REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

DISBIOSE CUTÂNEA E ALTERAÇÕES DA BARREIRA EPIDÉRMICA NA DERMATITE ATÓPICA: PAPEL DOS METABÓLITOS MICROBIANOS, DA INFLAMAÇÃO TIPO 2 E DAS ESTRATÉGIAS DE RESTAURAÇÃO DA HOMEOSTASE DA PELE

CUTANEOUS DYSBIOSIS AND EPIDERMAL BARRIER ALTERATIONS IN ATOPIC DERMATITIS: ROLE OF MICROBIAL METABOLITES, TYPE 2 INFLAMMATION, AND STRATEGIES TO RESTORE SKIN HOMEOSTASIS

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 16/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794582442

Maria Ximena Cuellar Melo[1]

Natalia Fernández Castellanos[2]

Rodrigo José Pumagualli Carrasco[3]

Emily Leonor Cabrera Tobar[4]

Camila Natalia Arévalo Vintimilla[5]

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica na qual alterações estruturais da epiderme, respostas imunes do tipo 2 e desequilíbrios da microbiota cutânea interagem de modo bidirecional. Objetiva-se analisar a contribuição da disbiose, de metabólitos microbianos e de vias inflamatórias para a perda da homeostase epidérmica e discutir a consistência das estratégias de restauração cutânea. Realizou-se revisão narrativa crítica, com consulta direcionada a publicações científicas e diretrizes clínicas verificáveis, sem protocolo de revisão sistemática, triagem PRISMA ou coleta primária de dados. A síntese foi organizada por fisiopatologia da barreira, ecologia microbiana, mediadores metabólicos, inflamação tipo 2, avaliação clínica e intervenções. Evidências genéticas, mecanísticas e observacionais sustentam a interação entre filagrina, lipídios epidérmicos, citocinas IL-4 e IL-13 e predomínio de Staphylococcus aureus nas exacerbações. Estudos iniciais de bacterioterapia demonstram plausibilidade e alterações microbiológicas, mas eficácia clínica sustentada e segurança de longo prazo ainda exigem confirmação. Diretrizes contemporâneas apoiam hidratantes, anti-inflamatórios tópicos e, conforme gravidade e elegibilidade, terapias sistêmicas direcionadas; intervenções com probióticos e metabólitos permanecem heterogêneas. Conclui-se que a restauração da homeostase requer manejo integrado e individualizado, distinguindo desfechos clínicos comprovados de marcadores exploratórios e hipóteses translacionais.

Palavras-chave: Dermatite atópica; Microbiota cutânea; Disbiose; Barreira epidérmica; Inflamação tipo 2.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disorder in which

epidermal structural defects, type 2 immune responses, and disturbances of the skin microbiota interact bidirectionally. This article analyzes the contribution of dysbiosis, microbial metabolites, and inflammatory pathways to disrupted epidermal homeostasis and critically examines the evidence supporting skin-restoration strategies. A narrative critical review was conducted using targeted consultation of verifiable scientific publications and clinical guidelines; no formal systematic-review protocol, PRISMA screening, or primary data collection was undertaken. The synthesis addresses barrier pathophysiology, microbial ecology, metabolic mediators, type 2 inflammation, clinical assessment, and interventions. Genetic, mechanistic, and observational findings support interactions among filaggrin, epidermal lipids, IL-4 and IL-13 signaling, and Staphylococcus aureus predominance during flares. Early bacteriotherapy studies demonstrate biological plausibility and microbiological effects, whereas sustained clinical efficacy and long-term safety require further confirmation. Contemporary guidelines support moisturizers, topical anti-inflammatory agents, and, according to disease severity and patient eligibility, targeted systemic therapies; probiotic and metabolite-based interventions remain heterogeneous. Restoring cutaneous homeostasis therefore requires integrated, individualized management that separates established clinical outcomes from exploratory biomarkers and translational hypotheses.
Keywords: Atopic dermatitis; Skin microbiota; Dysbiosis; Epidermal barrier; Type 2 inflammation.

