utilizado no tratamento da DA, atuando principalmente nas células T, suprimindo a transcrição de citocinas. E por fim, tem-se os imunobiológicos, sendo os principais representantes o Dupilumab e tralokinumab, que são anticorpos monoclonais para injeção subcutânea. O Dupilumab liga a subunidade alfa do receptor IL-4, bloqueia as vias de sinalização IL-4 e IL-13 e é aprovado para uso a partir dos 6 anos em diante. Além disso, o dupilumabe é uma terapia sistêmica anti-inflamatória oferecida a adultos com DA grave e crônica. Um estudo mostrou que o tratamento com dupilumabe pode levar ao aumento da diversidade alfa e à diminuição da abundância relativa e absoluta de *S. aureus* na pele lesional e não lesional AD. Outra forma de abordagem de tratamento que pode ser utilizada é o uso de probióticos e prebióticos. Um

estudo produzido por drago et al, desenvolveram sob os moldes de um ensaio randomizado duplo-cego, a avaliação da eficácia clínica da ingestão de *Lactobacillus salivarius* LS01 no tratamento de pacientes adultos com DA. Foi analisado um grupo de 38 indivíduos tratados com probióticos ou placebo durante um período de 16 semanas. A avaliação foi feita através do Escore de Atividade da DA (SCORAD), melhoria do índice de qualidade de vida dermatológica, produção de citocinas e as modificações ocorridas na flora microbiana fecal. Os pacientes tratados com probióticos apresentaram resultados significativos de melhora, demonstrados pela redução das pontuações nas escalas usadas para avaliação, redução das citocinas Th1 e Th2 e diminuição relevante de estafilococos nas fezes. O uso do probiótico foi bem tolerado, sem nenhum efeito adverso registrado. (RAVANHANE; NORONHA; ARAGÃO, 2022).

## 2 JUSTIFICATIVA

A dermatite atópica é uma doença crônica e recorrente que causa muito sofrimento aos pacientes e seus familiares. O tratamento é caro e exige muito esforço da família, o que prejudica ainda mais a qualidade de vida de todos os envolvidos. Além disso, a doença pode causar problemas sociais, como faltas ao trabalho, escola e hospitalizações (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

Sendo assim, como o equilíbrio do microbioma cutâneo está associado a saúde da pele e um melhor controle dessa doença, entender o microbioma e como ele pode ser modulado pode contribuir para o tratamento da dermatite atópica e consequentemente melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

- Compreender a relação entre o microbioma cutâneo e a dermatite atópica.

#### **3.2 Específicos**

- Entender como o microbioma cutâneo interfere nas exacerbações da DA.
- Entender como a modulação do microbioma cutâneo pode auxiliar no tratamento da DA.

#### **4 MÉTODOS**

Foi feita uma revisão sistemática da literatura, nas bases de dados Publicações Médicas (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico, a partir dos seguintes descritores: “atopic dermatitis”, “skin microbiome”, “staphylococcus aureus”, utilizando os filtros “últimos 5 anos” e “free full text”. Foram incluídos artigos publicados em inglês e português, brasileiros, que abordaram a relação entre microbioma cutâneo e a dermatite atópica. Os artigos em outras línguas que não possuíam acesso gratuito foram excluídos. Após análise minuciosa, 32 artigos foram utilizados nesse trabalho.

## 5 RESULTADOS

**Tabela 1: Diferenças entre o microbioma da pele com DA e da pele normal**

Primeiro autor	Ano do periódico	Metodologia	Conclusão
ABREU et al.	2022	Artigo de revisão	Diversos estudos têm demonstrado uma diminuição da diversidade do microbioma cutâneo nos doentes com DA, especificamente com diminuição de bacteroidetes, fusobacteria e proteobacteria e aumento de actinobacteria e firmicutes, mais especificamente estirpes de <i>Staphylococcus aureus</i> .
EDSLEV, S.	2020	Artigo de revisão	Na pele de bebês com Dermatite Atópica, a diversidade das bactérias é menor. Além disso, bebês com Dermatite Atópica leve ou moderada, a bactéria <i>Streptococcus</i> era muito comum; Nos com Dermatite Atópica grave a

			bactéria mais presente era o <i>Staphylococcus Aureus</i> .
BJERRE et al.	2021	Caso-controle	Em pacientes com DA, as regiões de flexuras da pele são frequentemente dominadas pelo gênero <i>Staphylococcus</i> , em especial pelas espécies <i>Staphylococcus epidermidis</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> . Outras espécies bacterianas que também são mais abundantes em pacientes com DA incluem <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Staphylococcus saccharolyticus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> e <i>Rothia sp</i> . Em contraste, <i>Staphylococcus aureus</i> é raro ou inexistente em pessoas saudáveis.
HUANG et al.	2024	Coorte	A análise revelou que a diversidade de bactérias na pele dos pacientes com

