

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NOVAS ABORDAGENS NO TRATAMENTO DA DERMATITE SEBORREICA

Trabalho submetido por
Lúcia Filipa Antunes Lourenço
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NOVAS ABORDAGENS NO TRATAMENTO DA DERMATITE SEBORREICA

Trabalho submetido por
Lúcia Filipa Antunes Lourenço
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Deolinda Ferreira dos Santos Auxtero

outubro de 2023

Dedicatória

A toda a minha família e em especial aos meus pais por estarem sempre ao meu lado e tornarem este sonho realidade.

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

- Fernando Pessoa

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, pois sem eles e sem esforço e dedicação, nada disto seria possível. Um obrigada nunca será suficiente.

A toda a minha família, que está em todos os momentos e que me apoiou e apoia sempre em tudo.

Ao Luís, à Célia, ao Sérgio e à Patrícia, por toda a ajuda e apoio incondicional que me deram durante todos estes anos. Obrigada por todo o conhecimento que me transmitiram. Estarão sempre no meu coração.

À minha orientadora, Prof. Doutora Maria Deolinda Auxtero por toda a dedicação, apoio e paciência que teve comigo durante a realização desta monografia. Um eterno obrigado.

A todos os restantes professores, por todo o conhecimento transmitido durante todo este percurso académico. Um obrigada a todos vós.

Por fim, quero agradecer à Farmácia Nobre Guerreiro e ao Hospitalar Garcia de Orta, E.P.E pela oportunidade de estágio e por terem contribuído para me tornar numa boa profissional de saúde.

Muito obrigada a todos!

Resumo

Resumo

Introdução: A Dermatite Seborreica é uma patologia inflamatória da pele de etiologia atualmente desconhecida. É caracterizada por placas descamativas, na maioria das vezes com prurido. Afeta principalmente zonas com elevada produção de sebo tais como, couro cabeludo, face e dobras cutâneas. Ainda não existe cura, mas há tratamentos que tentam aliviar os sintomas associados. Os tratamentos mais convencionais passam por antifúngicos e corticosteroides, mas com a possibilidade de ocorrerem resistências futuras há necessidade de serem desenvolvidos novos tratamentos.

Objetivos: compreender a etiologia da Dermatite Seborreica, descrever os sinais e sintomas, comparar vários tipos de tratamento e identificar o papel do farmacêutico na desmistificação da doença.

Métodos: Revisão da literatura mais recente efetuada através de pesquisa em bases de dados como PubMed, Cochrane, MedlinePlus, SciELO e ScienceDirect. Os artigos utilizados foram escritos em língua portuguesa, espanhola e inglesa e publicados nos últimos 10 anos. Os termos MESH utilizados foram: *(seborrheic dermatitis)*; *(seborrheic dermatitis AND treatment)*; *(seborrheic dermatitis AND malassezia)*; *(seborrheic dermatitis AND children)*

Resultados: Após a revisão da literatura mais recente pôde concluir-se que os tratamentos convencionais passam pelo uso de antifúngicos ou corticosteroides, continuando a ser bastante utilizados, porém há um risco elevado de se desenvolverem resistências a estes tratamentos. A quantidade de novos estudos é escassa. Ainda assim foram descritas 6 novas abordagens, em que apenas uma não demonstrou ser muito promissora.

Conclusão: Apesar de bastante prevalente, a etiologia da Dermatite Seborreica continua desconhecida. Não obstante, existem alguns tratamentos promissores para o controlo desta doença, embora os estudos realizados ainda sejam escassos. Mesmo não sendo uma patologia de elevada gravidade, ela compromete a qualidade de vida do doente pois está associada a um elevado estigma. Neste aspeto, é muito importante um bom acompanhamento da família e amigos, podendo, se necessário recorrer-se ao acompanhamento psicológico. O Farmacêutico, pela sua posição privilegiada junto da

comunidade, é um elemento crucial na promoção da literacia em saúde e contribui assim, para a desmistificação da doença. Este papel assenta não só no processo de explicação ao utente da condição, como também no aconselhamento de medidas de prevenção do agravamento de crises.

Palavras-Chave: Dermatite Seborreica, Tratamento, Dermatoses, Malassezia

Abstract

Introduction: Seborrheic Dermatitis is an inflammatory skin condition currently with an unknown aetiology. It is characterized by scaly patches, most often with itching. It mainly affects areas with high sebum production such as scalp, face and skin folds. There is still no cure, but there are treatments that try to relieve the associated symptoms. The most conventional treatments include antifungals and corticosteroids, but with the possibility of future resistance occurring, there is a need to develop new treatments.

Objectives: Understand the aetiology of Seborrheic Dermatitis, describe the signs and symptoms, compare distinct types of treatments and identify the pharmacist's role in demystifying the disease.

Methods: Review of the most recent literature conducted by searching databases such as PubMed, Cochrane, MedlinePlus, SciELO and ScienceDirect. The articles used were written in Portuguese, Spanish and English and published in the last 10 years. The MESH terms used were: *(seborrheic dermatitis)*; *(seborrheic dermatitis AND treatment)*; *(seborrheic dermatitis AND malassezia)*; *(seborrheic dermatitis AND children)*

Results: After reviewing the most recent literature, can be concluded that conventional treatments involve the use of antifungals or corticosteroids, which continue to be widely used, but there is a high risk of developing resistance to these treatments. The number of new studies is scarce. Even so, 6 new approaches were described, only one of which did not prove to be very promising.

Conclusions: Although quite prevalent, Seborrheic Dermatitis remains with undiscovered aetiology. However, there are some promising treatments for controlling this disease, although studies are still scarce. Even though it isn't a highly serious pathology, it compromises the patient's quality of life as it is associated with high stigma. In this aspect, good monitoring of family and friends is very important, and psychological support can be used if necessary. The Pharmacist, due to his privileged position within the community, is a crucial element in promoting health literacy and thus contributes to the demystification of the disease. This role is based not only on the process of explaining

the condition to the user, but also on advising on measures to prevent the worsening of crises.

Keywords: Seborrheic Dermatitis, Treatment, Dermatoses, Malassezia

Índice

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1.Introdução.....	13
2.A Pele	15
2.1. Epiderme.....	15
2.1.1. Camada basal ou germinativa.....	16
2.1.2. Camada espinhosa	19
2.1.3. Camada granulosa.....	20
2.1.4. Camada lúcida	21
2.1.5. Camada córnea	21
2.2. Derme	22
2.3. Hipoderme	22
2.4. Anexos cutâneos.....	23
2.4.1. Glândulas sebáceas.....	23
2.4.2. Pêlo	24
2.5. Composição da microbiota da pele saudável.....	26
3.Dermatite Seborreica	29
3.1. Epidemiologia.....	29
3.2. Fisiopatologia	29
3.2.1. Microbiota da pele na DS	30
3.2.1.1. Malassezia	31
3.3. Características clínicas da DS.....	34
3.3.1. Criança.....	35
3.3.2. Adolescentes e Adultos	36
3.4. Fatores agravantes	36
3.4.1. Condições climáticas	36
3.4.2. Fatores genéticos	37
3.4.3. Doença de Parkinson	38

3.5.	Impacto na qualidade de vida	39
3.6.	Tratamentos	40
3.6.1.	Higiene da pele e uso de produtos cosméticos	40
3.6.2.	Tratamentos convencionais	41
3.6.3.	Novas abordagens terapêuticas.....	44
3.6.3.1.	Gel com proteína recombinante humana timosina beta-4.....	44
3.6.3.2.	Champô à base de canabidiol	45
3.6.3.3.	Loção com atorvastatina a 5%	46
3.6.3.4.	Gel com omigaganan a 1,75%	47
3.6.3.5.	Formulação à base de plantas.....	48
3.6.3.6.	Espuma com Roflumilaste a 0,3%	50
4.	O papel do Farmacêutico na DS.....	53
5.	Conclusão	55
6.	Bibliografia.....	57
	Anexos	65

Índice de Figuras

Figura 1 - Zonas afetadas pela Dermatite Seborreica (Imagem retirada de informedhealth.org).....	13
Figura 2 - Composição estrutural da pele (Imagem construída com recurso ao programa BIORENDER).....	15
Figura 3 - Classificação de células estaminais	16
Figura 4 - Localizações de células estaminais na epiderme (Adaptado de Amoh & Hoffman, 2017)	17
Figura 5 - Células da epiderme (Imagem adaptada de Servier Medical Art).....	18
Figura 6 - Modelos propostos para o transporte de melanina (Adaptado de Moreiras et al., 2021).....	18
Figura 7 - Constituição do desmossoma e expressão das suas proteínas constituintes em cada camada epidérmica (Imagem adaptada de BIORENDER)	20
Figura 8 - Hipoderme (Imagem adaptada de BIORENDER).....	22
Figura 9 - Anexos cutâneos (Imagem adaptada de Servier Medical Art)	23
Figura 10 - Composição do Pêlo e da Glândula Sebácea (Imagem construída com recurso ao programa BIORENDER).....	24
Figura 11 - Composição da unidade pilossebácea (Imagem adaptada de Buffoli et al., 2014).....	25
Figura 12 - Ciclo de crescimento do pêlo (Imagem adaptada de Buffoli et al., 2014)...	26
Figura 13 - Processo de nutrição do género de fungos Malassezia através da secreção de lipases (Imagem adaptada de BIORENDER) Legenda: TEWL – perda de água transepidérmica.....	33
Figura 14 - Dermatite seborreica no couro cabeludo (Imagem retirada de https://dermnetnz.org/)	34
Figura 15 - Dermatite seborreica nas sobrancelhas (Imagem retirada de https://dermnetnz.org/)	34
Figura 16 - Dermatite seborreica infantil (Imagem retirada de https://dermnetnz.org/)	35
Figura 17 - Esquema terapêutico aplicado no estudo de Ghodsi et al., 2015.....	43
Figura 18 - Esquema de tratamento aplicado no estudo de Yu et al., 2021	45
Figura 19 - Percentagem de pacientes que obtiveram êxito segundo score IGA (Zirwas et al., 2023).....	51
Figura 20 - Percentagem de pacientes que obtiveram êxito segundo score WI-NRS (Zirwas et al., 2023).....	52

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Alterações na microbiota face à pele saudável (Ferček et al., 2021) (↑ aumento nas lesões face à pele sem lesões; ↓ diminuição nas lesões face à pele sem lesões)	30
Tabela 2 - Classificação taxonómica do fungo <i>Malassezia</i> (Park et al., 2021)	31
Tabela 3 - Espécies de <i>Malassezia</i> e os seus hospedeiros (Adaptado de Guillot & Bond, 2020) (Legenda: C – caspa; DA – dermatite atópica; DS – dermatite seborreica; FG – fungémia; OT – otite; PV- pitíriase versicolor).....	32
Tabela 4 - Mutações genéticas ou deficiências proteicas em humanos que podem induzir a DS (Adaptado de Adalsteinsson et al., 2020)	38
Tabela 5 - Classificação do Score DLQI.....	39
Tabela 6 - Recomendações de rotina de higiene de pele (Adaptado de Piquero-Casals et al., 2019).....	41
Tabela 7 - Substâncias usadas no tratamento da DS, aprovadas em Portugal (https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/).....	42
Tabela 8 - CMI de componentes da formulação à base de plantas contra estirpes de microrganismos referência (Adaptado de Filatov et al., 2023)	49
Tabela 9 - CMI da formulação à base de plantas contra estirpes de microrganismos referência e em comparação a outros antifúngicos (Adaptado de Filatov et al., 2023)..	50

Lista de Abreviaturas

CBD – Canabidiol

CMI – Concentração mínima inibitória

DLQI – Dermatology Life Quality Index

DP – Desmoplaquina

DS – Dermatite Seborreica

DSC – Desmocolina

DSG – Desmogleína

IGA – Investigator Global Assessment

PDE4 – Fosfodiesterase 4

PKP – Placofilina

rhT β 4 – proteína recombinante timosina beta-4

T β 4 – Timosina beta-4

UV – Ultravioleta

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VPH – Vírus do Papiloma Humano

WI-NRS – Worst Itch Numeric Rating Scale

1. Introdução

A Dermatite Seborreica (DS) é uma patologia dermatológica inflamatória caracterizada por lesões eritematosas com descamação, que na maioria das vezes estão associadas a prurido. Ocorrem em zonas com elevada produção de sebo tais como a face, o couro cabeludo, tronco e dobras cutâneas (Figura 1).

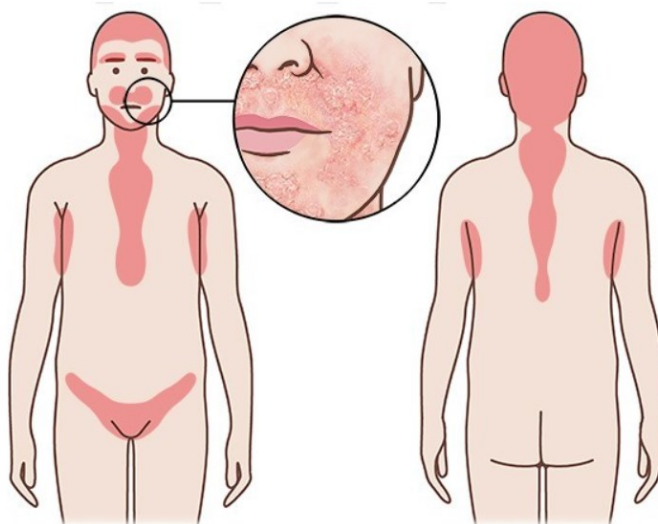


Figura 1 - Zonas afetadas pela Dermatite Seborreica (Imagem retirada de informedhealth.org)

Distingue-se da psoríase pelas características das lesões originadas. Na DS formam-se placas com bordos pouco definidos e as escamas podem ter um tom esbranquiçado ou em alguns casos serem amareladas. Por outro lado, a psoríase apresenta lesões bem delimitadas e uma descamação branca acinzentada (Raharja et al., 2021).

Até ao momento presente não se sabe a causa fisiopatológica da DS pelo que se considera uma dermatose de causa multifatorial. Ainda assim, sabe-se que o género de fungos *Malassezia* é dos mais comuns na microbiota da pele constituindo cerca de 50 a 80% e é considerado um dos principais causadores da DS (Theelen et al., 2018; Wikramanayake et al., 2019).

A DS afeta cerca de 3 a 5% da população mundial, sendo mais prevalente na infância e em adultos. A DS infantil incide maioritariamente durante os primeiros meses até um ano de vida. Geralmente não é incomodativa nem provoca dor e tende a ser auto-limitativa. Designa-se por crosta láctea quando aparece no couro cabeludo dos bebés. Também pode aparecer na zona frontal. As escamas, por norma, são amareladas e aderentes ao cabelo. A DS nos adultos apresenta o mesmo tipo de lesões que a DS infantil, no entanto mais graves e são bastante incomodativas, quer a nível psicológico, quer físico. A severidade da DS nos adultos pode variar por diversos fatores como o sistema

imunitário estimando-se que cerca de 30 a 85% dos indivíduos imunocomprometidos pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) sejam afetados pela DS. As alterações climáticas, atividade excessiva das glândulas sebáceas, fatores neurológicos, entre outros, também podem ser motivo para o aparecimento ou agravamento da DS em adolescentes e adultos (Dall'Oglio et al., 2022; Tucker & Masood, 2023).

Para compreender a etiologia da DS, os seus sinais e sintomas, entre outros aspetos desta patologia, é necessário conhecer a composição estrutural e microbiológica e o funcionamento da pele que é o principal órgão afetado. No capítulo 2 aborda-se a constituição e microbiota da pele saudável e respetivos anexos. As diferenças existentes entre a pele saudável e a pele na DS são abordadas no capítulo 0.