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica constitui uma enfermidade inflamatória crônica, recidivante e clinicamente heterogênea, caracterizada por prurido

persistente, xerose, lesões eczematosas e repercussões sobre sono, bem-estar e funcionamento cotidiano. Durante muito tempo, as explicações centraram-se sobretudo na alergia e na hiper-reatividade imunológica; contudo, estudos de genética epidérmica e ecologia microbiana consolidaram uma compreensão integrada da pele como órgão de barreira e habitat de comunidades de microrganismos. A hipótese de que inflamação e disfunção estrutural se influenciam mutuamente ajuda a explicar por que o controle de uma única via raramente elimina toda a carga da doença. Em consequência, o tratamento deve considerar tanto a atividade inflamatória quanto os fatores cotidianos que comprometem a superfície cutânea, incluindo irritantes, ressecamento, infecções e dificuldades de adesão (Palmer et al., 2006; Kashaf; Kong, 2024).

A microbiota cutânea compreende bactérias, fungos, vírus e outros microrganismos cuja distribuição varia entre áreas sebáceas, úmidas e secas, de acordo com idade, ambiente, higiene e características individuais. Esse conjunto não pode ser descrito simplesmente como benéfico ou patogênico: as mesmas espécies podem exercer funções distintas dependendo da linhagem, do nicho e da resposta do hospedeiro. Na dermatite atópica, o predomínio de Staphylococcus aureus em determinados períodos de exacerbação oferece uma associação consistente entre alterações ecológicas e atividade clínica, mas não significa que uma cultura positiva, isoladamente, seja sinônimo de infecção invasiva. A diversidade microbiana também não constitui marcador universal de saúde, porque sua interpretação depende do local de coleta e da resolução analítica utilizada (Kong et al., 2012; Huang et al., 2025).

A relevância dos metabólitos microbianos ampliou o debate para além da simples presença ou ausência de determinadas bactérias. Produtos derivados do metabolismo do triptofano, ácidos graxos de cadeia curta e moléculas associadas à competição entre microrganismos podem atuar em queratinócitos, receptores imunológicos e mecanismos de diferenciação epidérmica. Entretanto, parte importante desse conhecimento provém de culturas celulares, modelos animais e associações entre perfis químicos e gravidade clínica, tornando inadequado inferir que a administração de qualquer metabólito restabeleça a barreira em pacientes. A interação entre a microbiota intestinal e a pele acrescenta possibilidades mecanísticas, mas também introduz fatores de confusão nutricionais, farmacológicos e ambientais que precisam ser reconhecidos (Rios-Carlos et al., 2024; Huang et al., 2025).

A pergunta que orienta esta revisão é como a disbiose cutânea, os produtos metabólicos dos microrganismos e a inflamação tipo 2 se articulam com a perda da função de barreira, e quais estratégias possuem evidências suficientes para promover melhoria clínica. Busca-se caracterizar componentes estruturais e imunológicos, comparar observações longitudinais e experimentais, discutir limitações de marcadores e examinar o lugar de intervenções convencionais e emergentes. A contribuição pretendida é oferecer síntese interdisciplinar útil à pesquisa e à tomada de decisão clínica, sem atribuir a esta revisão resultados experimentais próprios e sem converter mecanismos plausíveis em recomendações terapêuticas automáticas. A avaliação da força da evidência constitui, assim, parte do próprio objeto investigado.

2. METODOLOGIA

O trabalho foi estruturado como revisão narrativa crítica da literatura, com abordagem qualitativa e síntese interpretativa de evidências científicas e orientações clínicas. Foram consultadas publicações localizadas em páginas de periódicos científicos e registros bibliográficos públicos, incluindo PubMed, artigos disponibilizados por editoras e as diretrizes da American Academy of Dermatology. A busca direcionada foi orientada por combinações conceituais dos termos atopic dermatitis, skin microbiome, dysbiosis, epidermal barrier, filaggrin, Staphylococcus aureus, type 2 inflammation, microbial metabolites, tryptophan, short-chain fatty acids e microbiota-targeted therapy. Não foi conduzida estratégia exaustiva e reproduzível em todas as bases indexadas, tampouco protocolo de revisão sistemática formal. Por isso não se apresentam contagens PRISMA, avaliações quantitativas de risco de viés ou estimativas combinadas de efeitos.