			<p>DA era menor do que nos indivíduos saudáveis. Isso significa que a riqueza e a uniformidade das espécies bacterianas estavam reduzidas em pacientes com DA, o que sugere uma microbiota menos equilibrada.</p> <p>Especificam ente, os pacientes com DA apresentaram uma abundância muito maior do gênero <i>Staphylococcus</i> (44,1% contra 10,6% nos HVs), enquanto gêneros como <i>Propionibacterium</i> e <i>Brevundimonas</i> eram menos abundantes. Essas mudanças indicam uma desregulação da comunidade microbiana na pele dos pacientes com DA.</p>
SAHEB KASHAF et al.	2023	Artigo de revisão	<p>Durante os surtos de dermatite atópica, tem predominância de espécies de <i>Staphylococcus</i> colonizando a pele. O <i>Staphylococcus</i></p>

			<p>Aureus ou Staphylococcus argenteus predominam em 66% dos casos, S. epidermidis em 29% dos casos. Aureus colonizando a pele. Pacientes com predominância de S. epidermidis tendem a ter uma gravidade de DA menor em comparação com aqueles com predominância de S. aureus. Na pele normal a diversidade de espécies e cepas de Staphylococcus é maior, e a predominância de S. epidermidis é mais comum. A colonização por S. aureus é menor, e suas cepas tendem a ser geneticamente menos diversificadas.</p>
--	--	--	--

**Tabela 2: O papel do microbioma na fisiopatologia da DA.**

ABREU et al.	2022	Artigo de revisão	Pessoas com DA mais grave tem mais proporcao de S aureus
AHN et al.	2020	Artigo de revisão	<p>O microbioma comensal, composto por bactérias benéficas, desempenha um papel crucial na manutenção da saúde da pele, produzindo peptídeos antimicrobianos (AMPs) que combatem patógenos como o <i>Staphylococcus aureus</i>. Na dermatite atópica (DA), a diversidade microbiana é reduzida e há deficiência de AMPs, o que leva a infecções frequentes por <i>S. aureus</i> e piora da inflamação.</p> <p>A colonização por <i>S. aureus</i> reduz os</p>

			níveis de ceramidas de cadeia longa, agravando o comprometimento da barreira cutânea.
HUANG et al.	2024	Coorte	Pesquisas revelam que pacientes com DA apresentam alterações significativas na composição de lipídios da pele, essenciais para a integridade da barreira cutânea e o <i>S. aureus</i> parece influenciar diretamente os níveis de ácidos graxos livres na pele, o que pode agravar a condição.
EDSLEV, S.	2020	Artigo de revisão	A mutação do gene da filagrina pode aumentar o risco da multiplicação de <i>S aureus</i> na pele lesionada devido à alteração do ph da pele.

IWAMOTO et al.	2019	Artigo de revisão	<p>A colonização por <i>S. aureus</i> agrava a inflamação da pele, e cepas específicas de <i>S. aureus</i> alteram as respostas das células T, resultando em respostas imunes Th2-shifted. As proteínas de adesão, conhecidas por MSCRAMMs, como as proteínas de ligação à fibronectina (FnBPs) que se ligam à integrina <math>\alpha 5\beta 1</math> via fibronectina, facilitam a adesão do <i>S. Aureus</i> à pele com DA. As proteínas de superfície e exotoxinas de <i>S. aureus</i>, como TSST-1 e SE, são fatores de virulência que contribuem para a patogenicidade. Em lesões da dermatite atópica, superantígenos</p>
----------------	------	-------------------	---

			<p>ativam células T policlonais, causando inflamação mediada por células T, e podem atuar como alérgenos, desencadeando respostas de IgE e liberação de histamina de mastócitos e basófilos</p>
CHUNG et al.	2022	Artigo de revisão	<p>A principal função das modulinas solúveis em fenol (PSMs) é provocar inflamação, através da perfuração dos queratinócitos e indução de citocinas pró-inflamatórias, como IL-8 e IL-1<math>\beta</math>. Um estudo recente identificou PSM <math>\alpha</math>3 como a forma mais potente de PSMs, pois ele regula positivamente um grande painel de quimiocinas e</p>