2. A Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, contanto com cerca de 1.8m^2 de área e é também a camada mais superficial do organismo (Chambers & Vukmanovic-Stejic, 2020). Tem como principal função constituir uma barreira, ou seja, proteger o organismo contra as agressões do meio ambiente, nomeadamente a radiação ultravioleta (UV). Também nos protege contra microrganismos potencialmente patogénicos através de uma densa microbiota. Para além disto, também é responsável pela regulação da temperatura corporal, secreção de sebo, entre outras funções. Fazem parte da microbiota da pele vários microrganismos comensais, tais como bactérias, fungos e alguns vírus (Byrd et al., 2018; Oranges et al., 2015; G. Yang et al., 2020).

A nossa pele está estruturada em três camadas distintas (Figura 2): epiderme, derme e hipoderme.

2.1.Epiderme

A epiderme é a porção mais exterior da pele e é composta por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e está ainda dividida em quatro/cinco estratos: córneo, lúcido, granuloso, espinhoso e basal (Junqueira & Carneiro, 2013). A sua espessura pode ir de 0,1mm a 1,5 mm consoante o local analisado, sendo que nas extremidades, como as mãos ou os pés, esta é maior, devido à existência do estrato lúcido, que não se encontra nas zonas de pele final (Junqueira & Carneiro, 2013; Moniz et al., 2020). Cada estrato que compõe a epiderme é constituído por determinados tipos de células. Cada tipo de célula desempenha diferentes funções que contribuem para a integridade da nossa pele.

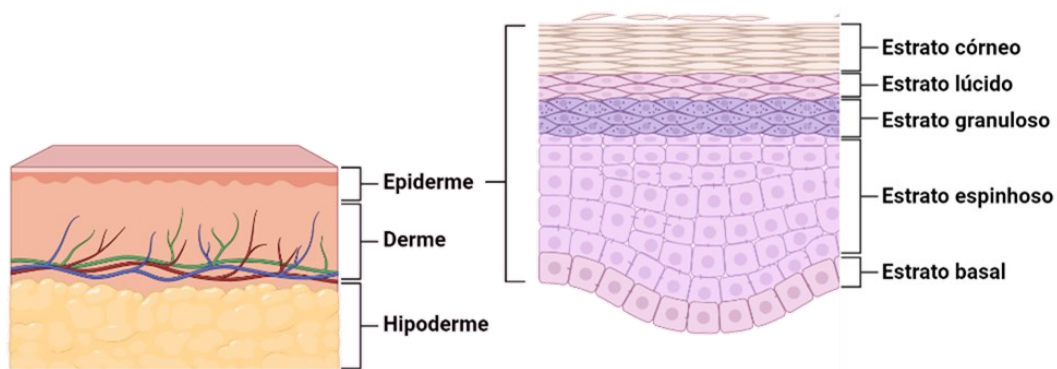


Figura 2 - Composição estrutural da pele (Imagem construída com recurso ao programa BIORENDER)

2.1.1. Camada basal ou germinativa

O estrato basal é a camada mais profunda da epiderme e também é designada de camada germinativa, uma vez que é constituída por células estaminais. Por esta razão, esta camada é responsável pela renovação celular da pele. As células estaminais da epiderme são células inespecíficas que, através da sua atividade mitótica, se diferenciam nas diferentes linhagens que compõem os vários estratos da pele e podem ser classificadas quanto à sua origem ou potencialidade (Figura 3) (Nogueira Ventura, 2014).

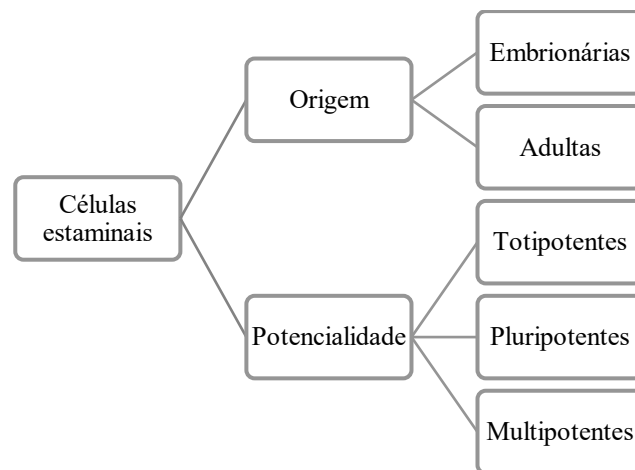


Figura 3 - Classificação de células estaminais

Podem ser encontradas em diversos locais como no bulbo dos folículos pilosos, na parte inferior das glândulas sebáceas, na camada basal da epiderme, entre outros locais (Figura 4). As células estaminais presentes perto do bulbo piloso estão envolvidas na renovação da epiderme em caso de ferimentos. As células estaminais que se encontram na parte inferior das glândulas sebáceas são células multipotentes, ou seja, podem dar origem a qualquer célula que constitui a pele, desde queratinócitos, melanócitos, a adipócitos. Na parte superior do pêlo, as células estaminais têm uma capacidade de diferenciação maior, pelo que se encontram em maior quantidade. Para além destas, existem também algumas células progenitoras de queratinócitos ou melanócitos que apenas dão origem a queratinócitos ou melanócitos, respetivamente (Amoh & Hoffman, 2017; Barata R & Silva AC, 2019; Nogueira Ventura, 2014).

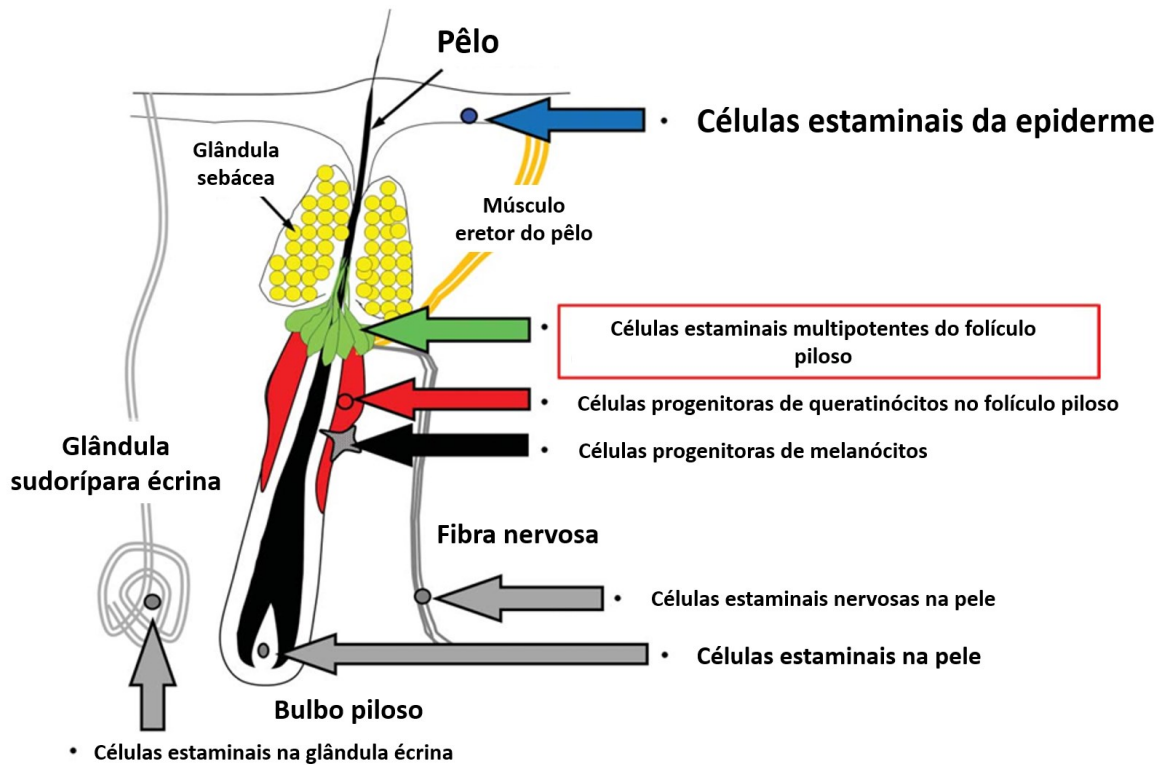


Figura 4 - Localizações de células estaminais na epiderme (Adaptado de Amoh & Hoffman, 2017)

Ainda no estrato basal também podem encontrar-se os melanócitos (Figura 5) que também são células dendríticas. Os melanócitos são compostos por melanossomas, organelos responsáveis pela síntese, armazenamento e transporte da melanina –

substância que confere cor à nossa pele. A luz UV estimula estas células a produzir melanina (Junqueira & Carneiro, 2013; Yousef, Alhajj, et al., 2022).

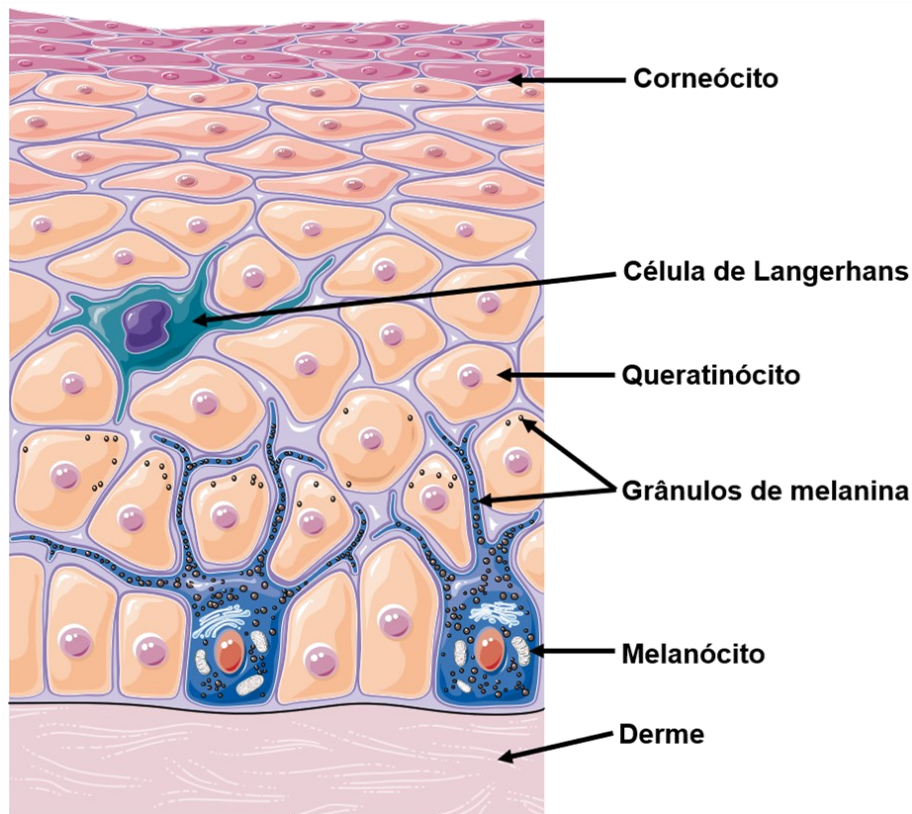


Figura 5 - Células da epiderme (Imagem adaptada de Servier Medical Art)

Depois de produzida pode ser armazenada nos melanosomas ou transportada dos melanócitos para os queratinócitos. O modo como ocorre o transporte não é consensual, sendo que existem 4 modelos (Figura 6) que explicam este processo (Benito-Martínez et al., 2021; Moreiras et al., 2021).

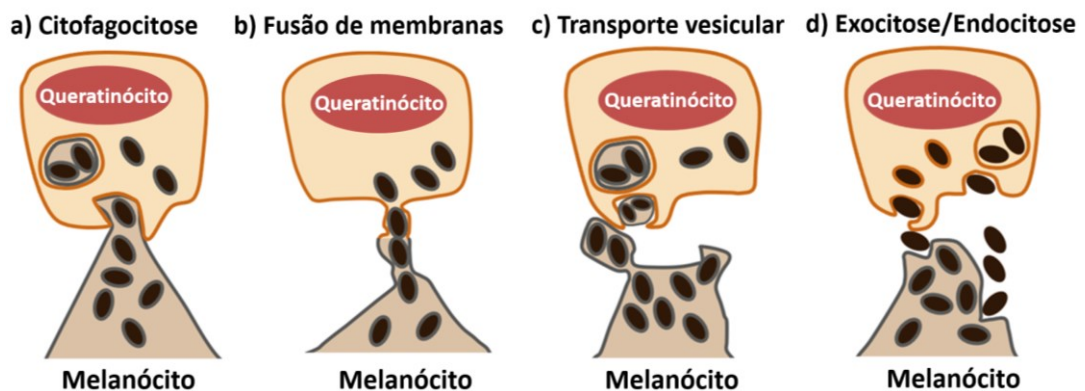


Figura 6 - Modelos propostos para o transporte de melanina (Adaptado de Moreiras et al., 2021)

O modelo a) propõe que o queratinócito, através de projeções citoplasmáticas, envolva o prolongamento formado pelo melanócito contendo melanossomas. O modelo b) mostra que as membranas plasmáticas tanto do queratinócito como do melanócito se fundem permitindo a passagem dos melanossomas. O modelo c) evidencia a criação de vesículas com melanossomas que posteriormente serão lançadas para o espaço extracelular e incorporadas pelos queratinócitos. Por fim, o modelo d) propõe que os melanossomas se fundam com a membrana plasmática dos melanócitos e lançados para o exterior na forma de *melanocore*, sendo depois fagocitados pelos queratinócitos.

Por fim, nesta camada localizam-se as células de Merkel. Estas exercem funções de mecanoreceptores, isto é, são responsáveis pela função sensorial da pele. Isto é possível pois estão em contacto com fibras nervosas (Yousef, Alhajj, et al., 2022).

2.1.2. Camada espinhosa

O estrato espinhoso está organizado em oito a dez camadas de células. Estas têm a forma de cubo e as que estão mais perto da camada granulosa são mais achatadas. Nesta camada, ao contrário das anteriores em que as células estão ligadas por um envelope lipídico, as células estão unidas por desmossomas. Os desmossomas são estruturas compostas por desmoplaquinas, proteínas da família armadillo e caderinas (Figura 7). As desmoplaquinas (DP) e as proteínas da família armadillo como a placoglobina (PG – γ -catetina) e as placofilinas (PKP 1-3) para além de interagirem com filamentos de queratina, são responsáveis pela promoção de interações citoplasmáticas com as caderinas. As caderinas são glicoproteínas que promovem a adesão celular e a integridade de cada camada em condições de stress mecânico. Existem 2 tipos de caderinas: as desmogleínas 1 a 4 (DSG 1-4) e as desmocolinas 1 a 3 (DSC 1-3). A expressão de caderinas varia em cada estrato, uma vez que apresentam forças de ligação diferentes (Figura 7). As DSG2/3 e DSC2/3 apresentam uma força de ligação menor que as DSG1/4 e as DSC1. A nível basal, os queratinócitos proliferam rapidamente para que ocorra a renovação dos tecidos, portanto estas células expressam PKP2 e caderinas com baixa força de ligação, DSG 2/3 e DSC2/3, permitindo o movimento das células. Já os queratinócitos das camadas superiores expressam PKP1 e as caderinas DSG1/4 e DSC1 o que permite uma boa adesão entre as células que formam o envelope lipídico e proteção das camadas contra agressões exteriores (Ishii, 2023; Müller et al., 2021; Najor, 2018; Zimmer & Kowalczyk, 2020).