A seleção privilegiou estudos diretamente relacionados ao problema, com identificação bibliográfica verificável, relevância metodológica e diversidade de desenhos. Trabalhos genéticos fundadores foram mantidos para contextualizar a filagrina; estudos longitudinais da microbiota foram considerados para discutir temporalidade; ensaios clínicos serviram para diferenciar alteração microbiológica e resposta clínica; revisões recentes foram utilizadas para integrar vias inflamatórias e metabolismo microbiano. Documentos de diretrizes foram tratados como sínteses normativas de evidências, distintas de experimentos individuais. Publicações sobre eixo intestino-pele foram utilizadas para explorar hipóteses plausíveis, respeitando o fato de que metabólitos circulantes e colonização cutânea não são medidas intercambiáveis. Essa organização evita comparações diretas entre desfechos incompatíveis.

Na análise, cada afirmação foi examinada segundo o tipo de evidência disponível e sua proximidade com a prática clínica. Para dados observacionais, consideraram-se associações e potenciais fatores de confusão; para resultados in vitro ou em animais, a inferência ficou restrita ao mecanismo experimental; para estudos intervencionistas, destacou-se a população, a duração e o desfecho efetivamente avaliado. A discussão organiza convergências, divergências e limitações da literatura, sem atribuir causalidade a achados transversais. Por se tratar de síntese secundária de materiais publicados, não houve recrutamento, entrevistas, manipulação terapêutica ou acesso a dados identificáveis de pacientes. A principal limitação é o caráter não exaustivo da seleção, que impede afirmar abrangência de todos os estudos publicados.

Uma particularidade metodológica merece destaque: termos como restauração, eubiose e homeostase podem possuir significados operacionais diferentes em pesquisas microbiológicas e ensaios clínicos. Aumento da diversidade bacteriana, redução de uma espécie específica, mudança do pH e diminuição do escore de gravidade são desfechos distintos. O texto não equipara essas medidas, pois uma intervenção pode modificar a composição da microbiota sem produzir benefício clínico demonstrável, assim como um anti-inflamatório pode melhorar lesões antes que seja observada qualquer mudança estável da comunidade microbiana. A distinção entre biomarcador, mecanismo, resultado substituto e benefício percebido pelo paciente orienta toda a interpretação.

3. BARREIRA EPIDÉRMICA E HOMEOSTASE CUTÂNEA

A epiderme exerce funções de proteção mecânica, limitação da perda de água e controle da penetração de substâncias externas. No

estrato córneo, corneócitos e lipídios intercelulares formam uma estrutura cuja eficácia depende da diferenciação dos queratinócitos, do processamento proteolítico adequado e da organização dos lipídios. Ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres colaboram para regular a permeabilidade, enquanto proteínas como filagrina, loricrina e involucrina participam da maturação epidérmica. Esse sistema integra barreira física e superfície bioquímica: o pH, a hidratação e os componentes do fator natural de hidratação influenciam tanto a atividade de enzimas quanto o microambiente ecológico. A dermatite atópica pode comprometer vários desses componentes de maneira simultânea, o que explica parte de sua heterogeneidade clínica (Palmer et al., 2006; Howell et al., 2007).

O papel da filagrina é especialmente instrutivo porque evidencia a interação entre predisposição genética e ambiente. Variantes com perda de função no gene FLG aumentam a susceptibilidade a fenótipos atópicos em determinados grupos populacionais, mas não explicam todos os casos de dermatite nem determinam isoladamente o curso clínico. A redução funcional da filagrina também pode resultar da ação de citocinas inflamatórias, mesmo na ausência de variantes genéticas conhecidas. Portanto, o déficit de barreira é simultaneamente condição predisponente e consequência de inflamação persistente. Uma interpretação adequada distingue variantes hereditárias, expressão da proteína em lesões e medidas clínicas da função epidérmica, porque cada nível revela um aspecto diferente da fisiopatologia (Palmer et al., 2006; Howell et al., 2007).