			<p>citocinas pró-inflamatórias, incluindo CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CCL20, IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-36<math>\gamma</math> e TNF-<math>\alpha</math>, enquanto induziu a liberação de CXCL8, CCL20, TNF-<math>\alpha</math> e IL-6</p>
--	--	--	---

Jihyun <i>et al.</i>	2019	Análise qualitativa	<p><i>Staphylococcus aureus</i> é frequentemente encontrado na pele de pacientes com dermatite atópica (DA), com taxas de colonização mais altas do que em indivíduos saudáveis. Essa colonização está associada à gravidade da DA e ao desenvolvimento de complicações infecciosas, como impetigo e celulite, especialmente com cepas resistentes à meticilina (MRSA). As modulinas solúveis em fenol</p>
----------------------	------	---------------------	--

			(PSMs), produzidas em grande quantidade por <i>S. aureus</i> , contribuem para a formação de biofilmes e aumentam a resistência às defesas do organismo.
DE TOMASSI, A. et al	2023	Estudo longitudinal	O estudo mostrou que a gravidade da dermatite atópica (DA) está associada a uma maior quantidade de <i>Staphylococcus aureus</i> e um aumento geral de bactérias na pele. <i>S. aureus</i> , que codifica fatores de virulência como toxinas e biofilmes, é mais abundante em casos graves de DA. O estudo também revelou que a quantidade de bactérias é estável ao longo do tempo e similar nos dois lados do corpo, mas varia mais entre pessoas

			saudáveis do que entre aquelas com DA.
AHN et al	2020	Revisão de literatura	A infecção por <i>Staphylococcus aureus</i> está associada ao agravamento da inflamação tipo 2 na dermatite atópica (DA). O ácido lipoteicóico de <i>S. aureus</i> prejudica a barreira da pele, inibindo a expressão de proteínas de barreira e estimulando a produção de IL-4 pelos basófilos através da produção de TSLP. Além disso, a colonização por <i>S. aureus</i> reduz os níveis de ceramidas de cadeia longa, agravando o comprometimento da barreira cutânea. A normalização do microbioma pode

			melhorar a DA, reduzindo a colonização por <i>S. aureus</i> e a inflamação.
IWAMOTO et al.	2019	Artigo de revisão	A infecção de pele na dermatite atópica é favorecida pela secreção de exotoxinas pelo <i>Staphylococcus aureus</i> . As toxinas da síndrome do choque tóxico-1 (TSST-1), a enterotoxina estafilocócica (SE) e a toxina esfoliativa são superantígenos envolvidos nessas infecções. Além disso, a fibronectina é fortemente expressa na pele com DA, promovendo a colonização de <i>S. aureus</i> .
CHUNG et al.	2022	Revisão de literatura	O <i>Staphylococcus aureus</i> enfraquece a barreira cutânea e aumenta a produção de TSLP

			<p>e IL-33 nos queratinócitos, o que induz inflamação Th2. A proteína Sbi de <i>S. aureus</i> estimula diretamente a produção de IL-33, associada à inflamação na dermatite atópica (DA), sem depender da morte celular</p> <p><i>S. aureus</i> coloniza a pele e libera toxinas como <math>\alpha</math>-hemolisina e <math>\delta</math>-hemolisina, que comprometem a barreira cutânea e promovem inflamação na DA. A <math>\alpha</math>-hemolisina causa apoptose e necrose, sendo mais prevalente em pacientes com DA grave. A <math>\delta</math>-hemolisina pode causar prurido cutâneo devido à degranulação dos mastócitos. 91% dos <i>S. aureus</i> de pacientes com DA produzem <math>\alpha</math>-</p>
--	--	--	--

			hemolisina, comparado a 33% dos controles saudáveis.
DI DOMENICO et al.	2019	Revisão bibliográfica	Os biofilmes são responsáveis por fornecer um andaime tridimensional e uma barreira contra competidores microbianos, antimicrobianos, bem como a imunidade inata do hospedeiro incluir DA
KHADKA et al.	2021	Estudo prospectivo longitudinal.	Foi observado uma maior presença de S. aureus em pacientes com DA comparados a indivíduos saudáveis, em áreas lesionadas em comparação com áreas não lesionadas, e em pacientes com pontuações SCORAD mais altas em comparação com