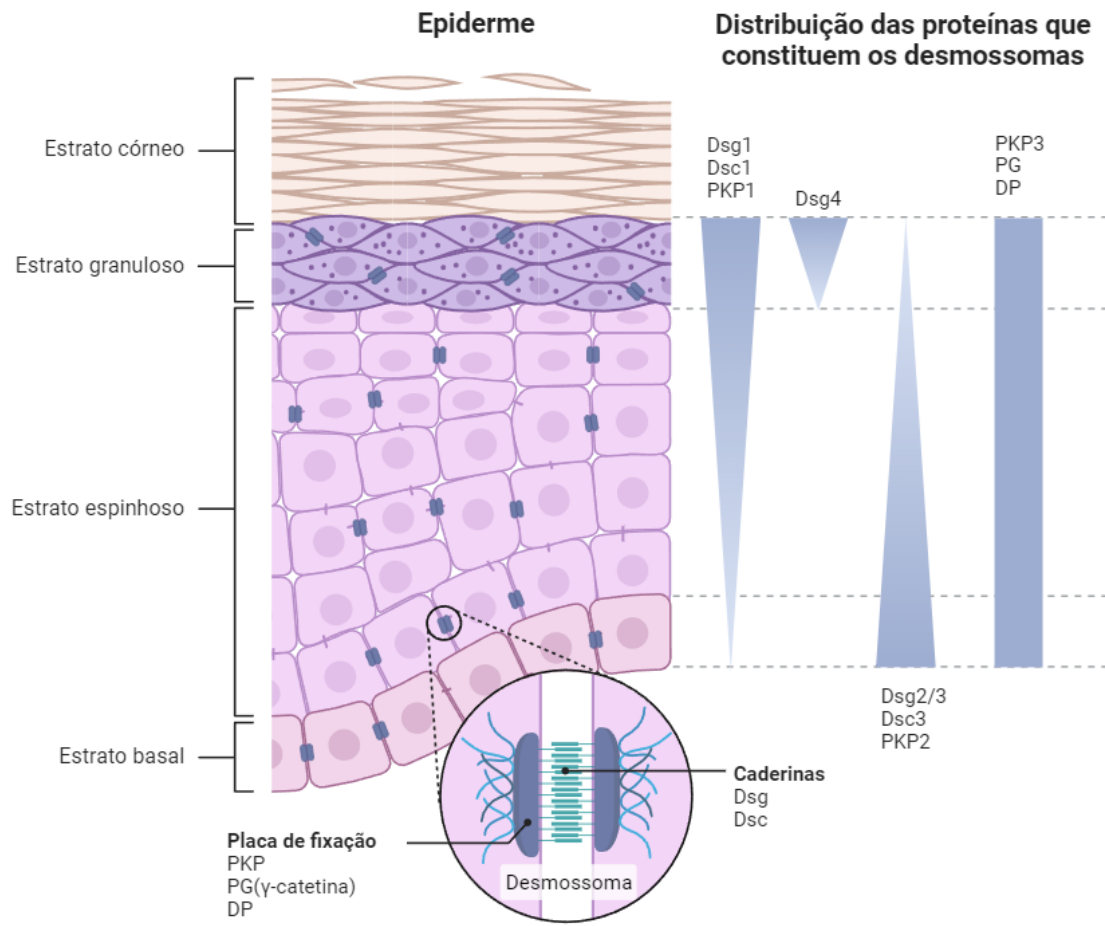


Figura 7 - Constituição do desmossoma e expressão das suas proteínas constituintes em cada camada epidérmica (Imagem adaptada de BIORENDER)

Para além dos queratinócitos, também fazem parte deste estrato as células de Langerhans (Figura 5). As células de Langerhans são um tipo de células dendríticas que exercem funções no nosso sistema imunitário, nomeadamente a nível da inflamação da pele (Junqueira & Carneiro, 2013; Yan et al., 2020).

2.1.3. Camada granulosa

O estrato granuloso é constituído apenas por três a cinco camadas de células. Estas células têm núcleo central e no seu citoplasma estão grânulos de queratohialina e grânulos lamelares. Os grânulos de queratohialina são responsáveis pela posterior formação da camada córnea através de um processo designado de queratinização, no qual as células se diferenciam, perdem o núcleo e expulsam o seu conteúdo citoplasmático rico em filamentos de queratina para o exterior que endurecem e criam uma barreira cutânea impedindo a desidratação da pele e a entrada de corpos estranhos (Freeman & Sonthalia, 2023; Junqueira & Carneiro, 2013). Por outro lado, os grânulos lamelares são estruturas

secretoras presentes nos queratinócitos que contribuem para a formação da barreira cutânea, especificamente através da formação dos lípidos que constituem a mesma. Os grânulos lamelares são compostos majoritariamente por esfingomielina, glucosilceramidas, fosfolípidos, ácidos gordos, colesterol, entre outros. Para além disso, também contêm as enzimas necessárias para converter os lípidos em ceramidas, ácidos gordos livres ou colesterol como, a β -glucocerebrosidase, a esfingomielinase e a fosfolipase A2. Quando ocorre alguma alteração na barreira cutânea, há um aumento do movimento da água que, consequentemente, faz diminuir os níveis de cálcio no estrato granuloso e deste modo os grânulos lamelares são estimulados a secretar as substâncias acima referidas de modo a repor os lípidos da barreira (Feingold & Elias, 2014; Hollander et al., 2016; Wertz, 2018).

2.1.4. Camada lúcida

O estrato lúcido, à semelhança do estrato córneo, também é composto por células achatadas e sem núcleo e é responsável pela espessura da pele, uma vez que esta camada apenas está presente em zonas onde a pele é mais espessa (Junqueira & Carneiro, 2013; Moniz et al., 2020).

2.1.5. Camada córnea

Por fim, o estrato córneo é a subcamada mais superficial da epiderme e é composto 15-20 camadas de queratinócitos (Figura 5). Estes vão sofrer maturação à medida que se aproximam da superfície tornando-se em células mortas, anucleadas chamadas corneócitos e no seu citoplasma está presente uma substância importante – a queratina. A queratina é uma proteína que confere proteção às células contra o stress que muitas vezes conduz à rutura das mesmas (L.-H. Gu & Coulombe, 2007). Para além disto, os queratinócitos e corneócitos estão organizados por camadas graças a uma matriz lipídica. Este tipo de organização protege-nos contra agressões exteriores, como os raios UV, impedindo alterações no ácido desoxirribonucleico das células mais internas e também contribui para a regulação da permeabilidade da pele, impedindo a perda excessiva de água (Junqueira & Carneiro, 2013; Murphrey et al., 2023; Yousef, Alhadjj, et al., 2022).

2.2.Derme

A derme é a camada mais espessa da pele e divide-se em 2 partes: a derme reticular e a derme papilar. A derme reticular é a camada mais profunda deste estrato sendo composta por tecido conjuntivo denso, o que confere grande suporte às camadas superiores. O suporte é conseguido graças ao elevado conteúdo em fibras de elastina, colagénio e ácido hialurónico. A derme dispõe dos fibroblastos, responsáveis pela produção das fibras de elastina e colagénio e os adipócitos são responsáveis pelo armazenamento da gordura. Por outro lado, a derme papilar é a camada que se encontra junto à camada basal e é constituída por tecido conjuntivo laxo. A derme para além da sua função de suporte, é uma camada bastante vascularizada e com terminações nervosas tornando-a importante na nutrição e oxigenação das células, regulação da temperatura e nas sensações. Nesta camada encontram-se alguns anexos cutâneos como folículos pilosos e glândulas. Aqui também podem encontrar-se vasos sanguíneos, nervos e terminações sensoriais (Arda et al., 2014; Brown & Krishnamurthy, 2023; Rippa et al., 2019).

2.3.Hipoderme

A hipoderme (Figura 8) é a camada mais profunda da nossa pele e é constituída maioritariamente por tecido adiposo e trabéculas de colagénio. À semelhança da derme, podemos encontrar alguns anexos cutâneos bem como veias e artérias, fibras nervosas e tecido adiposo. (Yousef, Alhajj, et al., 2022).

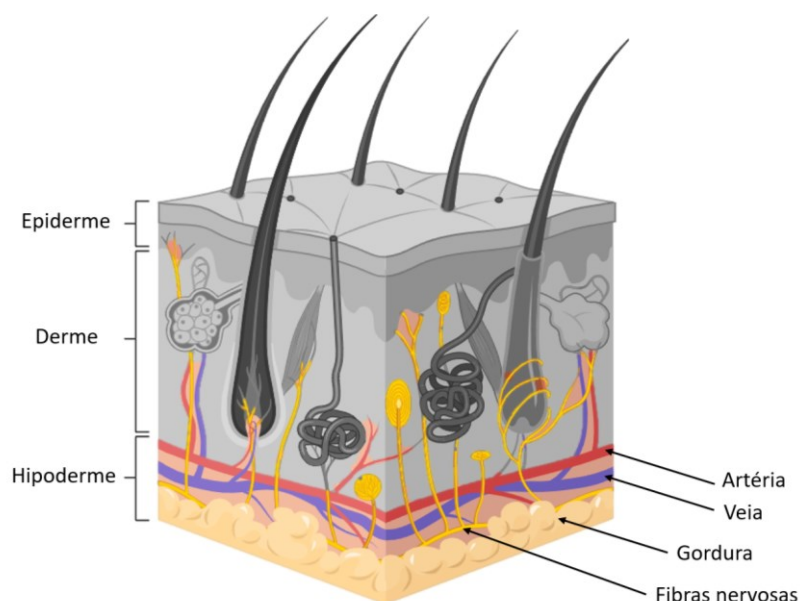


Figura 8 - Hipoderme (Imagem adaptada de BIORENDER)

2.4. Anexos cutâneos

Os anexos cutâneos são componentes da pele que estão localizados na epiderme, na derme ou ainda na hipoderme. Consideram-se anexos cutâneos as glândulas (sebáceas e sudoríparas), os pêlos e folículo piloso e as unhas (Figura 9) (Yousef, Miao, et al., 2022). Cada anexo cutâneo exerce funções diferentes devido à sua estrutura única, mas todos desempenham uma função em comum – proteção da pele contra agressões exteriores. No entanto, apenas as glândulas pilosebáceas são mais implicadas na DS, pelo que serão abordadas com mais detalhe.

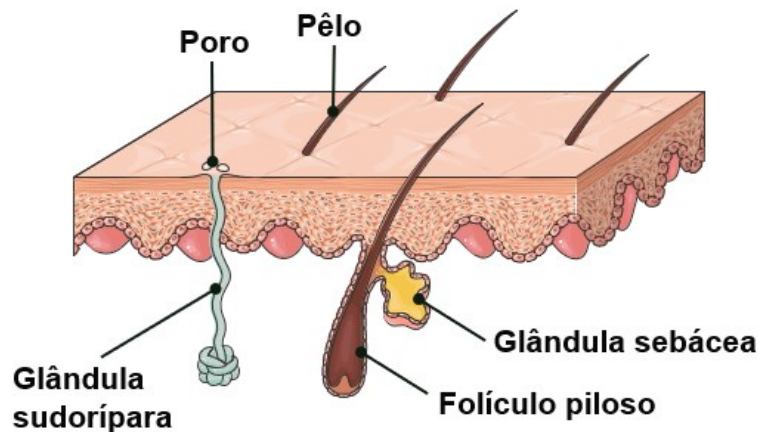


Figura 9 - Anexos cutâneos (Imagem adaptada de Servier Medical Art)

2.4.1. Glândulas sebáceas

As glândulas sebáceas são glândulas exócrinas responsáveis por secretar lípidos que evitam que a pele perca água e fique seca. São formadas entre a 13^a e a 16^a semana de gestação e mantêm-se inativas até à 18^a semana de gestação. A partir desse momento começam a secretar uma substância – *vernix caseosa* – que recobre o bebé durante o último trimestre de gravidez. Esta substância é composta maioritariamente por água, cerca de 80%, e os restantes 20% são proteínas e lípidos, nos quais se incluem, colesterol, fosfolípidos, ceramidas e ácidos gordos livres. Depois do nascimento, as glândulas vão sofrendo alguns picos de atividade, sendo que há um aumento significativo durante a primeira semana de vida, por conta da elevada carga hormonal que o bebé recebe da mãe e depois diminui, gradualmente, até aos 6 anos. Posteriormente, há um novo pico de atividade durante a puberdade, até sensivelmente aos 17 anos. Daí em diante, a sua atividade mantém-se estável (Bamalan et al., 2023; Nishijima et al., 2019; Shamloul & Khachemoune, 2021). As glândulas sebáceas existem por toda a pele, em especial, no couro cabeludo. No entanto, não são encontradas nas extremidades como a palma das

mãos ou a planta dos pés. Estas glândulas são compostas por ductos e lóbulos (Figura 10), que contém os sebócitos e é através destes últimos que é produzido o sebo, que consiste numa mistura de substâncias lipídicas, nomeadamente, colesterol, ester de colesterol, triglicéridos e ácidos gordos. Depois de formado, o sebo é secretado através dos ductos até à superfície da pele, com o objetivo de a proteger contra a secura e contra alguns microrganismos, graças à presença de enzimas com ação antibacteriana antifúngica (Adalsteinsson et al., 2020; Yousef, Miao, et al., 2022).

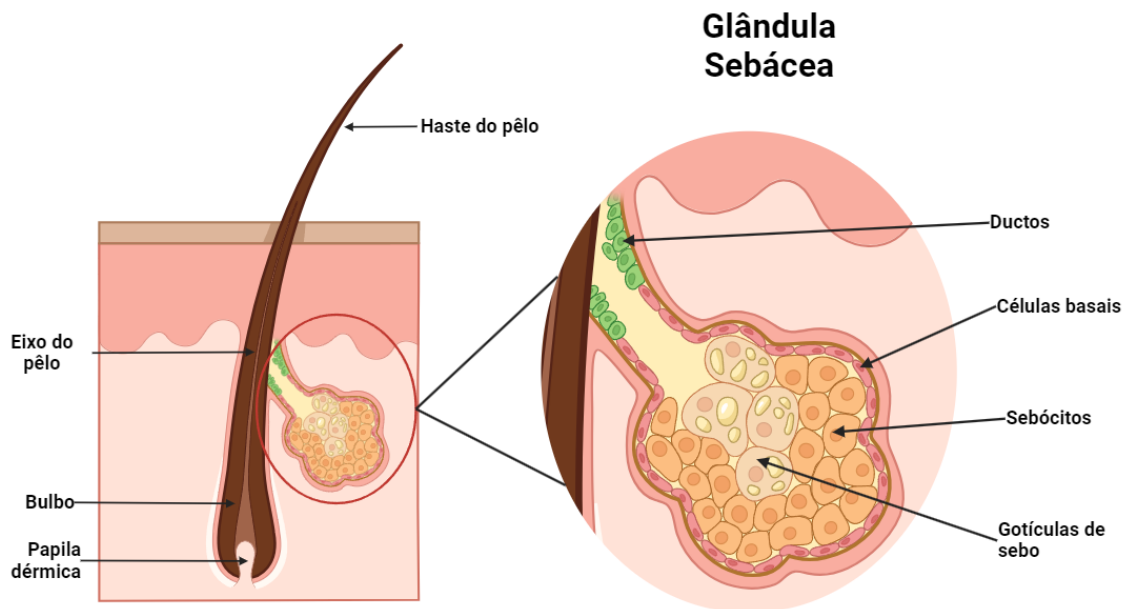


Figura 10 - Composição do Pêlo e da Glândula Sebácea (Imagem construída com recurso ao programa BIORENDER)

2.4.2. Pêlo

Os pêlos, tal como as glândulas sebáceas, encontram-se por todo o corpo com a exceção da palma das mãos e da planta dos pés. A unidade pilosebácea (Figura 11) é composta por glândulas sebáceas, músculo eretor do pêlo, e o folículo piloso. Mais concretamente, a estrutura do pêlo divide-se em duas partes: o pêlo propriamente dito e o folículo piloso. A medula, o córtex e a cutícula são as 3 estruturas que compõem os pêlos que se situam externamente na pele. São constituídos maioritariamente por queratina e têm como principais funções a regulação da temperatura corporal, proteção contra a radiação UV e também têm uma componente psicossocial (Buffoli et al., 2014; Choi, 2018; Martel et al., 2023; Yousef, Miao, et al., 2022).