A perda transepidérmica de água, frequentemente representada pela sigla TEWL, permite estimar um componente da integridade da barreira, mas depende de temperatura, umidade, local examinado,

tratamento prévio e condições de mensuração. Valores elevados são compatíveis com aumento da permeabilidade cutânea, embora não identifiquem automaticamente seu mecanismo molecular. O pH superficial constitui outro indicador de interesse, especialmente porque variações podem favorecer atividade de proteases e modificar a competição entre espécies microbianas. Além disso, regiões sem lesão visível podem apresentar diferenças funcionais em relação à pele de pessoas sem dermatite. Essa continuidade entre pele aparentemente íntegra e pele clinicamente inflamada é relevante para o planejamento de medidas preventivas e para entender a necessidade de cuidado de manutenção (Kashaf; Kong, 2024).

Na prática, preservar a barreira significa considerar mecanismos variados, não apenas aplicar uma substância oclusiva. Produtos hidratantes podem fornecer umectantes, emolientes e agentes que diminuem a perda de água, enquanto a escolha da formulação depende de tolerabilidade, idade, área corporal e disponibilidade. Irritação por fragrâncias ou excipientes pode comprometer a adesão e provocar sintomas semelhantes à atividade da doença. O uso de preparações sem indicação clara ou a substituição de medidas anti-inflamatórias por cosméticos supostamente microbiológicos pode atrasar o controle de manifestações relevantes. As diretrizes clínicas reconhecem o cuidado contínuo da barreira como eixo terapêutico, mas não como substituto universal do tratamento da inflamação já estabelecida (Aad, 2025).

4. DISBIOSE E ECOLOGIA DA MICROBIOTA CUTÂNEA

A disbiose é frequentemente definida como alteração na composição ou na função de uma comunidade microbiana

associada a determinado estado de saúde. Na pele, essa definição exige cuidado porque a microbiota muda entre regiões anatômicas, fases da vida e condições ambientais, mesmo sem doença. Estudos sobre dermatite atópica identificam, durante exacerbações, predomínio de certas linhagens de Staphylococcus aureus e mudanças na diversidade de comunidades bacterianas. A observação longitudinal de crianças por Kong et al. (2012) mostrou que flutuações da microbiota acompanham fases de atividade e tratamento, reforçando a necessidade de considerar o tempo de coleta. Entretanto, a associação temporal não elimina a possibilidade de que o próprio processo inflamatório crie condições ecológicas favoráveis ao crescimento bacteriano.

A pele não constitui superfície passiva colonizada por espécies isoladas. Queratinócitos secretam peptídeos antimicrobianos, células imunes reconhecem estruturas microbianas e bactérias comensais produzem substâncias que interferem no crescimento de outros microrganismos. Em circunstâncias específicas, estafilococos coagulase-negativos podem reduzir a expansão de S. aureus ou atenuar sua atividade patogênica. Essa capacidade não deve ser generalizada indistintamente para toda espécie ou linhagem, visto que características genéticas podem modificar o comportamento de microrganismos considerados comensais. Pesquisas de microbiologia de precisão procuram justamente identificar atividades funcionais em vez de classificar todos os integrantes de um gênero como protetores ou nocivos (Nakatsuji et al., 2021; Huang et al., 2025).

A distribuição da microbiota também sofre influência de intervenções que não foram concebidas primariamente para alterá-la. Corticosteroides e outras estratégias anti-inflamatórias mudam

condições do hospedeiro; banhos, produtos de limpeza, emolientes e antibióticos podem modificar o pH, a disponibilidade de nutrientes e a competição microbiana. Em estudos clínicos, separar uma alteração de microbiota causada diretamente por um produto daquela que acompanha a melhora da dermatite é desafio metodológico relevante. Quando o eritema e as fissuras diminuem, o ambiente da lesão também muda, e a recolonização resultante pode ser consequência do tratamento eficaz. Por isso, a mensuração da composição antes e depois de uma intervenção não demonstra por si só que a mudança microbiana tenha mediado o benefício clínico (Kashaf; Kong, 2024).