			pontuações mais baixas
--	--	--	---------------------------

**Tabela 3: A mudança do microbioma da pele com DA após o tratamento.**

Primeiro autor	Ano do periódico	Metodologia	Conclusões
KHADKA et al.	2021	Estudo prospectivo longitudinal.	O uso de coquetéis de antibióticos pode reduzir <i>S. aureus</i> , aumentar a diversidade bacteriana e melhorar lesões de eczema, mas não é viável a longo prazo devido a efeitos adversos e resistência. O tratamento padrão para dermatite atópica (DA) inclui emolientes, corticosteroides, anti-inflamatórios, imunossupressores, antibióticos e banhos de alvejante diluído (DBB), que tem propriedades antibacterianas. DBB, quando associada ao tratamento padrão reduz ainda mais

			<i>S. aureus</i> e melhora a gravidade da doença.
MCALEER et al.	2023	Revisão de literatura	Os agonistas do PPAR- $\gamma$ são uma opção terapêutica promissora para a dermatite atópica (DA), especialmente em casos agravados pela obesidade. Eles podem suprimir a inflamação, melhorar a barreira epidérmica e modular a microbiota intestinal, o que pode influenciar positivamente a DA. Além disso, a combinação com corticosteroides pode amplificar os efeitos anti-inflamatórios.

STOLARCZYK et al.	2023	Ensaio clínico	<p>O estudo demonstrou que banhos de alvejante duas vezes por semana em adultos com DA positiva para S. aureus melhoram a gravidade da doença, reduzem o prurido e melhoram a função de barreira da pele, sem reduzir a colonização por S. aureus. Esses banhos não afetaram a hidratação da pele ou o pH. A eficácia foi mais notável em casos graves de DA. O estudo também observou que o ácido hipocloroso pode dessensibilizar os nervos sensoriais e exibir efeitos anti-inflamatórios, contribuindo para</p>

			a redução do prurido.
CALLEWAERT et al.	2020	Ensaio clínico	<p>O Dupilumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor IL-4R<math>\alpha</math>, reduz significativamente a abundância de <i>Staphylococcus aureus</i> e aumenta a diversidade microbiana na pele de pacientes com dermatite atópica (DA). Essas mudanças correlacionaram-se com a melhora clínica da DA. A supressão da inflamação tipo 2, induzida pelo bloqueio da IL-4R<math>\alpha</math>, parece ser o principal mecanismo responsável por esses efeitos.</p>

LOSSIUS et al	2021	Revisão de literatura	Este estudo descobriu que o tratamento com UVB de banda estreita (nb-UVB) por 6 a 8 semanas em adultos com dermatite atópica (DA) aumentou a diversidade bacteriana na pele lesionada (LS), mas não na pele não lesionada (NLS). A abundância relativa de <i>Staphylococcus aureus</i> foi maior em LS do que em NLS antes e após o tratamento com nb-UVB, e o tratamento não alterou significativamente as abundâncias relativas de <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i> .
DE et al.	2022	Revisão de literatura	Os banhos de alvejante,

			<p>realizados de 2 a 3 vezes por semana por 5 a 10 minutos, são eficazes no tratamento da DA devido às suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias. O NaOCl, ao se dissociar em ácido hipocloroso (HOCl) e hidróxido de sódio (NaOH), erradica <i>Staphylococcus aureus</i>, bactérias comensais, fungos e vírus. Além disso, os banhos de alvejante reduzem a ativação de células T, a produção de IgE, a ativação de mastócitos e a liberação de histamina, além de regular negativamente as vias MAPK e NF-KB, diminuindo a produção de</p>
--	--	--	---

			citocinas pró-inflamatórias e pruridogênicas.
EDSLEV et al.	2020	Revisão de literatura	Futuras opções de tratamento podem envolver terapia que inibe a virulência do S. aureus ou a utilização de bactérias comensais com propriedades contra o S. aureus

## 6 DISCUSSÃO

A pele é um ecossistema que abrange diversas estruturas hospedeiras e microrganismos colonizadores, como bactérias, fungos e vírus. Ela age como a primeira linha de defesa do corpo contra agentes tóxicos e infecciosos, e sua composição varia de indivíduo para indivíduo e entre os diferentes locais do corpo. O microbioma da pele é definido como o conjunto dos microrganismos, seus genomas e respectivas interações. O estudo da composição do microbioma cutâneo tem sido alvo de interesse nos últimos anos, não só em indivíduos saudáveis, mas também em indivíduos com doenças cutâneas, como no caso da Dermatite Atópica (DA), doença que foi amplamente investigada neste estudo. (SAHEB KASHAF et al., 2023)