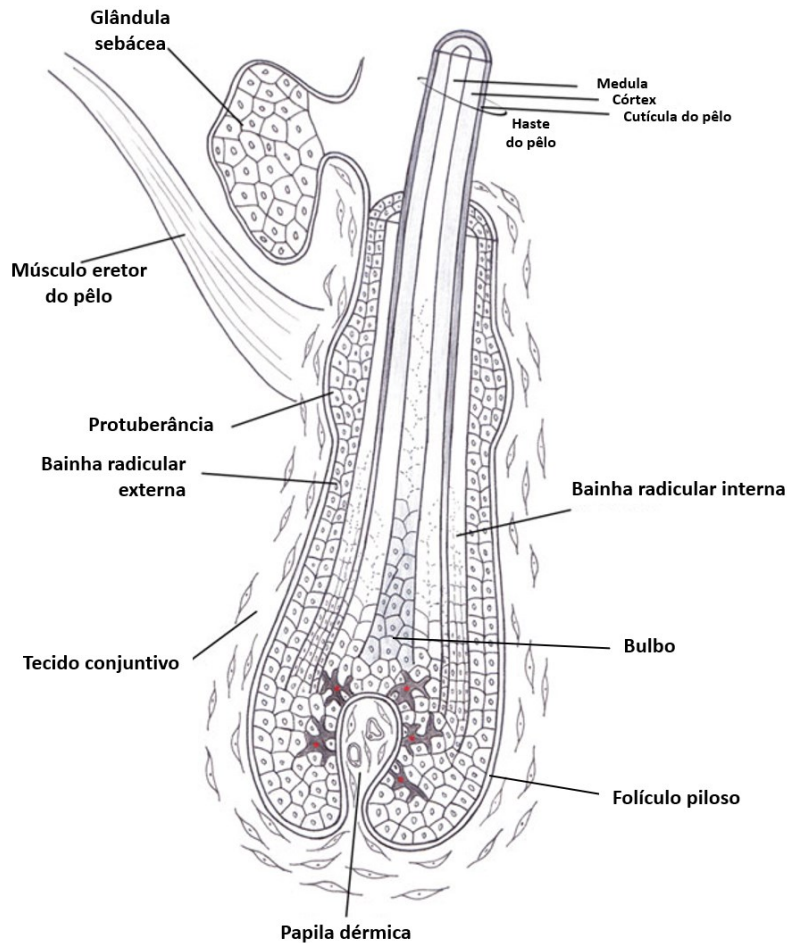


Figura 11 - Composição da unidade pilossebácea (Imagem adaptada de Buffoli et al., 2014)

As partes mais importantes nesta unidade são a papila dérmica e o bulbo, pois é aqui que se situam as células progenitoras com capacidade regenerativa e proliferativa, dando origem ao ciclo de crescimento do pêlo (Figura 12). A primeira fase é anágena, onde há um grande crescimento do folículo e do pêlo e pode durar até alguns anos. A fase seguinte é catágena ou fase de transição, ou seja, a divisão celular começa a ser mais lenta até que cessa e o pêlo começa a ficar mais fino. Esta fase dura apenas algumas semanas. Por fim, na fase telógena os pêlos entram numa fase de descanso e vão enfraquecendo ao longo do tempo até que cai e regressa-se à fase anágena dando lugar a um novo pêlo (Buffoli et al., 2014; Choi, 2018; Martel et al., 2023; Yousef, Miao, et al., 2022).

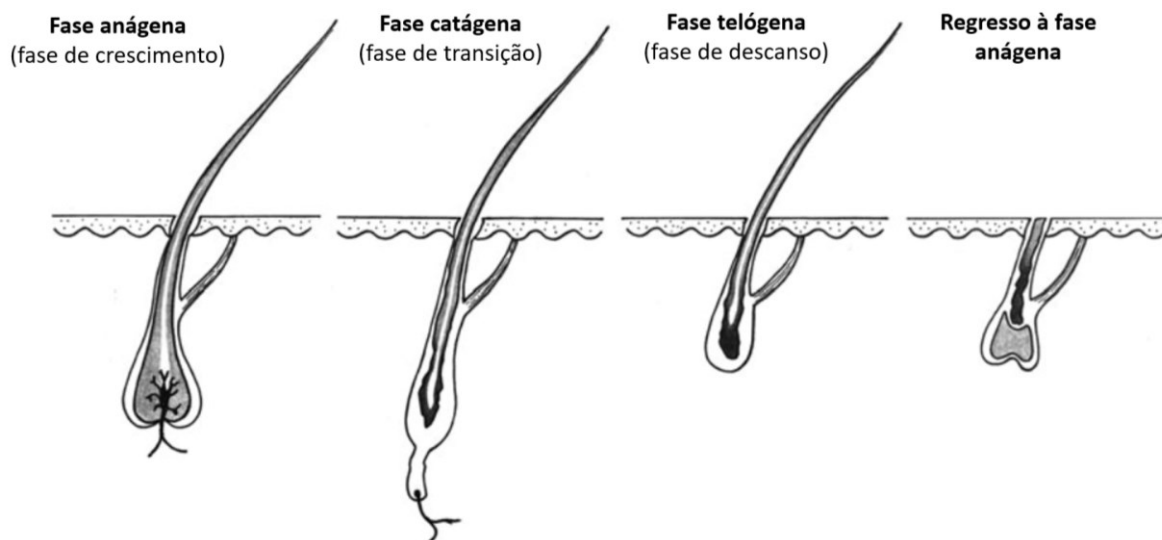


Figura 12 - Ciclo de crescimento do pêlo (Imagem adaptada de Buffoli et al., 2014)

2.5.Composição da microbiota da pele saudável

“Microbiota” é o termo usado para definir um determinado conjunto de microrganismos, sejam estes vírus, bactérias ou fungos, que vivem em determinado ambiente. O nosso corpo é um lar para milhões de microrganismos, e podemos encontrá-los em diferentes regiões como o trato respiratório, a cavidade oral ou o trato gastrointestinal, constituindo assim diferentes microbiotas. (Berg et al., 2020; Hou et al., 2022).

A nossa pele é composta por uma microbiota diversificada, da qual fazem parte bactérias, fungos e vírus. No que respeita às bactérias, a pele é composta principalmente por quatro filos: Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes, onde os dois primeiros são os mais prevalentes. As bactérias mais comuns que fazem parte da nossa microbiota cutânea são *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, entre outras. Relativamente aos fungos, o mais comum pertence ao género *Malassezia*, embora tenham sido identificados outros géneros como *Candida*, *Cryptococcus*, entre outros. Para além disto, a diversidade de alguns fungos também depende da área da pele, ou seja, em áreas mais ricas em sebo predominam espécies lipofílicas (Musthaq et al., 2018; Sinha et al., 2021; Smythe & Wilkinson, 2023).

A colonização inicial ocorre durante o parto. Bebés que nasçam por via vaginal têm maior quantidade de bactérias do género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* e *Sneathia*. Bebés que nasçam através de cesariana têm maior quantidade de bactérias do

gênero *Cutibacterium* (designado anteriormente por *Propionibacterium*), *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Streptococcus*. No caso de bebês nascidos por parto vaginal, a microbiota altera-se a partir da 6ª semana dando lugar a bactérias do gênero *Staphylococcus* e *Corynebacterium*, passando assim a ser semelhante à dos bebês nascidos por cesariana e estabiliza entre a 6ª semana e o primeiro ano de vida (Cundell, 2018; Harris-Tryon & Grice, 2022; Hou et al., 2022; Skowron et al., 2021; Smythe & Wilkinson, 2023). Apesar do gênero de bactérias adquiridas serem diferentes conforme o tipo de parto, ainda não existem evidências que comprovem que esta diferença está implicada na aquisição de doenças autoimunes ou alergias (Byrd et al., 2018; Y.-R. Wang et al., 2022).

Relativamente aos fungos presentes na pele, o gênero *Candida* foi encontrado em maior proporção em crianças nascidas por via vaginal e, por outro lado, o gênero *Malassezia* predominava em crianças nascidas por cesariana (Paul et al., 2020; Y.-R. Wang et al., 2022).

Independentemente da via de nascimento, a microbiota da pele volta a sofrer alterações na puberdade por questões hormonais, podendo ocorrer uma disbiose que conduz a patologia cutânea. As disbioses são situações em que ocorre um desequilíbrio na microbiota, onde microrganismos comensais pertencentes a essa microbiota estão em maiores quantidades que o normal. Este tipo de situações pode acontecer devido ao tipo de microrganismos presentes, fatores ambientais, genéticos, entre outros. (Byrd et al., 2018; Coelho et al., 2021; Hou et al., 2022; Y. Yang et al., 2022).

3. Dermatite Seborreica

A DS é uma patologia inflamatória crónica que afeta a pele tanto do adulto como da criança e recém-nascidos, maioritariamente em zonas com maior produção de sebo, como o couro cabeludo, sulco naso-labial, sobrancelhas, entre outras. É uma doença dermatológica com elevado impacto tanto a nível psicológico, como na qualidade de vida dos portadores desta condição (Pedrosa et al., 2019).

3.1. Epidemiologia

A DS é das dermatoses mais comuns, tendo, a nível mundial, uma expressão de 3% a 5% na população imunocompetente. Particularmente na população imunocomprometida pelo VIH, tem uma expressão mais significativa de cerca de 30% a 85%. Segundo informação da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venerologia, não existem dados sobre a prevalência da DS em Portugal.

A patologia é mais prevalente no género masculino, embora também possa aparecer em mulheres. Sabe-se que esta incide maioritariamente durante os primeiros três meses até um ano de idade e depois tende a ser limitada no tempo. Ainda assim, pode ressurgir na adolescência ou apenas na idade adulta, por volta dos 30 anos.

Alguns autores consideram que a DS tem uma distribuição bimodal, ou seja, tem dois picos principais: um na infância e outro na fase adulta. Outros autores consideram uma distribuição trimodal, ou seja, com três picos: um na infância, um na adolescência e outro na fase adulta (Clark et al., 2015; Falusi, 2019; Victoire et al., 2019; Wikramanayake et al., 2019).

3.2. Fisiopatologia

Atualmente, ainda não está identificada a causa fisiopatológica para a DS. No entanto, o género de fungos *Malassezia* é apontado como motivo principal para desencadear esta patologia. Não obstante, existem outros fatores que têm vindo a ser investigados quanto à sua possível correlação com esta doença, tais como fatores genéticos, fatores do sistema imunológico, fatores ambientais, entre outros (Wikramanayake et al., 2019).

3.2.1. Microbiota da pele na DS

Como referido no capítulo 2.5, a pele é composta por uma microbiota bastante variada. Contudo, esta microbiota pode sofrer uma disbiose por diversas razões.

Existem estudos que comprovam que há um desequilíbrio na microbiota da pele em indivíduos com DS relativamente a indivíduos saudáveis, porém não se sabe se são as doenças de pele, como a DS, que causam a disbiose ou se estas são consequência da disbiose (Ferček et al., 2021).

A Tabela 1 evidencia as alterações de microbiota numa pele com DS, destacando-se um aumento de bactérias nas lesões provocadas pela DS como *Staphylococcus* e *Streptococcus*, um aumento dos fungos do género *Malassezia* e uma diminuição significativa de *Cutibacterium*.

Tabela 1 – Alterações na microbiota face à pele saudável (Ferček et al., 2021) | (↑ aumento nas lesões face à pele sem lesões; ↓ diminuição nas lesões face à pele sem lesões)

Microbiota na DS	Alteração face à pele saudável
<i>Cutibacterium spp</i>	↓
<i>Corynebacterium spp</i>	↑
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	↑
<i>Streptococcus spp</i>	↑
<i>Malassezia spp</i>	↑

Bactérias do género *Cutibacterium* têm um papel importante na manutenção do couro cabeludo e no controlo da caspa. Vitaminas como a B6 e B7, produzidas por este género de bactérias, e aminoácidos como a lisina demonstraram ter um impacto negativo na formação da caspa, contribuindo assim para a manutenção saudável do couro cabeludo (Ferček et al., 2021). Porém, na DS, verifica-se uma diminuição destas bactérias na pele lesionada, pondo em causa o bom funcionamento da microbiota da pele dos indivíduos.

3.2.1.1. Malassezia

Malassezia é amplamente conhecido como um fungo oportunista pertencente à família *Malasseziaceae* (Tabela 2). Como referido no capítulo 2.5, é um género de fungos que se encontra na pele saudável, mas na pele de indivíduos com DS prolifera bastante (Park et al., 2021; Saunte et al., 2020; Theelen et al., 2018).

Tabela 2 - Classificação taxonómica do fungo *Malassezia* (Park et al., 2021)

Classificação taxonómica	
Reino	<i>Fungi</i>
Filo	<i>Basidiomycota</i>
Classe	<i>Malasseziomycetes</i>
Ordem	<i>Malasseziales</i>
Família	<i>Malasseziaceae</i>
Género	<i>Malassezia</i>

Segundo os autores Guillot & Bond (2020) e Park e colaboradores (Park et al., 2021), estão identificadas 18 espécies de *Malassezia* até ao momento e apenas algumas estão associadas a doenças de pele em humanos, como destacado na Tabela 3.

Tabela 3 - Espécies de *Malassezia* e os seus hospedeiros (Adaptado de Guillot & Bond, 2020) | (Legenda: C – caspa; DA – dermatite atópica; DS – dermatite seborreica; FG – fungémia; OT – otite; PV – pitiríase versicolor)

<i>Espécies</i>	<i>Presença na pele saudável</i>	<i>Presença em lesões</i>	<i>Referências</i>
<i>M. furfur</i>	Em humanos e por vezes em animais	Em humanos (PV, FG, C, DS)	(Guillot & Bond, 2020; Theelen et al., 2018)
<i>M. pachydermatis</i>	Em cães, gatos, outros canídeos e por vezes em humanos (contacto com cães)	Em cães, gatos, outros (DS , OT) e por vezes em humanos (FG)	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. sympodialis</i>	Em humanos e animais	Em humanos (DA, DS) e por vezes em gatos (OT)	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. globosa</i>	Em humanos e animais	Em humanos (PV, DS , DA) e por vezes em gatos (OT)	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. obtusa</i>	Em humanos	Em humanos (DA, C, DS)	(Guillot & Bond, 2020; Theelen et al., 2018)
<i>M. slooffiae</i>	Em porcos, gatos (garras) e humanos	Em humanos (C, DS)	(Theelen et al., 2018)
<i>M. restricta</i>	Em humanos	Em humanos (DS)	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. dermatis</i>	Em humanos	Em humanos (DA)	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. japonica</i>	Em humanos	Em humanos (DA, DS)	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. nana</i>	Em gatos e cavalos	Em gatos e gado (OT)	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. yamatoensis</i>	Em humanos	Em humanos (DS) (AD)	(Guillot & Bond, 2020; Theelen et al., 2018)
<i>M. caprae</i>	Em cabras	-	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. equina</i>	Em cavalos	-	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. cuniculi</i>	Em coelhos	-	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. arunalokei</i>	Em humanos	Em humanos (C, DS)	(Guillot & Bond, 2020; Theelen et al., 2018)
<i>M. brasiliensis</i>	Em pássaros	-	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. psittaci</i>	Em pássaros	-	(Guillot & Bond, 2020)
<i>M. vespertilionis</i>	Em morcegos hibernados	-	(Guillot & Bond, 2020)

Das espécies que provocam patologias dermatológicas, a *M. restricta* e *M. globosa* são mais comuns, principalmente, no continente asiático. Em contrapartida, a espécie *M. sympodialis* prevalece mais na Europa (Saunte et al., 2020). Para além destas, a espécie *M. furfur* também está bastante presente e está correlacionada com diversas patologias, em especial a pitíriase versicolor e a DS (Vest & Krauland, 2022).

A maioria dos fungos do género *Malassezia* carece de informação genética para a síntese de ácidos gordos que são essenciais para a sua nutrição, com exceção da espécie *M. pachydermatis*. O facto destes fungos não produzirem ácidos gordos suporta a ideia da prevalência dos mesmos em locais com elevada produção de sebo, como a cabeça e o pescoço, entre outros (Glatz et al., 2015).