A pesquisa contemporânea acrescenta informações sobre diversidade entre indivíduos, espécies e linhagens, além de diferenças entre crianças e adultos. Técnicas de sequenciamento de amplicons e metagenômica oferecem resoluções distintas; a primeira pode descrever grupos taxonômicos amplos, enquanto métodos mais aprofundados permitem explorar genes de virulência e potencial metabólico. Nenhuma dessas abordagens, isoladamente, demonstra que uma via esteja ativa no tecido ou que um metabólito seja produzido em concentração biologicamente relevante. A interpretação exige integração com transcriptômica, metabolômica, dados clínicos e desenho temporal. Essa prudência é central para evitar que perfis microbiológicos exploratórios sejam vendidos como diagnósticos individuais ou indicadores suficientemente validados de resposta terapêutica (Huang et al., 2025).

A perspectiva ecológica também recomenda observar como o processo de amostragem modifica o próprio fenômeno medido. Swabs, fitas adesivas e biópsias podem representar profundidades e

compartimentos diferentes, e os resultados obtidos a partir de uma lesão exsudativa não devem ser equiparados aos de uma região seca, sem inflamação visível. Em estudos de microbiota, a natureza composicional dos dados exige cuidado adicional: um aumento relativo de uma espécie pode refletir redução de outras, sem necessariamente indicar crescimento absoluto da primeira. Técnicas que associam quantificação de carga bacteriana e caracterização de linhagens ajudam a reduzir essa ambiguidade, mas não eliminam dificuldades de padronização. A documentação de banhos recentes, produtos aplicados, local anatômico e intensidade da doença é necessária para interpretar resultados e compará-los ao longo do tempo. Essas exigências tornam o desenho do estudo tão importante quanto a tecnologia escolhida para sequenciamento.

Na avaliação clínica, a noção de microbiota saudável precisa ser funcional e contextualizada. Uma comunidade relativamente pouco diversa pode ser compatível com determinadas regiões anatômicas em pessoas sem lesões, assim como diversidade elevada não implica ausência de microrganismos capazes de causar dano. A diversidade deve ser interpretada junto com características da barreira, incidência de exacerbações, respostas de defesa e histórico de tratamentos. A tentativa de estabelecer uma composição universal e ideal desconsidera que comunidades microbianas são afetadas pela idade e pelos ambientes de vida. Em vez de buscar uma assinatura estática de normalidade, torna-se mais relevante compreender quais atividades microbianas favorecem resistência à colonização oportunista e quais condições permitem a persistência de funções protetoras. Essa orientação abre oportunidades para intervenções mais específicas sem superestimar a utilidade de testes comerciais isolados.

5. STAPHYLOCOCCUS AUREUS E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA

O protagonismo de Staphylococcus aureus na dermatite atópica decorre de sua frequência em lesões ativas, da capacidade de expressar fatores de virulência e da relação observada com exacerbações. A colonização pode ser favorecida por alterações do pH, exposição de componentes da matriz e perda de defesa antimicrobiana local, condições associadas à inflamação e à deterioração da barreira. Proteases, toxinas e outras moléculas bacterianas podem agravar a integridade epidérmica e estimular células do sistema imune. Ao mesmo tempo, nem toda colonização significa infecção cutânea que demande antibiótico sistêmico. A distinção entre colonização, sobrecrescimento e infecção clinicamente relevante evita intervenções desnecessárias e seus custos microbiológicos (Kashaf; Kong, 2024; Huang et al., 2025).