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por uma disfunção da barreira cutânea e um desequilíbrio no microbioma da pele. Diversos estudos têm demonstrado como a microbiota de pacientes com DA difere significativamente da de indivíduos saudáveis, tanto em termos de diversidade quanto de composição bacteriana. As pesquisas sugerem que a diminuição da diversidade microbiana e o aumento de estirpes patogênicas desempenham um papel crucial na patogênese e na gravidade da DA (AHN et al., 2020).

Abreu et al., 2022, Huang et al. e Bjerre et al., 2021, concordaram que pacientes com DA apresentam uma redução na diversidade bacteriana da pele, com uma diminuição dos filos Bacteroidetes, Fusobacteria e Proteobacteria, além de um aumento de Actinobacteria e Firmicutes, especialmente de estirpes de *Staphylococcus aureus*. Esse desequilíbrio microbiano é uma característica marcante da doença, levando a uma dominância do gênero *Staphylococcus* em comparação com indivíduos saudáveis. A microbiota menos diversificada nesses pacientes favorece a colonização por patógenos, como *S. aureus*. Além disso, outras espécies bacterianas, como *Micrococcus luteus* e *Rothia sp.*, também são mais abundantes nesses pacientes, reforçando o impacto do descontrole microbiano na progressão da condição. (ABREU et al., 2022) (HUANG et al., 2024) (BJERRE et al., 2021).

Os fatores de risco para a colonização por *S. aureus* em pacientes com DA incluem a disfunção da barreira cutânea, a deficiência de AMPs, níveis reduzidos de filagrina, pH alterado da pele, superexpressão de citocinas Th2/Th17 e disbiose microbiana. A adesão do *S. aureus* à pele afetada é facilitada por corneócitos deformados e pela presença de proteínas de adesão, como as MSCRAMMs, que interagem com a fibronectina, fortemente expressa na pele com DA (IWAMOTO et al., 2019).

As bactérias comensais, como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* e *Staphylococcus coagulase-negativo* (CoNS), possuem um papel protetor na pele, modulando a imunidade e prevenindo infecções. Essas bactérias produzem peptídeos antimicrobianos (AMPs),

como a catelicidina (LL-37) e a beta-defensina humana (HBD-3), que combatem diretamente o *S. aureus*. Dessa forma, o uso de terapias que utilizam as propriedades antimicrobianas dessas bactérias contra o *Staphylococcus aureus* são, em teoria, promissoras, como abordado no estudo de AHN et al., 2020. Contudo, na DA, a diversidade microbiana está diminuída, pobre em bactérias comensais, e a superexpressão das citocinas IL-4 e IL-13 é responsável por inibir a produção desses AMPs, o que facilita a colonização crônica da bactéria. (Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications, 2019) (AHN et al., 2020).

A filagrina desempenha um papel crucial na manutenção e integridade da barreira cutânea, regulando o pH da pele e prevenindo o crescimento de *S. aureus*. Deficiências nos produtos de degradação dessa proteína, como o ácido urocânico e o ácido pirrolidona carboxílico, estão associadas a formas mais graves de de DA, facilitando a adesão bacteriana aos corneócitos e agravando a doença (HOWELL et al., 2006). A mutação no gene da filagrina altera o pH da pele, o que aumenta o risco de proliferação de *S. aureus* em áreas lesionadas, intensificando os sintomas da DA, como presente no estudo de EDSLEV, S. et al., 2020.

Portanto, a regulação dos níveis de AMPs e a preservação da função da filagrina são essenciais para o manejo da dermatite atópica. Estratégias terapêuticas que aumentem a produção de AMPs ou restaurem a função da filagrina podem ser eficazes na prevenção das complicações relacionadas à colonização por *S. aureus*.