O sebo é constituído por triglicéridos, ceras, esqualeno e colesterol (Park et al., 2021) que são utilizados por esta espécie para a produção exógena de ácidos gordos. A produção de ácidos gordos, saturados e insaturados ocorre com recurso à secreção de vários tipos de lipases que degradam os constituintes do sebo. Os ácidos gordos saturados são aproveitados pelos fungos como alimento. Por outro lado, os ácidos gordos insaturados acumulam-se na superfície da pele causando inflamação e ainda interferem com sua permeabilidade, deixando-a mais suscetível à perda de água transepidérmica (Figura 13).

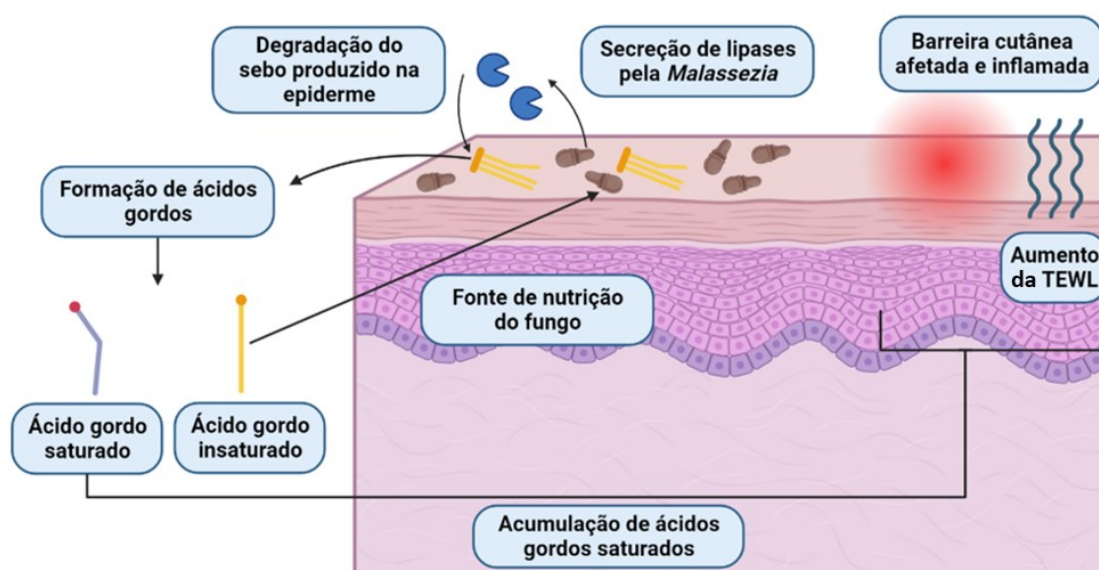


Figura 13 - Processo de nutrição do género de fungos *Malassezia* através da secreção de lipases (Imagem adaptada de BIORENDER) | Legenda: TEWL – perda de água transepidérmica

3.3.Características clínicas da DS

Na DS, observa-se uma pele inflamada, com manchas eritematosas bem delimitadas e com descamação. As escamas produzidas são, na maioria das vezes, esbranquiçadas como se observa na Figura 14 e Figura 15, e por vezes há prurido associado nas zonas afetadas.



Figura 14 - Dermatite seborreica no couro cabeludo (Imagem retirada de <https://dermnetnz.org/>)

As localizações mais comuns destas manchas são zonas onde a produção de sebo é maior, ou seja, no couro cabeludo, na face, nomeadamente nas sobrancelhas, na parte superior do tórax, entre outros locais (Sowell et al., 2022).



Figura 15 - Dermatite seborreica nas sobrancelhas (Imagem retirada de <https://dermnetnz.org/>)

A DS tem uma apresentação clínica variável, isto é, a doença pode ser mais leve e desaparecer naturalmente, como é o caso da DS infantil, mas pode ser crônica no caso da DS em adultos ou ainda apresentar-se numa forma mais grave, ocorrendo em indivíduos imunocomprometidos. Para além disto, no inverno, os sinais e sintomas da DS costumam agravar-se e, por outro lado, no verão tendem a melhorar (Borda & Wikramanayake, 2015; Tucker & Masood, 2023).

3.3.1. Criança

A DS infantil é uma doença bastante comum, afetando cerca de 70% dos recém-nascidos, não havendo diferenças nem de género, nem em relação ao tom da pele. Geralmente, aparece durante as primeiras semanas de vida, tendo um pico de incidência por volta dos três meses. Por norma, melhora até um ano de vida e as manchas na pele destes bebés apresentam-se com uma cor rosada e com descamação sebosa (Figura 16). As áreas mais afetadas nesta faixa etária são o couro cabeludo, a zona T e a parte externa das orelhas, conhecida também por crosta láctea, onde se observa crostas amareladas e bem delimitadas. É uma doença que não afeta o dia-a-dia do bebé, uma vez que não há desconforto nem prurido associados, como acontece na dermatite atópica (Nobles et al., 2023; Tucker & Masood, 2023).



Figura 16 - Dermatite seborreica infantil (Imagem retirada de <https://dermnetnz.org/>)

Apesar de ser a forma de apresentação mais comum, esta situação não se limita ao couro cabeludo, podendo afetar a região abdominal, o pescoço, a região nasolabial, sobrancelhas e pálpebras, como mencionado anteriormente. Nestas regiões, não há tanta descamação como no couro cabeludo (Nobles et al., 2023; Tucker & Masood, 2023).

3.3.2. Adolescentes e Adultos

A DS no adulto é uma patologia crónica, ao contrário da DS infantil, e comumente acompanhada de prurido e, por vezes, sensação de queimadura nas lesões. Nos adolescentes e adultos, a face é o local mais afetado (88%), seguido do couro cabeludo (70%) e peito (27%). É uma doença cuja gravidade nestas faixas etárias pode ser leve, onde se verificam manchas com aspeto avermelhado e escamas finas; moderada, com pápulas e crostas amareladas; grave, principalmente presente em indivíduos imunocomprometidos pelo vírus VIH, onde há uma exacerbação do eritema e da descamação. Nestes indivíduos, a contagem de linfócitos CD4+ pode interferir na gravidade da doença, sendo que, quanto mais baixa for, mais graves são os sinais e sintomas. Ainda existem os casos de indivíduos melanodérmicos que podem sofrer alguma hiper ou hipopigmentação nas lesões (Adalsteinsson et al., 2020; Borda & Wikramanayake, 2015; Bs et al., 2019; Wikramanayake et al., 2019).

Nalguns casos, a DS pode afetar a zona ocular, nomeadamente as pálpebras e as pestanas. Esta condição é designada de blefarite anterior e formam-se crostas gordurosas na base das pestanas, causando grande desconforto ocular associado a prurido e vermelhidão na zona circundante às pestanas (Eberhardt & Rammohan, 2023).

3.4.Fatores agravantes

Como já referido no capítulo 3.2.1.1, algumas espécies do fungo *Malassezia* são apontadas como a principal causa da DS. Ainda assim, existem outros fatores com ligação a esta doença e que estão relacionados com o seu agravamento, como é o caso das condições climáticas, fatores genéticos, entre outros (Adalsteinsson et al., 2020; Tucker & Masood, 2023).

3.4.1. Condições climáticas

Relativamente às condições climáticas, um estudo de Ozkok Akbulut e colaboradores (2021) realizado em Istambul, na Turquia, pretendeu avaliar se alguns parâmetros climáticos estavam relacionados com a frequência de DS. De acordo com os resultados obtidos, os autores demonstraram que a distribuição de casos de DS foi maior no inverno (35.3%) e outono (32.9%). O Anexo 1 salienta a frequência de casos de DS em relação a dados climáticos, onde os autores puderam atestar que o mês de dezembro teve a maior frequência (7.3%) ao contrário de junho (3.8%). Para além disto, a frequência da DS tem

uma correlação negativa com os valores de temperatura, humidade máxima e índice UV. Assim, os autores concluíram que temperaturas baixas, humidade elevada e índices UV baixos são parâmetros críticos na DS.

Outro estudo de Kutlu (2022) também avaliou a relação entre a frequência de DS e as condições climáticas, tendo, igualmente, concluído que temperaturas baixas, humidade elevada e céu nublado contribuem para o aumento da frequência de casos de DS.

Ambos os estudos salientam a importância da realização de mais investigações para confirmar o efeito das condições ambientais na DS e na sua frequência.

3.4.2. Fatores genéticos

Segundo Karakadze e colaboradores (2018), estavam identificados, até à data, 11 mutações genéticas ou deficiências proteicas que estão diretamente implicadas na DS em modelos humanos ou ratos.

Nos humanos, estas mutações afetam principalmente a imunidade cutânea ou a diferenciação epidérmica (Adalsteinsson et al., 2020). A Tabela 4 resume as principais mutações que ocorrem em humanos e as funções afetadas por estas mutações.

Tabela 4 - Mutações genéticas ou deficiências proteicas em humanos que podem induzir a DS (Adaptado de Adalsteinsson et al., 2020)

<i>Mutação genética/Deficiência proteica</i>	<i>Função</i>
<i>ACT1</i>	Molécula que interage com recetores IL-17 para ativar NF-κB. A mutação anula a IL-17 conduzindo a uma resposta imune anormal a fungos cutâneos.
<i>Biotinidase</i>	A mutação conduz à deficiência enzimática resultando em baixos níveis de biotina.
<i>Complemento C5</i>	Importante na opsonização e formação do complexo de ataque à membrana. A mutação leva à doença de Leiner, caracterizada por diarreia, infeções recorrentes e DS generalizada.
<i>IKBK</i>	Importante na codificação do modulador essencial fator κB, uma subunidade reguladora do complexo IKK. A mutação leva à disrupção da via NF-κB.
<i>STK4</i>	Quinase envolvida na manutenção de linfócitos. A mutação leva à linfopenia CD4 e outras imunodeficiências.
<i>ZNF750</i>	Fator de transcrição que regula a diferenciação terminal de queratinócitos. A mutação resulta numa diferenciação epidérmica anormal.

3.4.3. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson também é considerada um fator de risco para o aparecimento da DS. Cerca de 60% de indivíduos que sofrem de Parkinson sofrem também de DS (Adalsteinsson et al., 2020). Sabe-se que doentes com Parkinson apresentam uma densidade aumentada de fungos do género *Malassezia*, o que pode estar associado a uma hiperatividade do sistema parassimpático, característica destes doentes, que leva a um aumento significativo da produção de sebo (Adalsteinsson et al. 2020). Como discutido no capítulo 0., o sebo proporciona ácidos gordos saturados usados na nutrição dos fungos, facilitando, assim, a sua proliferação.

3.5. Impacto na qualidade de vida

Dadas as características da patologia descritas no capítulo 3.3, a DS é uma doença que pode ter muito impacto na qualidade de vida dos indivíduos.

Um estudo publicado por Kulthanan e colaboradores (2015) avaliou a qualidade de vida de 166 participantes com DS. Para essa avaliação foi usada a versão tailandesa do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). O DLQI é um questionário composto por 10 questões onde são abordados seis temas diferentes: sintomas, sentimentos, atividades diárias, tempos livre, trabalho ou escola, relações pessoais e dificuldades no tratamento. Este questionário pretende avaliar a qualidade de vida dos indivíduos através de uma escala de 0 a 30 (Tabela 5). Neste estudo, o *score* médio do DLQI foi de 8.1, pelo que os autores puderam concluir que a DS tem um impacto considerável na qualidade de vida e na perda de autoestima, principalmente em idades jovens e mulheres.

Tabela 5 - Classificação do Score DLQI

<i>Score DLQI</i>	
<i>0-1</i>	Sem efeito
<i>2-5</i>	Pouco efeito
<i>6-10</i>	Efeito moderado
<i>11-20</i>	Efeito grave
<i>21-30</i>	Efeito severo

3.6.Tratamentos

Atualmente, não existe cura para a DS e o facto de ser uma doença sem etiologia definida faz com que não exista um único tratamento eficiente padronizado. Não obstante, há múltiplas opções terapêuticas que conseguem controlar e amenizar as manifestações clínicas provocadas por esta patologia, havendo ainda a hipótese de se escolher com base nas características individuais e preferência por forma farmacêutica (Sowell et al., 2022). Contudo, há diversos fatores que se devem ter em conta como a idade, comorbilidades, intolerância ao tratamento por reações adversas, entre outros. Na maioria das vezes, são esses fatores que levam à falha terapêutica de alguns tratamentos. A literatura mais recente evidencia resultados promissores de possíveis tratamentos inovadores que serão mencionados nos capítulos seguintes.

Por outro lado, coadjuvar o tratamento farmacológico com cosméticos ou rotinas de higiene pessoal pode melhorar os resultados. Ainda assim, tal como na seleção dos medicamentos, o médico ou farmacêutico deve ter em consideração a severidade da situação e o tipo de pele do indivíduo para selecionar produtos cosméticos adequados. Uma má escolha destes pode levar ao agravamento da patologia (Piquero-Casals et al., 2019).

3.6.1. Higiene da pele e uso de produtos cosméticos

Na DS pode existir remissão, mas também recaídas que podem ser prevenidas, ou minimizadas, através da adoção de uma rotina diária de higiene, hidratação cutânea e fotoproteção, recorrendo a produtos adequados ao tipo de pele. Apesar da patologia não se dever à falta de higiene, uma boa rotina como a descrita na Tabela 6, permite controlar a oleosidade e acalmar as lesões nos períodos de crise (Piquero-Casals et al., 2019).

Tabela 6 - Recomendações de rotina de higiene de pele (Adaptado de Piquero-Casals et al., 2019)

<i>Manhã</i>	<i>Noite</i>
<i>Lavar o rosto com uma espuma de limpeza suave</i>	Remover a maquilhagem com uma água micelar e em seguida lavar o rosto com uma espuma de limpeza suave
<i>Aplicar um creme/gel hidratante adequado ao tipo de pele</i>	Aplicar um creme/gel hidratante adequado ao tipo de pele
<i>Usar protetor solar com SFP50+ com ou sem cor</i>	No caso de recaídas, aplicar o tratamento tópico indicado nas áreas afetadas logo depois da limpeza do rosto.

3.6.2. Tratamentos convencionais

Os tratamentos convencionais para a DS, na maioria dos casos, apresentam resultados satisfatórios. Neste grupo de tratamentos, existem formulações tópicas como cremes, loções e champôs, bem como formulações orais. Os princípios ativos mais usados da classe dos antifúngicos são o itraconazol, cetoconazol e fluconazol. Por outro lado, também são usados alguns corticosteróides, tais como hidro cortizona e dipropionato de betametasona (Tucker & Masood, 2023).

Em Portugal, segundo o INFOMED, estão disponíveis medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) para o tratamento da DS. Dentro destes incluem-se: cetoconazol, piritiona de zinco, alcatrão mineral, ciclopírox, sertaconazol, betametasona e desonida (Tabela 7).

Tabela 7 - Substâncias usadas no tratamento da DS, aprovadas em Portugal
(<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>)

Substância ativa/DCI	Forma farmacêutica	Classificação quanto à dispensa
Cetoconazol	Champô, creme e líquido cutâneo	MNSRM
Piritiona de zinco	Creme e suspensão cutânea	
Alcatrão mineral	Champô	
Ciclopirox	Creme, solução cutânea	MSRM
Sertaconazol	Creme, pó cutâneo, solução cutânea	
Betametasona	Creme, solução cutânea, pomada	
Desonida	Creme, solução cutânea	

Os antifúngicos são a classe terapêutica de primeira linha para a DS, embora com resultados individuais muitos variáveis. Adicionalmente, a probabilidade de ocorrerem recaídas é bastante elevada, visto que a DS é uma doença crónica.

Ghodsi e colaboradores (2015) avaliaram a eficácia de itraconazol oral no tratamento de DS moderada a grave e na redução de recaídas através da comparação com um placebo, tendo proposto um esquema terapêutico em dois momentos distintos (Figura 17).