Um mecanismo de interesse envolve a capacidade de certas cepas de interagir com queratinócitos e vias inflamatórias, ampliando a liberação de sinais de alarme epiteliais. Ao fragilizar componentes de adesão e diferenciação, esse processo pode permitir maior penetração de estímulos ambientais e manutenção do prurido. Contudo, resultados obtidos com uma cepa laboratorial específica não devem ser automaticamente atribuídos a todos os isolados clínicos. Diferenças genômicas entre cepas foram documentadas em pacientes com dermatite e pessoas sem a doença, o que sustenta a importância da identificação funcional. A virulência constitui propriedade contextual, dependente da interação entre bactéria, hospedeiro e outras espécies presentes (Kashaf; Kong, 2024).

O conceito de ciclo de amplificação ajuda a compreender a persistência da doença: a inflamação reduz a expressão de proteínas estruturais e de componentes da defesa cutânea; a barreira enfraquecida altera o nicho; certas linhagens bacterianas proliferam e liberam fatores capazes de aprofundar o processo inflamatório. Esse modelo é biologicamente coerente e apoiado por estudos complementares, mas não indica que todos os pacientes sigam uma única sequência causal. Em alguns indivíduos, o defeito de barreira pode anteceder o quadro clínico; em outros, fatores imunes ou ambientais assumem maior relevância. A presença de distintas trajetórias fisiopatológicas explica a procura por critérios mais precisos de estratificação e por tratamentos que atuem em múltiplas dimensões (Palmer et al., 2006; Kashaf; Kong, 2024).

Diante da frequência da colonização, pode parecer atraente recomendar antimicrobianos tópicos de maneira universal. Essa inferência, entretanto, é incompatível com recomendações contemporâneas que desaconselham o uso rotineiro e indiscriminado desses agentes na dermatite atópica sem indicação específica. O risco de resistência, irritação, seleção de organismos oportunistas e perturbação de comunidades comensais deve ser ponderado. Quando há sinais clínicos de infecção secundária, a avaliação deve distinguir gravidade, extensão e necessidade de tratamento direcionado. A prevenção de exacerbações depende sobretudo de controle anti-inflamatório, cuidado com a barreira e acompanhamento adequado, e não de uma estratégia permanente de esterilização da pele (Aad, 2025).

6. INFLAMAÇÃO TIPO 2 E DEFESA EPIDÉRMICA

A inflamação tipo 2 reúne respostas nas quais participam linfócitos Th2, células linfoides inatas do grupo 2 e mediadores como IL-4 e IL-13. Na dermatite atópica, essas citocinas têm papel importante tanto na manutenção de respostas imunes quanto na alteração da diferenciação epidérmica. Estudos celulares demonstram que IL-4 e IL-13 podem reduzir a expressão de filagrina e de outras proteínas associadas ao estrato córneo, aproximando mecanisticamente o processo imunológico da disfunção estrutural. A via de sinalização envolvendo STAT6 constitui uma das pontes entre estímulos citocínicos e alterações de expressão gênica. Ainda assim, o padrão de inflamação varia conforme idade, fenótipo, duração das lesões e características individuais (Howell et al., 2007; Furue e colaboradores, 2020).

O prurido ocupa posição central nessa rede. Citocinas inflamatórias, mediadores neuronais e alterações da barreira favorecem sensações que levam ao ato de coçar, introduzindo trauma repetitivo, escoriações e maior exposição de camadas subjacentes. O ciclo prurido-coçadura influencia sono, atenção, comportamento e qualidade de vida e pode persistir mesmo quando o eritema parece discreto. A investigação do prurido precisa ir além da inspeção visual, incorporando relatos do paciente e avaliações de interferência noturna. O tratamento anti-inflamatório e a hidratação podem reduzir parte dos estímulos periféricos; casos selecionados podem exigir terapias dirigidas a vias envolvidas no prurido. A importância clínica da melhoria do sono não deve ser ocultada por métricas exclusivamente cutâneas (Aad, 2025).