Em termos de resposta imunológica, *S. aureus* desempenha um papel crucial na modulação da inflamação na DA. Na fase aguda, observa-se um predomínio da resposta Th2, enquanto na fase crônica, a resposta Th1 se torna mais proeminente. Sobre isso, foi revelado que a IL-33 é uma citocina importante na patogênese da DA, desencadeando uma resposta inflamatória característica da doença. Notavelmente, foi identificado recentemente que a proteína de ligação à imunoglobulina (Sbi) de *S. aureus* pode estimular diretamente a produção de IL-33 em queratinócitos, marcando a primeira vez que uma molécula específica do patógeno foi associada à liberação rápida de IL-33 sem necessidade de morte celular (CHUNG et al., 2022) revelando um novo mecanismo pelo qual o *S. aureus* pode exacerbar a inflamação na DA. Essas descobertas destacam a complexidade das interações entre *S. aureus* e o sistema imunológico, sugerindo que a modulação dessas respostas e a restauração da integridade da barreira cutânea são fundamentais para o desenvolvimento de terapias eficazes.

Toxinas como  $\alpha$ -hemolisina e modulinas solúveis em fenol (PSMs) liberadas pelo *S. aureus* estão relacionados a ruptura da barreira cutânea e no aumento da inflamação. A  $\alpha$ -hemolisina, particularmente, foi detectada em 91% das cepas de *S. aureus* de pacientes com DA no trabalho de CHUNG et al., 2022, sendo, portanto, um potencial alvo terapêutico promissor. Já as PSMs

contribuem para a formação de biofilmes e resistência antimicrobiana, aumentando a inflamação cutânea. Um estudo recente identificou PSM  $\alpha 3$  como a forma mais potente de PSMs, pois ele regula positivamente um grande painel de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Portanto, direcionar terapias que neutralizem os efeitos das PSMs pode ser uma estratégia eficaz para o manejo e tratamento da dermatite atópica (CHUNG et al., 2022).

Os trabalhos de DE TOMASSI et al., 2023, Abreu et al., 2022., KHADKA et al., 2021 e Jihyun et al., 2019 se assemelham ao abordarem a relação do *S. aureus* com a exacerbação da DA. É visto que a quantidade dessa bactéria está relacionada à gravidade da doença, com maior abundância em casos mais graves. Sendo assim, o tratamento está associado à redução de *S. aureus* e normalização do microbioma cutâneo. Além disso, a presença de cepas resistentes a meticilina (MRSA) está ligada a hospitalizações e complicações infecciosas graves. ("Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications", 2019). Ademais, a distribuição dessa bactéria na superfície do corpo não é uniforme, refletindo a localização dessas lesões, como na face e nas dobras das extremidades, o que pode indicar uma relação entre a colonização bacteriana e características histomorfológicas da pele (IWAMOTO et al., 2019). Tendo em vista essas informações é demonstrado que essa bactéria desempenha um papel importante tanto na presença quanto na gravidade da dermatite atópica, tornando-se um alvo importante para estratégias terapêuticas e intervenções clínicas (DE TOMASSI et al., 2023) (ABREU et al., 2022) (KHADKA et al., 2021) (Jihyun et al., 2019).

Além disso, a identificação e inibição de superantígenos, como a toxina da síndrome do choque tóxico-1 (TSST-1) e enterotoxinas, são cruciais no desenvolvimento de terapias direcionadas, como proposto por IWAMOTO et al., 2019. Esses superantígenos estão presentes em mais de 80% das cepas de *S. aureus* associadas à DA e podem ativar células T policlonais, resultando em inflamação mediada por células T nas lesões. Eles também podem atuar como alérgenos, desencadeando respostas de IgE e a liberação de histamina de mastócitos e basófilos (Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications, 2019). Portanto, a identificação e inibição de superantígenos podem ser fundamentais para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, visando o alívio da inflamação e dos sintomas alérgicos associados à dermatite atópica (IWAMOTO et al., 2019).

A dermatite atópica representa um desafio clínico complexo, com a colonização por *Staphylococcus aureus* sendo um fator agravante significativo, com forte impacto no tratamento. O tratamento convencional inclui emolientes, corticosteroides, anti-inflamatórios, imunossupressores, antibióticos e banhos de alvejante diluído, que possuem propriedades anti-microbiana. No entanto, tais estratégias apresentam limitações e efeitos adversos que precisam ser modulados e estudados para que associados apresentem maior eficácia. Visto isso, foi

demonstrado que os coquetéis de antibióticos podem reduzir a carga de *S. aureus* e aumentar a diversidade bacteriana (Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications, 2019). Todavia, essa estratégia não é sustentável a longo prazo, por causa dos potenciais efeitos adversos e do desenvolvimento de resistência.