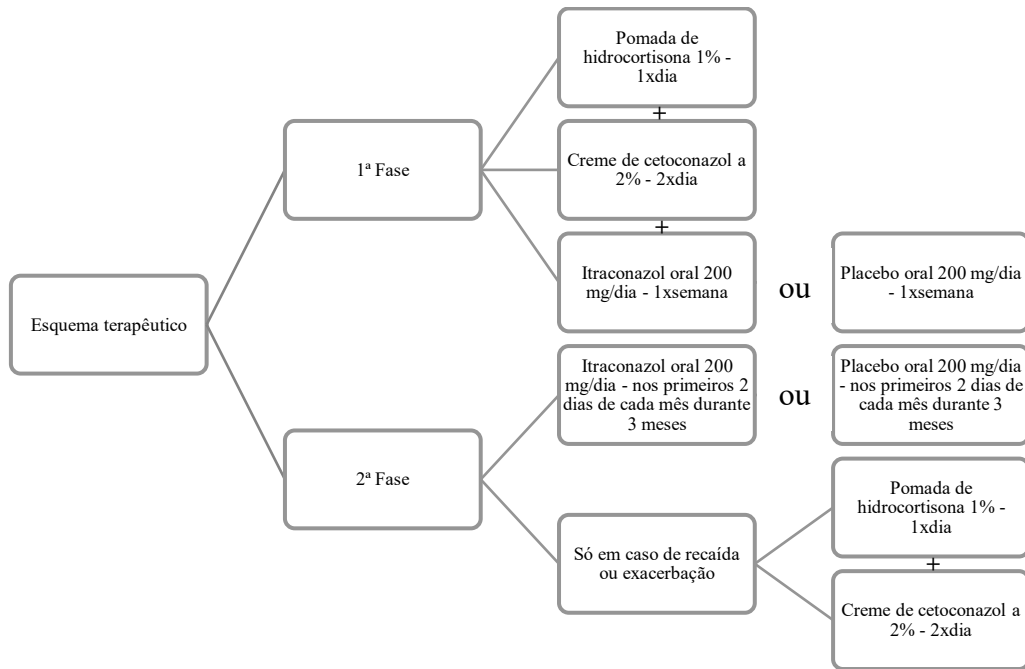


Figura 17 - Esquema terapêutico aplicado no estudo de Ghodsi et al., 2015

O itraconazol é um antifúngico da classe dos triazóis, apresentando como características principais a alta lipofilia, grande afinidade para tecidos queratinizados (pele, unhas, etc) e também propriedades anti-inflamatórias. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese do ergosterol, levando a alterações na integridade da membrana do fungo (Kurn & Wadhwa, 2022).

Os resultados deste estudo foram positivos no grupo itraconazol no qual houve mais de 50% de melhoria em 79.3% dos pacientes, com boa tolerância ao tratamento. Os autores puderam concluir que a administração de itraconazol oral é eficaz a controlar as exacerbações e pode ser usada como terapia de manutenção para prevenir recaídas.

Para além disto, Balighi e colaboradores (2017) propuseram outro exemplo de tratamento composto por um antifúngico e uma cortisona. Neste caso, foi um creme de cetoconazol a 2% com outro creme com hidrocortisona a 1% para o tratamento da DS facial. Neste estudo, participaram 64 indivíduos e decorreu durante 4 semanas. Os resultados foram semelhantes para ambos os tratamentos. Desta forma, os autores, apesar de apontarem como limitação ao estudo o baixo número de indivíduos, puderam concluir que o tratamento tópico com cetoconazol pode ser uma boa alternativa para o tratamento da DS, uma vez que apresenta semelhanças com o tratamento de hidrocortisona, mas com menos efeitos adversos.

3.6.3. Novas abordagens terapêuticas

A busca de novos tratamentos para a DS tem impulsionado inúmeras pesquisas. Estas possíveis novas abordagens vão além das mais convencionais, descritas no capítulo 0. Algumas possíveis abordagens futuras que serão mencionadas ao longo deste capítulo incluem outros princípios ativos usados individualmente ou em conjunto com tratamentos convencionais.

3.6.3.1. Gel com proteína recombinante humana timosina beta-4

O primeiro exemplo consta num estudo realizado por Yu e colaboradores (2021) no qual compararam um tratamento convencional de cetoconazol a 2% em champôs para a DS do couro cabeludo, com um gel contendo 0.5mg/ml da proteína recombinante humana timosina beta-4 (rhTβ4), anteriormente produzida pelos autores por N-acetilação pela bactéria *E.coli* (Yu et al., 2018).

A Timosina beta 4 (Tβ4) é um péptido abundante no nosso organismo, composto por 43 aminoácidos, que integra quase todos os tecidos e células, com exceção dos glóbulos vermelhos (Carion et al., 2020). Foi isolada pela primeira vez por Goldstein e colaboradores (1981) e apresenta várias funções como imunomodulação, efeito antimicrobiano contra várias bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa* e regeneração da pele através de propriedades anti-inflamatórias (Carion et al., 2020; Yu et al., 2021). Sabe-se ainda que a Tβ4 consegue interagir diretamente com a subunidade do fator nuclear NF-κB RelA/p65, suprimindo o complexo NF-κB. Assim, não há ativação dos genes responsáveis pela inflamação reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias, que muitas vezes estão implicadas no processo de inflamação da DS.

O estudo teve dois grupos principais A e DS, sendo o A o grupo controlo saudável, onde foram incorporados 21 pacientes e DS o grupo ‘Couro cabeludo com DS’ que contou com a participação de 71 pacientes. Dentro do grupo DS havia 3 subgrupos B (25 pacientes), C (21 pacientes) e D (25 pacientes). Os 92 participantes receberam tratamentos diferentes, conforme o esquema da Figura 18.

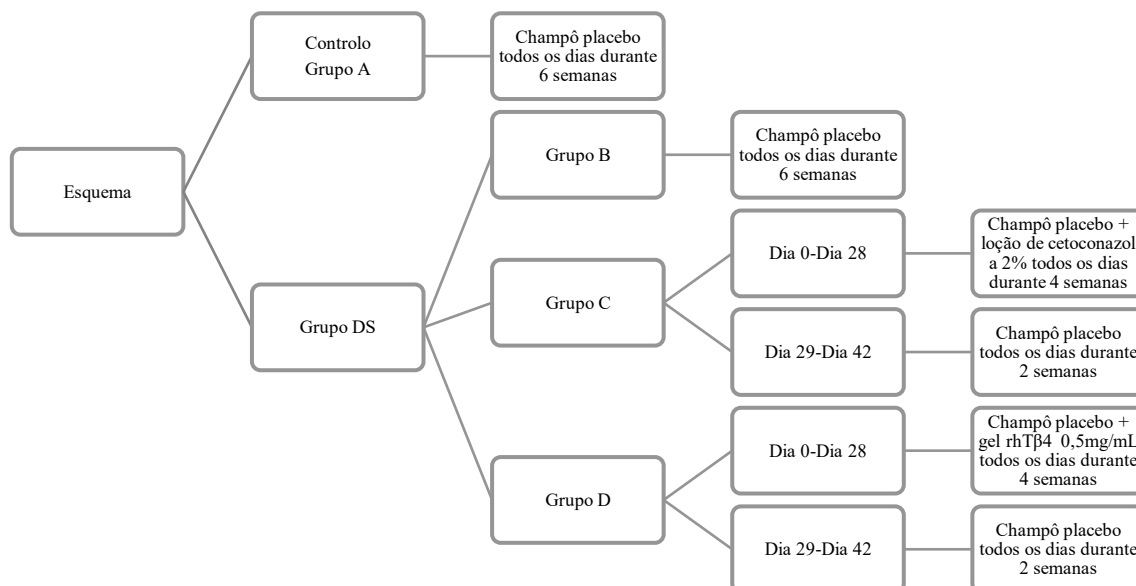


Figura 18 - Esquema de tratamento aplicado no estudo de Yu et al., 2021

O gel com rhTβ4 foi superior ao champô de cetozonazol a 2%, nomeadamente na recuperação da barreira cutânea, homeostase do microbioma e redução de recaídas até 20 semanas. Adicionalmente, foi bem tolerado e reduziu a abundância relativa das duas espécies predominantes *Malassezia spp.* e *Staphylococcus spp.*, podendo ser considerado uma opção válida para o tratamento desta patologia. Não obstante, nenhum dos tratamentos foi eficaz na redução da oleosidade, o que pode ser considerada uma limitação.

3.6.3.2. Champô à base de canabidiol

Outra abordagem promissora envolveu o uso de canabinóides, mais concretamente o canabidiol (CBD).

Ao longo dos últimos anos têm sido desenvolvidos diversos estudos sobre o uso de canábis e canabinóides para fins terapêuticos. No entanto, apesar destas substâncias serem usadas em diferentes doenças e síndromes, ainda existe muita controvérsia sobre a legalização e o seu uso efetivo para fins terapêuticos (Legare et al., 2022).

Um estudo realizado por Vincenzi & Tosti (2020) pretendeu demonstrar a eficácia e tolerabilidade de um champô contendo um fitocanabinóide de largo espectro para o tratamento da inflamação do couro cabeludo, em pacientes com DS leve a moderada. O champô continha como principal princípio ativo o CBD. Para além do CBD, incluía

cetoconazol para reduzir o fungo *Malassezia*. O CBD é um dos canabinóides mais comuns presentes na *Cannabis sativa* e já foram descritos propriedades anti-inflamatórias e eficácia na redução de convulsões (Legare et al., 2022).

Oláh e colaboradores (2014) sugerem que a acumulação de CBD nas glândulas sebáceas permite que o seu uso seja menos frequente e o efeito terapêutico mais prolongado. Adicionalmente, o efeito seboestático do CBD contribui para controlar a quantidade de sebo produzido. Estes efeitos mostram-se benéficos visto que a excreção excessiva de sebo é uma das principais características da DS devendo ser controlada para evitar a proliferação de fungos como a *Malassezia spp.*

Vincenzi & Tosti (2020) avaliaram a inflamação no couro cabeludo através de tricoscopia, tendo sido possível distinguir telangiectasias. Para além da inflamação também havia sinais de stress oxidativo no couro cabeludo. Pensa-se que as propriedades anti-inflamatórias do CBD estão associadas a uma redução na produção de citocinas, responsáveis pelo processo inflamatório e de stress oxidativo. Para além disto, também foi avaliado o eritema, descamação, sensação de queimadura e prurido. Ao fim de duas semanas de estudo os resultados obtidos foram positivos em todos os aspetos avaliados e semelhantes em ambos os géneros. Foi obtido um score médio de 9, numa escala de 0 a 10, relativamente a satisfação geral e tolerabilidade do champô. Assim, os autores conseguiram concluir que o champô formulado com CBD reduziu de forma considerável os sinais e sintomas da inflamação do couro cabeludo em duas semanas, sendo uma opção terapêutica bem tolerada pelos indivíduos.

3.6.3.3. Loção com atorvastatina a 5%

Uma abordagem farmacológica testada por Sobhan e colaboradores (2019) foi uma loção com atorvastatina a 5%. Esta loção revelou ser um bom coadjuvante no tratamento da DS e os autores salientam a necessidade de alargar os estudos a outros fármacos da classe das estatinas.

Os autores compararam uma loção de atorvastatina a 5% com uma loção de betametasona a 0,1%, onde analisaram a eficácia e segurança de ambas as loções.

Sabe-se que as estatinas são fármacos amplamente conhecidos por serem inibidores da HMG-CoA redutase. Esta enzima está envolvida na síntese de ergosterol no caso dos fungos e ao inibir esta enzima a formação da membrana celular fica comprometida,

implicando a sobrevivência dos fungos. Portanto, para além de prevenir a formação de colesterol e ter atividade anti-inflamatória, as estatinas demonstram ter uma atividade antifúngica (Sobhan et al., 2019).

Neste estudo, participaram 102 doentes que foram separados aleatoriamente em dois grupos. Cada grupo recebeu apenas um dos tratamentos. No fim apenas foram incluídos 86 indivíduos, pois os restantes abandonaram o estudo devido a intolerância a efeitos adversos, falta de vontade de continuar o tratamento ou perda de contacto. O estudo durou quatro semanas e foi explicado aos participantes para aplicar a loção no couro cabeludo seco uma vez por dia e ao fim de 24 horas lavar completamente o couro cabeludo e o cabelo. Para além da loção, foi usado um champô de cetozonazol a 2%. Relativamente aos resultados, em termos de satisfação e efeitos adversos não houve diferenças significativas entre os grupos, portanto os autores puderam concluir que a loção de atorvastatina é comparável à betametasona podendo ser um adjuvante na terapêutica da DS (Sobhan et al., 2019).

3.6.3.4. Gel com omiganan a 1,75%

As investigações para encontrar opções terapêuticas para qualquer doença nem sempre revelam resultados promissores e as investigações de tratamentos para a DS não são exceção, pelo que o estudo conduzido por Rousel e colaboradores (2023) é um exemplo de uma abordagem que parecia promissora, mas que não se revelou bem sucedida.

Rousel e colaboradores (2023) testaram durante 4 semanas, um gel com um péptido antimicrobiano, o omiganan a 1,75% e tomaram como comparador um creme com cetozonazol a 2%. O omiganan é um péptido antimicrobiano que tem algumas propriedades antibacterianas e antifúngicas contra espécies como *Malassezia* e *Staphylococcus*. Este estudo envolveu 115 indivíduos, no entanto apenas 36 permaneceram até ao fim do estudo. Os indivíduos foram instruídos da forma como deveriam aplicar o tratamento sendo que a aplicação era feita nas lesões da face, duas vezes por dia. A formulação com o péptido demonstrou ser segura e bem tolerada pelos participantes. Porém, houve ausência de resposta clínica significativa, contrariando as propriedades do péptido descritas em estudos anteriores. Já o cetozonazol demonstrou uma redução significativa na doença, para além de ter melhorado a barreira cutânea e ter

reduzido a abundância do fungo *Malassezia*, reforçando, assim, a eficácia do cetoconazol no tratamento da DS, como evidenciado no estudo acima mencionado.

3.6.3.5. Formulação à base de plantas

Para além de abordagens farmacológicas, um estudo de Filatov e colaboradores (2023) apresentou uma nova abordagem à base de plantas. Este estudo pretendeu dar resposta ao tratamento da DS, minimizando o risco de afetar a microbiota da pele e maximizando a adesão dos participantes e a sua permanência até ao fim do estudo.

A formulação à base de plantas incluía: óleo essencial das folhas de *Melaleuca alternifolia*, eucaliptol extraído das folhas de *Eucalyptus spp.* e (-)- α -bisabolol extraído das folhas de *Hymenocrater yazdianus*. Tanto o óleo essencial das folhas de *Melaleuca alternifolia*, como o eucaliptol são compostos por terpenos e terpenoides que têm propriedades antifúngicas e antimicrobianas. Já o (-)- α -bisabolol é amplamente usado em cosméticos pois tem propriedades antibacterianas, antialérgicas, anti inflamatórias, entre outras.

Para testar esta composição, os autores realizaram testes laboratoriais com base em valores de concentração mínima inibitória (CMI) (Tabela 8). Os resultados demonstraram CMI mais baixa em 3 das 4 estirpes analisadas, em comparação com o cloreto de benzalcónico, um agente antimicrobiano. Isto significa que a substância à base de plantas revelou uma atividade antibacteriana maior do que o cloreto de benzalcónio.