A resposta tipo 2 também modifica condições de defesa contra microrganismos. Determinadas citocinas interferem na produção de peptídeos antimicrobianos e no equilíbrio de respostas imunes

locais, contribuindo para um microambiente permissivo à colonização por S. aureus. Entretanto, a vulnerabilidade infecciosa não decorre exclusivamente dessa via, pois fissuras, escoriações, tratamento, microbiota e fatores individuais também contam. Modelos explicativos que atribuem toda a disbiose ao sistema imune deixam de considerar o papel ativo das moléculas bacterianas; modelos exclusivamente microbianos, por sua vez, ignoram a predisposição imunológica e estrutural do hospedeiro. A leitura mais compatível com a literatura reconhece a circularidade dos processos e a possibilidade de diferentes pontos de entrada (Kashaf; Kong, 2024).

A centralidade de IL-4 e IL-13 fornece justificativa biológica para terapias que bloqueiam componentes da sinalização tipo 2, como agentes biológicos direcionados a receptores ou citocinas específicas. Ensaios clínicos e diretrizes oferecem suporte à sua utilização em pacientes elegíveis com doença moderada a grave, observadas indicações e perfis de segurança. Contudo, respostas clínicas favoráveis não significam que todos os mecanismos da dermatite tenham sido corrigidos, e o tratamento não deve ser descrito como cura da predisposição genética. Além disso, modificações concomitantes da microbiota podem ocorrer como consequência da redução da inflamação e não demonstram automaticamente um efeito antimicrobiano direto da medicação. A diferença entre alvo farmacológico e repercussão ecológica permanece fundamental (Aad, 2025).

7. METABÓLITOS MICROBIANOS E SINALIZAÇÃO EPIDÉRMICA

Os microrganismos participam de redes metabólicas nas quais nutrientes, secreções do hospedeiro e produtos de outras espécies

são transformados em moléculas potencialmente ativas. Ácidos graxos de cadeia curta, derivados do triptofano e produtos com atividade antimicrobiana constituem grupos frequentemente discutidos em pesquisas sobre dermatite atópica. Sua relevância depende de produção local ou sistêmica, transporte, concentração, acessibilidade aos receptores e condições do tecido. Identificar uma molécula na metabolômica não demonstra, isoladamente, que ela produziu determinado efeito clínico. Por isso, a pesquisa translacional precisa estabelecer sequência coerente entre presença do metabólito, ativação de vias e modificação de desfechos relevantes, preferencialmente em estudos controlados (Huang et al., 2025; Rios-Carlos et al., 2024).

Metabólitos do triptofano podem interagir com o receptor de hidrocarbonetos arílicos, frequentemente identificado como AhR. Em modelos celulares, a ativação dessa via influencia diferenciação de queratinócitos, expressão de proteínas epidérmicas e respostas imunológicas. Entretanto, o AhR responde a ligantes variados, com perfis de atividade e toxicidade distintos; classificá-lo simplesmente como receptor protetor pode obscurecer essa complexidade. A existência de fármacos tópicos que modulam a via reforça seu interesse terapêutico, mas a farmacologia de moléculas padronizadas não é equivalente à exposição espontânea a misturas heterogêneas de metabólitos produzidos por comunidades microbianas. Assim, a plausibilidade de um mecanismo exige caracterização molecular e não autoriza prescrição empírica de suplementos (Furue e colaboradores, 2020).

Ácidos graxos de cadeia curta derivados sobretudo do metabolismo intestinal são estudados por possíveis repercussões sobre células imunes, regulação epigenética e integridade de barreiras epiteliais.

A hipótese de comunicação intestino-pele propõe que moléculas circulantes e mudanças de sinalização imunológica possam influenciar a inflamação cutânea. No entanto, grande parte dos resultados corresponde a modelos experimentais ou estudos observacionais nos quais dieta, idade, antibióticos e ambiente representam variáveis difíceis de controlar. A presença de associações entre concentração sérica e gravidade não demonstra que elevar artificialmente um metabólito específico reduzirá o eczema. Da mesma forma, a melhora clínica após modulação intestinal não comprova que o efeito tenha sido mediado exclusivamente pela pele (Rios-Carlos et al., 2024).