Os banhos de alvejante diluído (DBB) têm demonstrado eficácia na melhora das lesões de eczema, reduzindo o prurido e melhorando a função de barreira da pele, principalmente em casos graves de DA, como demonstrado no ensaio clínico proposto por STOLARCZYK et al., 2023. Ao se dissociarem em ácido hipocloroso e hidróxido de sódio, estes banhos não só erradicam *S. aureus* como também reduzem a ativação das células T e a produção de citocinas pró-inflamatórias (DE et al., 2022). A combinação de DBB com o tratamento padrão mostra resultados promissores na redução da população de *S. Aureus* e da melhora na gravidade da doença (STOLARCZYK et al., 2023).

Além disso, a utilização de agonistas do PPAR- $\gamma$  surge como uma opção terapêutica promissora, especialmente em pacientes com DA agravada pela obesidade. Esses agentes podem suprimir a inflamação e melhorar a integridade da barreira cutânea, além de modular a microbiota intestinal, o que pode ter um impacto positivo na DA. Outrossim, a combinação com corticosteroides potencializa ainda mais os efeitos anti-inflamatórios, indicando um caminho viável para o tratamento (MCALEER et al., 2023).

Outra abordagem interessante é o uso do Dupilumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor IL-4R $\alpha$ . Esse tratamento não só reduz significativamente a abundância de *S. aureus*, mas também aumenta a diversidade microbiana na pele dos pacientes, correlacionando-se com a melhora clínica da DA, como foi elucidado no ensaio clínico de CALLEWAERT et al., 2020. A supressão da inflamação tipo 2, provocada pelo bloqueio da IL-4R $\alpha$ , até o momento, parece ser o principal mecanismo que sustenta esses efeitos positivos (CALLEWAERT et al., 2020).

Adicionalmente a terapia convencional, LOSSIUS et al., 2021 enfatizou a terapia com UVB de banda estreita (nb-UVB), demonstrando aumentar a diversidade bacteriana na pele lesionada, embora não tenha alterado de forma significativa as abundâncias relativas de *S. aureus* e *S. epidermidis*. O estudo sugere que as mudanças na microbiota observadas após o tratamento são secundárias às alterações na inflamação da pele, e não um fator primário na patogênese da DA. Logo, apesar de não afetar a carga bacteriana diretamente, essa modalidade terapêutica pode contribuir indiretamente para um ambiente cutâneo mais equilibrado (LOSSIUS et al., 2021).

Em suma, futuras pesquisas podem explorar novas opções de tratamento que inibam a virulência de *S. aureus* ou utilizem bactérias comensais com propriedades antimicrobianas. Tais abordagens têm o potencial de oferecer alternativas eficazes e sustentáveis para o manejo da

dermatite atópica, considerando a crescente preocupação com a resistência a antibióticos e os efeitos adversos das terapias convencionais. Assim, a combinação de estratégias que visem tanto a colonização por *S. aureus* quanto a modulação da resposta inflamatória pode ser essencial para um tratamento mais eficaz e duradouro, contribuindo para uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com dermatite atópica.

## 7 CONCLUSÃO

O microbioma cutâneo é um ecossistema complexo composto por diversos microrganismos que desempenham um papel crucial na saúde cutânea. A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica que está intimamente associada ao desequilíbrio do microbioma cutâneo, especialmente ao aumento de *Staphylococcus aureus*. A disfunção da barreira da pele, com destaque para a deficiência de filagrina e de peptídeos antimicrobianos, favorece a colonização bacteriana, exacerbando os sintomas da doença.

As abordagens terapêuticas devem priorizar a modulação do microbioma e a proteção da função de barreira da pele, com o objetivo de reduzir a colonização por *S. aureus* e controlar os quadros inflamatórios. Futuras pesquisas podem aprofundar nos mecanismos pelos quais *S. aureus* e outros microrganismos contribuem para a patogênese e agravamento da DA, visando o desenvolvimento de terapias que restaurem o equilíbrio do microbioma cutâneo.

Sendo assim, o avanço no entendimento dessa relação tende a oferecer novas perspectivas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DA.