Tabela 8 - CMI de componentes da formulação à base de plantas contra estirpes de microrganismos referência (Adaptado de Filatov et al., 2023)

CMI (mg/mL)						
Nº	Estirpe	Óleo essencial de Melaleuca alternifolia	Eucaliptol	(-)- α -bisabolol	Formulação à base de plantas com rácio 1:1:1	Cloreto benzalcónio
1	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	40.00	40.00	5.00	1.25	5.00
2	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	1.25	2.50	1.25	1.25	5.00
3	<i>M. luteus</i> ATCC 10240a	40.00	40.00	20.00	20.00	5.00
4	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	5.00	40.00	20.00	1.25	10.00

Relativamente aos fungos, a formulação à base de plantas também foi testada (Tabela 9) e demonstrou ter um poder antifúngico maior do que o climbazol, mas o cetoconazol foi o que obteve uma CMI menor, demonstrando assim um elevado poder antifúngico. Ainda assim, apesar do cetoconazol ter demonstrado melhores resultados, os autores concluíram que a formulação seria uma boa alternativa para o tratamento da DS, porque, para além de ter proporcionado resultados equivalentes aos do cetoconazol, tem a vantagem de contornar o problema da resistência antifúngica aos azóis, que já é uma realidade e que pode ser uma grande ameaça no futuro.

Tabela 9 - CMI da formulação à base de plantas contra estirpes de microrganismos referência e em comparação a outros antifúngicos (Adaptado de Filatov et al., 2023)

Nº	Estirpe	CMI (%)		
		Substância à base de plantas com rácio 1:1:1	Climbazol	Cetoconazol
1	<i>M. furfur</i> ATCC 14251	0.50%	1.00%	0.25%
2	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0.25%	1.00%	0.25%

Assim, com este estudo, os autores puderam concluir que esta nova combinação de substâncias derivadas de plantas é promissora e deve ser feita mais investigação para desenvolver tratamentos alternativos para a DS.

3.6.3.6. Espuma com Roflumilaste a 0,3%

Mais recentemente, um grupo de investigadores americanos, Zirwas e colaboradores (2023), desenharam um estudo baseado num fármaco já existente e com aprovação para o tratamento para a doença pulmonar obstrutiva crónica: o roflumilaste. Este pertence à classe terapêutica dos inibidores da fosfodiesterase 4 (PDE4), que tem como principal característica inibir a PDE4 e, consequentemente, aumenta os níveis de adenosina monofosfatase cíclica. Esta enzima encontra-se envolvida no controlo da síntese de citocinas anti-inflamatórias. Assim, os autores consideram que esta classe terapêutica é promissora para o tratamento da DS.

O estudo consistiu em 226 participantes e na aplicação tópica de uma espuma com roflumilaste a 0,3% ou com placebo uma vez por dia, antes de deitar, no couro cabeludo e outras zonas, durante oito semanas.

Para avaliar o êxito deste tratamento foi usado o *Investigator Global Assessment* (IGA) e o *Worst Itch Numeric Rating Scale* (WI-NRS). No caso do IGA, foi usado como referência de êxito um *score* 0 ou 1, numa escala de 0 a 4, no qual 0 significa sem sintomas

e 4 significa sintomas graves. Por outro lado, o WI-NRS consiste numa escala de 0 a 10, na qual 0 corresponde a ‘sem prurido’ e 10 corresponde ao ‘pior prurido imaginável’. Os participantes envolvidos neste estudo tinham um *score* igual ou superior a 3, no caso do IGA e um *score* igual ou superior a 4 no caso do WI-NRS.

Ao fim das 8 semanas, cerca de 35,5% dos pacientes tratados com roflumilaste alcançaram um *score* 0 e 38,3% alcançaram um *score* 1. Em contraste, apenas 15,2% e 25,8% dos pacientes tratados com o placebo alcançaram um *score* 0 e um *score* 1, respetivamente (Figura 19).

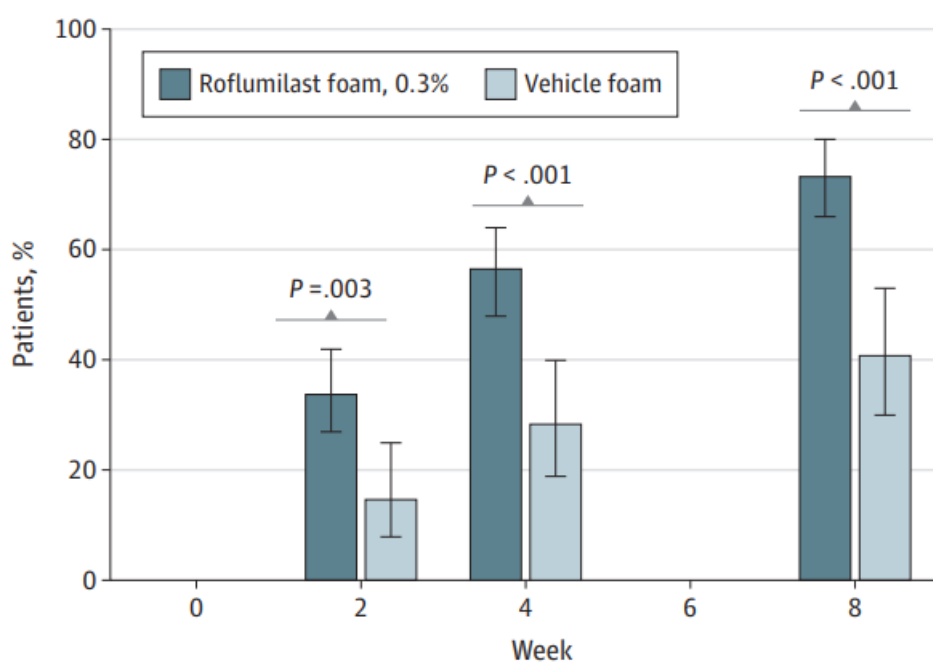


Figura 19 - Percentagem de pacientes que obtiveram êxito segundo score IGA (Zirwas et al., 2023)

No caso do WI-NRS, os pacientes tratados com roflumilaste obtiveram um incremento significativo relativamente aos tratados com placebo. Os autores consideraram êxito quando houve uma redução de 4 ou mais pontos na escala WI-NRS. Cerca de 64,6% dos participantes do grupo do roflumilaste obtiveram êxito ao fim das 8 semanas de tratamento, enquanto *versus* 30,6% no caso dos participantes tratados com placebo (Figura 20).

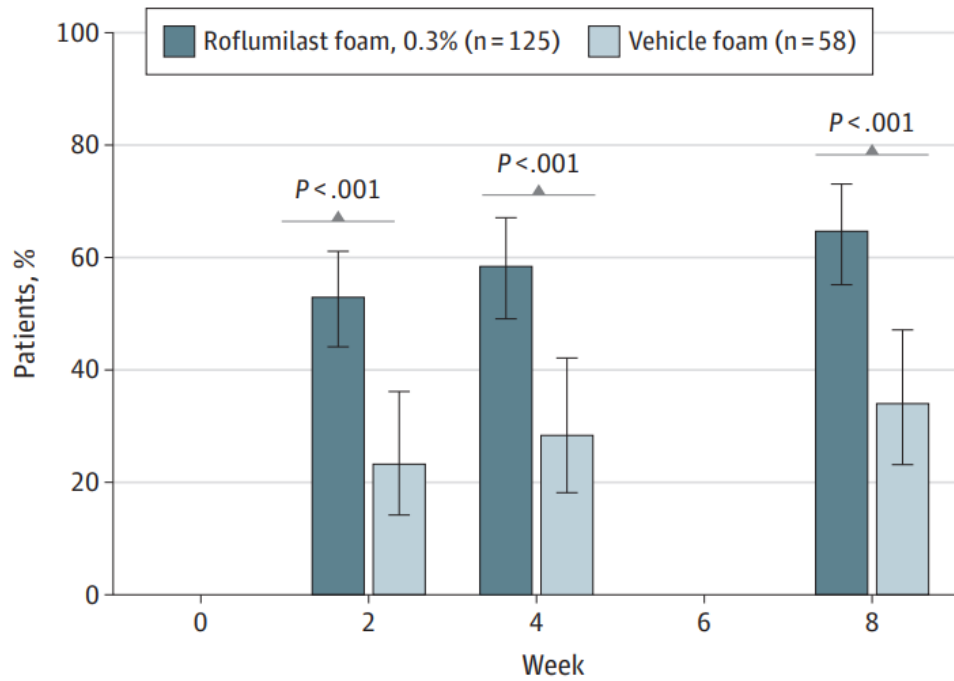


Figura 20 - Percentagem de pacientes que obtiveram êxito segundo score WI-NRS (Zirwas et al., 2023)

Adicionalmente, a espuma de roflumilaste apresentou um bom perfil de segurança, para além de ter sido bem tolerada pelos pacientes sem efeitos adversos de maior. Deste modo, os autores deste estudo concluíram que a espuma com roflumilaste a 0,3% é uma nova possibilidade de tratamento para a DS, com bom perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade.

4. O papel do Farmacêutico na DS

No caso particular da DS, e como mencionado no capítulo 3.5, esta tem um impacto significativo na qualidade de vida das pessoas.

O farmacêutico é o profissional de saúde com maior proximidade à comunidade e a quem os utentes mais recorrem para aceder a informação e cuidados de saúde. Assim, estes profissionais desempenham um papel importante no aumento da literacia em saúde junto da população e na desmistificação e gestão de doenças.

No caso específico da DS, uma das ações que o farmacêutico pode levar a cabo é a promoção de campanhas de sensibilização e esclarecimento junto da população. Questões essenciais a serem esclarecidas incluem a explicação sobre a patologia, as suas causas, tratamentos disponíveis e medidas para gerir as crises. Também é importante desmistificar questões que pairam muitas vezes sobre este tipo de patologias, mormente, se são contagiosas ou se estão associadas a uma higiene deficitária. Este tipo de dúvida contribui para que as pessoas com DS se isolem dos outros e tenham, regra geral, uma baixa autoestima.

Dada a conhecida relação entre algumas espécies do fungo *Malassezia* e a DS, a desinformação da população pode fazer crer que a patologia seja uma infeção fúngica contagiosa, agravada por falta de cuidados com a higiene pessoal. Na verdade, estes fungos são apenas responsáveis por um processo inflamatório que culmina na descamação característica da DS. O farmacêutico, pela sua vasta formação científica, deve tranquilizar a população, explicando que estes fungos são microrganismos que integram a flora normal de todos nós, mas que podem proliferar de forma anómala por circunstâncias pouco conhecidas. Em suma, o farmacêutico deve assegurar que a mensagem veiculada esclarece cabalmente os utentes de que a DS, não é uma infeção contagiosa, nem se deve ao descuido da higiene pessoal, mas antes, é uma doença crónica associada a uma perturbação da homeostase da microbiota cutânea.

Adicionalmente, o farmacêutico desempenha o papel fundamental na gestão da patologia, mormente prestando os esclarecimentos necessários quanto à terapêutica prescrita pelo médico, ou aconselhando medicamentos não sujeitos a receita médica e /ou produtos cosméticos e de higiene corporal, adequados ao tipo de pele e de cabelo.

Finalmente, apesar do farmacêutico ter uma sólida formação científica para desempenhar, com mestria, o seu papel na gestão da DS, a constante inovação, especialmente na área da cosmética e os desafios da dermatologia, justificam a necessidade de atualização profissional regular com vista a um aconselhamento da maior qualidade.

5. Conclusão

A pele é um órgão muito importante que nos protege todos os dias contra diversas agressões do meio ambiente e contra microrganismos patogênicos. Todavia, a homeostase da pele por vezes é perturbada e, desta forma, podem surgir algumas doenças dermatológicas como é o caso da DS.

A DS é uma dermatose inflamatória que atinge cerca de 3 a 5% da população mundial e pode afetar qualquer faixa etária.

É uma doença que, por norma, tem muito impacto na qualidade de vida das pessoas, sendo caracterizada por manchas avermelhadas com limites definidos onde ocorre descamação que pode ter uma cor esbranquiçada ou amarelada e ainda, em muitas situações, vir acompanhada de prurido.

Atualmente, não existe cura para a DS, mas existem tratamentos que auxiliam no controlo de muitos dos sintomas ocasionados por esta patologia. Os tratamentos convencionais passam pelo uso de antifúngicos ou corticosteroides, porém há um risco elevado do desenvolvimento de resistências a estes tratamentos.

Esta monografia faz uma revisão da literatura mais recente sobre a patologia, com foco nas novas abordagens terapêuticas e de prevenção das crises, que possam ser igualmente ou mais eficazes que os tratamentos convencionais, sem as desvantagens daqueles. Até à data, foram reportadas 6 novas abordagens, em que apenas uma não demonstrou ser muito promissora. As opções em estudo passaram por diversos caminhos desde a utilização de substâncias derivadas de plantas, uma proteína recombinante, um fármaco da classe das estatinas, um péptido antimicrobiano e ainda um PDE4.

Apesar destes resultados promissores, a quantidade de estudos é ainda escassa, sendo uma área a merecer investimento, dada a frequência da DS e o seu impacto na qualidade de vida das pessoas.

6. Bibliografia

- Adalsteinsson, J. A., Kaushik, S., Muzumdar, S., Guttman-Yassky, E., & Ungar, J. (2020). An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 29(5), 481–489. <https://doi.org/10.1111/exd.14091>
- Amoh, Y., & Hoffman, R. M. (2017). Hair follicle-associated-pluripotent (HAP) stem cells. *Cell Cycle*, 16(22), 2169–2175. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1356513>
- Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- Balighi, K., Ghodsi, S. Z., Daneshpazhooh, M., Ghale-Baghi, S., Nasimi, M., & Azizpour, A. (2017). Hydrocortisone 1% cream and sertaconazole 2% cream to treat facial seborrheic dermatitis: A double-blind, randomized clinical trial. *International Journal of Women's Dermatology*, 3(2), 107–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.11.008>
- Bamalan, O. A., Moore, M. J., & Menezes, R. G. (2023). *Vernix Caseosa*.
- Barata R, & Silva AC. (2019). *Células estaminais na regeneração da pele: aplicações terapêuticas e cosméticas*. <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/175>
- Benito-Martínez, S., Salavessa, L., Raposo, G., Marks, M. S., & Delevoye, C. (2021). Melanin Transfer and Fate within Keratinocytes in Human Skin Pigmentation. *Integrative and Comparative Biology*, 61(4), 1546–1555. <https://doi.org/10.1093/icb/icab094>
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.-C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schlöter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical and Investigative Dermatology*, 3(2). <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>
- Brown, T. M., & Krishnamurthy, K. (2023). *Histology, Dermis*.

- Bs, M. E., Dlova, N., Federm, M., Ogunleye, T., & Taylor, S. C. (2019). Seborrheic Dermatitis in Skin of Color: Clinical Considerations. In *J Drugs Dermatol* (Vol. 18, Issue 1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2888552/>
- Buffoli, B., Rinaldi, F., Labanca, M., Sorbellini, E., Trink, A., Guanzioli, E., Rezzani, R., & Rodella, L. F. (2014). The human hair: from anatomy to physiology. *International Journal of Dermatology*, 53(3), 331–341. <https://doi.org/10.1111/ijd.12362>
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews. Microbiology*, 16(3), 143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Carion, T. W., Ebrahim, A. S., Alluri, S., Ebrahim, T., Parker, T., Burns, J., Sosne, G., & Berger, E. A. (2020). Antimicrobial effects of thymosin beta-4 and ciprofloxacin adjunctive therapy in pseudomonas aeruginosa induced keratitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ijms21186840>
- Chambers, E. S., & Vukmanovic-Stejic, M. (2020). Skin barrier immunity and ageing. In *Immunology* (Vol. 160, Issue 2, pp. 116–125). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imm.13152>
- Choi, B. Y. (2018). Hair-Growth Potential of Ginseng and Its Major Metabolites: A Review on Its Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092703>
- Clark, G. W., Pope, S. M., & Jaboori, K. A. (2015). *Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis* (Vol. 91, Issue 3). www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician185
- Coelho, G. D. P., Ayres, L. F. A., Barreto, D. S., Henriques, B. D., Prado, M. R. M. C., & Passos, C. M. Dos. (2021). Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 29. <https://doi.org/10.1590/1518.8345.4466.3446>
- Cundell, A. M. (2018). Microbial Ecology of the Human Skin. *Microbial Ecology*, 76(1), 113–120. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0789-6>
- Dall'Oglio, F., Nascia, M. R., Gerbino, C., & Micali, G. (2022). An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 15, 1537–1548. <https://doi.org/10.2147/CCID.S284671>
- Eberhardt, M., & Rammohan, G. (2023). *Blepharitis*.

- Falusi, O. O. (2019). Seborrhea. *Pediatrics in Review*, 40(2), 93–95. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0215>
- Feingold, K. R., & Elias, P. M. (2014). Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1841(3), 280–294. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.11.007>
- Ferček, I., Lugović-Mihić, L., Tambić-Andrašević, A., Ćesić, D., Grginić, A. G., Bešlić, I., Mravak-Stipetić, M., Mihatov-Štefanović, I., Buntić, A.-M., & Čivljak, R. (2021). Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life*, 11(9), 962. <https://doi.org/10.3390/life11090962>
- Filatov, V. A., Kulyak, O. Yu., & Kalenikova, E. I. (2023). Chemical Composition and Antimicrobial Potential of a Plant-Based Substance for the Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Pharmaceuticals*, 16(3), 328. <https://doi.org/10.3390/ph16030328>
- Freeman, S. C., & Sonthalia, S. (2023). *Histology, Keratohyalin Granules*.
- Ghodsi, S. Z., Abbas, Z., & Abedeni, R. (2015). Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment and Relapse Prevention of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Clinical Dermatology*, 16(5), 431–437. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0133-9>
- Gu, L.-H., & Coulombe, P. A. (2007). Keratin function in skin epithelia: a broadening palette with surprising shades. *Current Opinion in Cell Biology*, 19(1), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2006.12.007>
- Gu, R.-L., & Wang, S.-Q. (2020). Clinical study on treatment of facial seborrheic dermatitis with intense pulsed light combined with 30% supramolecular salicylic acid. *Clinics*, 75, e1875. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1875>
- Guillot, J., & Bond, R. (2020). Malassezia Yeasts in Veterinary Dermatology: An Updated Overview. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00079>
- Harris-Tryon, T. A., & Grice, E. A. (2022). Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science*, 376(6596), 940–945. <https://doi.org/10.1126/science.abo0693>
- Hollander, L., Han, H., Winter, M., Svensson, L., Masich, S., Danesholt, B., & Norlén, L. (2016). Skin Lamellar Bodies are not Discrete Vesicles but Part of a Tubuloreticular Network. *Acta Dermato Venereologica*, 96(3), 303–308. <https://doi.org/10.2340/00015555-2249>

- Hou, K., Wu, Z.-X., Chen, X.-Y., Wang, J.-Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z.-S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Ishii, N. (2023). Significance of anti-desmocollin autoantibodies in pemphigus. *The Journal of Dermatology*, 50(2), 132–139. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16660>
- Junqueira, L. C. U., & Carneiro, J. (2013). *Histologia Básica* (12th ed.).
- Karakadze, M. A., Hirt, P. A., & Wikramanayake, T. C. (2018). The genetic basis of seborrhoeic dermatitis: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(4), 529–536. <https://doi.org/10.1111/jdv.14704>
- Kulthanan, K., Jiamton, S., & Araya, M. (2015). Clinical characteristics and quality of life of seborrheic dermatitis patients in a tropical country. *Indian Journal of Dermatology*, 60(5), 519. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.164410>
- Kurn, H., & Wadhwa, R. (2022). *Itraconazole*.
- Kutlu, Ö. (2022). Evaluation of the correlation between frequency of seborrheic dermatitis and quantitative climate data. *International Journal of Dermatology*, 61(2). <https://doi.org/10.1111/ijd.15783>
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107, 131–149. <https://doi.org/10.1159/000521683>
- Martel, J. L., Miao, J. H., & Badri, T. (2023). *Anatomy, Hair Follicle*.
- Moniz, T., Lima, S. A. C., & Reis, S. (2020). *Human skin models: From healthy to disease-mimetic systems; characteristics and applications*. <https://doi.org/10.1111/bph.15184>
- Moreiras, H., Seabra, M. C., & Barral, D. C. (2021). Melanin Transfer in the Epidermis: The Pursuit of Skin Pigmentation Control Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4466. <https://doi.org/10.3390/ijms22094466>
- Müller, L., Hatzfeld, M., & Keil, R. (2021). Desmosomes as Signaling Hubs in the Regulation of Cell Behavior. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 745670. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.745670>
- Murphrey, M. B., Miao, J. H., & Zito, P. M. (2023). *Histology, Stratum Corneum*.
- Musthaq, S., Mazuy, A., & Jakus, J. (2018). The microbiome in dermatology. *Clinics in Dermatology*, 36(3), 390–398. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.03.012>

- Najor, N. A. (2018). Desmosomes in Human Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13(1), 51–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-044030>
- Nishijima, K., Yoneda, M., Hirai, T., Takakuwa, K., & Enomoto, T. (2019). Biology of the vernix caseosa: A review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(11), 2145–2149. <https://doi.org/10.1111/jog.14103>
- Nobles, T., Harberger, S., & Krishnamurthy, K. (2023). *Cradle Cap*.
- Nogueira Ventura, M. A. (2014). *Utilização terapêutica das células estaminais* [Universidade Fernando Pessoa]. <http://hdl.handle.net/10284/4411>
- Oláh, A., Tóth, B. I., Borbíró, I., Sugawara, K., Szöllösi, A. G., Czifra, G., Pál, B., Ambrus, L., Kloepper, J., Camera, E., Ludovici, M., Picardo, M., Voets, T., Zouboulis, C. C., Paus, R., & Bíró, T. (2014). Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 3713–3724. <https://doi.org/10.1172/JCI64628>
- Oranges, T., Dini, V., & Romanelli, M. (2015). Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Advances in Wound Care*, 4(10), 587–595. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0642>
- Ozkok Akbulut, T., Suslu, H., & Atci, T. (2021). Is the frequency of seborrheic dermatitis related to climate parameters? *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.67503>
- Park, M., Park, S., & Jung, W. H. (2021). Skin commensal fungus malassezia and its lipases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(5), 637–644. <https://doi.org/10.4014/jmb.2012.12048>
- Paul, A. A., Hoffman, K. L., Hagan, J. L., Sampath, V., Petrosino, J. F., & Pammi, M. (2020). Fungal cutaneous microbiome and host determinants in preterm and term neonates. *Pediatric Research*, 88(2), 225–233. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0719-7>
- Pedrosa, A. F., Lisboa, C., Faria-Ramos, I., Silva, R., Ricardo, E., Teixeira-Santos, R., Miranda, I., & Rodrigues, A. G. (2019). Epidemiology and susceptibility profile to classic antifungals and over-the-counter products of Malassezia clinical isolates from a Portuguese University Hospital: a prospective study. *Journal of Medical Microbiology*, 68(5), 778–784. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000966>

- Piquero-Casals, J., Hexsel, D., Mir-Bonafé, J. F., & Rozas-Muñoz, E. (2019). Topical Non-Pharmacological Treatment for Facial Seborrheic Dermatitis. *Dermatology and Therapy*, 9(3), 469–477. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-00319-0>
- Raharja, A., Mahil, S. K., & Barker, J. N. (2021). Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine (London, England)*, 21(3), 170–173. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>
- Rippa, A. L., Kalabusheva, E. P., & Vorotelyak, E. A. (2019). Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*, 8(6), 607. <https://doi.org/10.3390/cells8060607>
- Rousel, J., Saghari, M., Pagan, L., Nădăban, A., Gambrah, T., Theelen, B., de Kam, M. L., Haakman, J., van der Wall, H. E. C., Feiss, G. L., Niemeyer-van der Kolk, T., Burggraaf, J., Bouwstra, J. A., Rissmann, R., & van Doorn, M. B. A. (2023). Treatment with the Topical Antimicrobial Peptide Omiganan in Mild-to-Moderate Facial Seborrheic Dermatitis versus Ketoconazole and Placebo: Results of a Randomized Controlled Proof-of-Concept Trial. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14315. <https://doi.org/10.3390/ijms241814315>
- Saunte, D. M. L., Gaitanis, G., & Hay, R. J. (2020). Malassezia-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00112>
- Shamloul, G., & Khachemoune, A. (2021). An updated review of the sebaceous gland and its role in health and diseases Part 1: Embryology, evolution, structure, and function of sebaceous glands. *Dermatologic Therapy*, 34(1). <https://doi.org/10.1111/dth.14695>
- Sinha, S., Lin, G., & Ferenczi, K. (2021). The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clinics in Dermatology*, 39(5), 829–839. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.08.021>
- Skowron, K., Bauza-Kaszewska, J., Kraszewska, Z., Wiktorczyk-Kapischke, N., Grudlewska-Buda, K., Kwiecińska-Piróg, J., Wałęcka-Zacharska, E., Radtke, L., & Gospodarek-Komkowska, E. (2021). Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms*, 9(3), 543. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030543>
- Smythe, P., & Wilkinson, H. N. (2023). The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3950. <https://doi.org/10.3390/ijms24043950>

- Sobhan, M., Gholampoor, G., Firozian, F., Mohammadi, Y., & Mehrpooya, M. (2019). Comparison of efficacy and safety of atorvastatin 5% lotion and betamethasone 0.1% lotion in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 12, 267–275. <https://doi.org/10.2147/CCID.S196412>
- Sowell, J., Pena, S. M., & Elewski, B. E. (2022). Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs & Aging*, 39(5), 315–321. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00930-5>
- Šuler Baglama, Š., & Trčko, K. (2022). Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Acta Dermatovenereologica Alpina Pannonica et Adriatica*, 31(3). <https://doi.org/10.15570/actaapa.2022.16>
- Theelen, B., Cafarchia, C., Gaitanis, G., Bassukas, I. D., Boekhout, T., & Dawson, T. L. (2018). *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Medical Mycology*, 56, 10–25. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx134>
- Tucker, D., & Masood, S. (2023). *Seborrheic Dermatitis*.
- Vest, B. E., & Krauland, K. (2022). *Malassezia Furfur*.
- Victoire, A., Magin, P., Coughlan, J., & van Driel, M. L. (2019). Interventions for infantile seborrhoeic dermatitis (including cradle cap). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD011380. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011380.pub2>
- Vincenzi, C., & Tosti, A. (2020). Efficacy and Tolerability of a Shampoo Containing Broad-Spectrum Cannabidiol in the Treatment of Scalp Inflammation in Patients with Mild to Moderate Scalp Psoriasis or Seborrheic Dermatitis. *Novel Treatments-Research Article Skin Appendage Disord*, 6, 355–361. <https://doi.org/10.1159/000510896>
- Wang, Y.-R., Zhu, T., Kong, F.-Q., Duan, Y.-Y., Galzote, C., & Quan, Z.-X. (2022). Infant Mode of Delivery Shapes the Skin Mycobiome of Prepubescent Children. *Microbiology Spectrum*, 10(5). <https://doi.org/10.1128/spectrum.02267-22>
- Wertz, P. (2018). Epidermal Lamellar Granules. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31(5), 262–268. <https://doi.org/10.1159/000491757>
- Wikramanayake, T. C., Borda, L. J., Miteva, M., & Paus, R. (2019). Seborrheic dermatitis—Looking beyond *Malassezia*. In *Experimental Dermatology* (Vol. 28, Issue 9, pp. 991–1001). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/exd.14006>

- Yan, B., Liu, N., Li, J., Li, J., Zhu, W., Kuang, Y., Chen, X., & Peng, C. (2020). The role of Langerhans cells in epidermal homeostasis and pathogenesis of psoriasis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(20), 11646–11655. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15834>
- Yang, G., Seok, J. K., Kang, H. C., Cho, Y. Y., Lee, H. S., & Lee, J. Y. (2020). Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>
- Yang, Y., Qu, L., Mijakovic, I., & Wei, Y. (2022). Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microbial Cell Factories*, 21(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01901-6>
- Yousef, H., Alhajj, M., & Sharma, S. (2022). *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*.
- Yousef, H., Miao, J. H., Alhajj, M., & Badri, T. (2022). *Histology, Skin Appendages*.
- Yu, R., Cao, S., Liu, Y., Si, X., Fang, T., Sun, X., Dai, H., Xu, J., Fang, H., & Chen, W. (2018). Highly effective biosynthesis of N-acetylated human thymosin β 4 (T β 4) in *Escherichia coli*. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(sup3), S95–S104. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1489268>
- Yu, R., Lin, Q., Zhai, Y., Mao, Y., Li, K., Gao, Y., Liu, Y., Fu, L., Fang, T., Zhao, M., Guan, L., Hou, L., Xu, J., & Chen, W. (2021). *Recombinant human thymosin beta-4 (rhTb4) improved scalp condition and microbiome homeostasis in seborrheic dermatitis*. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13897>
- Zimmer, S. E., & Kowalczyk, A. P. (2020). The desmosome as a model for lipid raft driven membrane domain organization. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*, 1862(9), 183329. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183329>
- Zirwas, M. J., Draelos, Z. D., DuBois, J., Kircik, L. H., Moore, A. Y., Stein Gold, L., Alonso-Llamazares, J., Bukhalo, M., Bruce, S., Eads, K., Green, L. J., Guenther, S. T., Ferris, L. K., Forman, S. B., Kempers, S. E., Lain, E., Lynde, C. W., Pariser, D. M., Toth, D. P., ... Berk, D. R. (2023). Efficacy of Roflumilast Foam, 0.3%, in Patients With Seborrheic Dermatitis. *JAMA Dermatology*, 159(6), 613. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.0846>

Anexos

Anexo 1 - Frequência da DS por meses em relação a dados climáticos (Imagem retirada de Ozkok Akbulut et al., 2021)

Table 1. Seborrheic dermatitis frequency by months with respect to climate database findings

Months	Frequency	Monthly min temperature (°C)	Monthly max temperature (°C)	Monthly mean temperature (°C)	Monthly min humidity (%)	Monthly max humidity (%)	Monthly mean humidity (%)	Total hours of sunshine per month	Average hours of sunshine per day	Monthly max sphering solar radiation (KW/m ²)
January	6.6	-0.4	16.2	7.3	32.0	99.5	80.9	110.7	3.6	165.3
February	7.1	-0.7	21.0	8.0	25.5	99.5	80.3	157.3	5.5	251.7
March	6.4	1.3	23.8	10.4	18.0	99.5	74.9	225.2	7.3	338.9
April	5.6	4.7	27.0	12.4	11.0	99.5	70.0	256.5	8.6	444.9
May	5.9	9.7	32.5	18.8	13.3	99.7	69.5	305.4	9.9	491.3
June	3.8	15.6	33.6	23.7	12.7	99.7	72.9	235.1	7.8	469.4
July	3.9	18.0	33.9	25.1	14.5	100	59.4	329.4	10.7	477.6
August	4.	19.1	33.0	25.7	16.0	100	69.6	297.9	9.6	434.8
September	5.	12.7	32.3	22.1	18.0	100	69.4	244.2	8.2	354.9
October	5.8	9.9	29.5	18.1	30.0	99.5	82.0	200.7	6.5	282.9
November	6.7	6.4	24.8	14.9	37.5	99.5	82.3	140.8	4.7	194.7
December	7.3	1.4	18.3	9.1	39.5	99.5	83.4	89.3	2.9	138.6
Total (within 2-year period)	5.9	8.5	27.6	16.7	21.6	99.7	74.3	216.8	7.1	342.4

Anexo 2 - Efetividade do tratamento em cada grupo (Imagem retirada de R.-L. Gu & Wang, 2020)

Table 2 - Effective rate after treatment of each group.

Variable	Very satisfied or satisfied			
	Effective rate after 4 weeks	Effective rate after 12 weeks	χ^2	p
Salicylic acid group	0	73.3%		
IPL group	0	73.3%		
Salicylic acid and IPL group	53.3%	86.7%	68.39	$p < 0.0001$

IPL: intense pulsed light.