## REFERÊNCIAS

- 1) ROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, 16 abr. 2021.
- 2) EDSLEV, S.; AGNER, T.; ANDERSEN, P. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Dermato Venereologica*, v. 100, n. 12, p. adv00164, 2020.
- 3) PALLER, A. S. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 143, n. 1, p. 26–35, jan. 2019.
- 4) SINHA, S.; LIN, G.; FERENCZI, K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clinics in Dermatology*, v. 39, n. 5, set. 2021.
- 5) FANG, Z. et al. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 14 jul. 2021.
- 6) LI, H. et al. Update on Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 61, n. 3, p. 324–338, 2 ago. 2021.
- 7) CAPONE, K. et al. Effects of Colloidal Oatmeal Topical Atopic Dermatitis Cream on Skin Microbiome and Skin Barrier Properties. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, v. 19, n. 5, p. 524–531, 1 maio 2020.
- 8) LEE, H.-J.; KIM, M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 21, p. 13071, 28 out. 2022.
- 9) PARK, D. H. et al. Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut–Skin Axis in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, 19 abr. 2021.
- 10) AGGARWAL, N. et al. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical Reviews*, 1 nov. 2022.
- 11) SROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, 16 abr. 2021.
- 12) DRÉNO, B. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 30, n. 12, p. 2038–2047, 13 out. 2016.
- 13) NAIK, S. et al. Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science*, v. 337, n. 6098, p. 1115–1119, 31 ago. 2012.
- 14) PASTAR, I. et al. Staphylococcus epidermidis Boosts Innate Immune Response by Activation of Gamma Delta T Cells and Induction of Perforin-2 in Human Skin. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 16 set. 2020.

- 15) ABREU, D. et al. Microbioma cutâneo e dermatite atópica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 30, n. 3, p. 169–189, 29 set. 2022.
- 16) EDSLEV, S.; AGNER, T.; ANDERSEN, P. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Dermato Venereologica*, v. 100, n. 12, p. adv00164, 2020.
- 17) BJERRE, R. D. et al. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiology*, v. 21, n. 1, 23 set. 2021.
- 18) HUANG, K. et al. Multi-omics analyses reveal interactions between the skin microbiota and skin metabolites in atopic dermatitis. *Frontiers in microbiology*, v. 15, 15 mar. 2024.
- 19) SAHEB KASHAF, S. et al. Staphylococcal diversity in atopic dermatitis from an individual to a global scale. *Cell Host & Microbe*, v. 31, n. 4, p. 578-592.e6, 12 abr. 2023.
- 20) AHN, K. et al. Recent advances in atopic dermatitis. *Current Opinion in Immunology*, v. 66, p. 14–21, out. 2020.
- 21) IWAMOTO, K. et al. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergology International*, v. 68, n. 3, p. 309–315, 2019.
- 22) Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, v. 11, n. 5, p. 593–603, 8 jul. 2019.
- 23) DE TOMASSI, A. et al. Combining 16S Sequencing and qPCR Quantification Reveals Staphylococcus Aureus Driven Bacterial Overgrowth in the Skin of Severe Atopic Dermatitis Patients. *Biomolecules*, v. 13, n. 7, p. 1030, 1 jul. 2023.
- 24) CHUNG, E. J. et al. Immunomodulatory Role of Staphylococcus aureus in Atopic Dermatitis. *Pathogens*, v. 11, n. 4, p. 422, 1 abr. 2022.
- 25) DI DOMENICO, E. G. et al. Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Microorganisms*, v. 7, n. 9, p. 301, 29 ago. 2019.
- 26) KHADKA, V. D. et al. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, n. 11, 24 set. 2021.
- 27) MCALEER, J. P. Obesity and the microbiome in atopic dermatitis: Therapeutic implications for PPAR- $\gamma$  agonists. *Frontiers in Allergy*, v. 4, 27 mar. 2023.
- 28) STOLARCZYK, A. et al. Bleach baths enhance skin barrier, reduce itch but do not normalize skin dysbiosis in atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*, v. 315, n. 10, p. 2883–2892, 27 set. 2023.

- 29) CALLEWAERT, C. et al. IL-4R $\alpha$  Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 140, n. 1, p. 191-202.e7, jan. 2020.
- 30) LOSSIUS, A. et al. Shifts in the Skin Microbiota after UVB Treatment in Adult Atopic Dermatitis. *Dermatology*, v. 238, n. 1, p. 109–120, 22 abr. 2021.
- 31) DE, A. et al. Use of bleach baths for atopic dermatitis: An Indian perspective. *Indian Journal of Dermatology*, v. 67, n. 3, p. 273, 2022.
- 32) LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIC' et al. Atopic Dermatitis: Disease Features, Therapeutic Options, and a Multidisciplinary Approach. v. 13, n. 6, p. 1419–1419, 20 jun. 2023.