A atividade antimicrobiana entre espécies constitui outra dimensão funcional da metabolização. Certas bactérias comensais produzem peptídeos ou moléculas capazes de reduzir crescimento de S. aureus ou interferir em sistemas regulatórios associados à virulência. Esses produtos podem oferecer alternativa conceitual à administração indiscriminada de antibióticos, mas sua tradução clínica depende de formulações estáveis, concentração eficaz, distribuição na superfície e ausência de efeitos indesejados. Ensaio inicial com Staphylococcus hominis A9 demonstrou redução de marcadores microbiológicos, sem comprovar melhora significativa da gravidade no conjunto de participantes. O exemplo é particularmente valioso porque demonstra como plausibilidade microbiológica e benefício clínico precisam ser examinados separadamente (Nakatsuji et al., 2021).

8. EIXO INTESTINO–PELE E LIMITES DA TRANSLACIONALIDADE

A investigação do eixo intestino-pele busca compreender como comunidades intestinais, alimentos, vias metabólicas e imunidade

sistêmica podem influenciar doenças cutâneas. Esse campo oferece hipóteses relevantes para a dermatite atópica, sobretudo pela possibilidade de que metabólitos microbianos modulem respostas regulatórias e condições inflamatórias em tecidos distantes. No entanto, o conceito de eixo biológico não deve ser confundido com um mecanismo único e comprovado para todos os pacientes. Diferenças de dieta, antibióticos, localização geográfica e acesso a cuidados alteram tanto o microbioma intestinal quanto os resultados clínicos. A direção temporal também pode ser complexa: sintomas, restrições alimentares e tratamentos iniciados após a doença interferem nas amostras coletadas (Rios-Carlos et al., 2024).

Estudos sobre probióticos, prebióticos e simbióticos apresentam resultados heterogêneos porque produtos, cepas, doses, populações e desfechos não são equivalentes. Uma formulação contendo determinada bactéria não produz necessariamente o mesmo efeito de outra preparação que compartilhe apenas a designação de gênero. Também há diferença entre prevenção de desenvolvimento da doença, tratamento de eczema estabelecido e prevenção de novas exacerbações. Misturar esses objetivos pode levar a sínteses excessivamente otimistas. Em particular, resultados de pequena amostra ou de duração curta não estabelecem segurança e eficácia sustentadas em crianças, gestantes, pacientes imunossuprimidos ou adultos com doença grave. Diretrizes e revisões recentes recomendam interpretação prudente e não sustentam substituição dos tratamentos estabelecidos por produtos microbiológicos (Aad, 2025).

Uma abordagem adequada aos metabólitos também requer distinguir origem intestinal e produção cutânea. Compostos com estrutura química semelhante podem alcançar a pele por vias

diferentes, em concentrações distintas, e interagir com receptores conforme o compartimento. Pesquisas que avaliam fezes, plasma e amostras da superfície cutânea respondem a questões complementares, mas não equivalentes. A heterogeneidade de protocolos de extração, armazenamento e métodos analíticos dificulta comparações e exige padronização antes de indicar valores de referência clínicos. Estudos longitudinais com avaliação de barreira, citocinas e microbioma podem esclarecer parte dessas relações, desde que incluam documentação do tratamento e caracterização detalhada do fenótipo da dermatite (Huang et al., 2025).

A comunicação de resultados nessa área demanda cuidado especial com expectativas de pacientes e familiares. A ideia de que uma dieta específica possa corrigir toda a inflamação ou de que qualquer probiótico restaure a microbiota normal simplifica um conjunto complexo de processos. Intervenções dietéticas restritivas sem indicação podem produzir prejuízo nutricional, sobretudo em crianças, enquanto testes comerciais de microbioma nem sempre apresentam utilidade clínica validada para orientar condutas. Informações de pesquisa devem ser apresentadas como hipóteses e não como garantias terapêuticas. A educação em saúde deve priorizar medidas de eficácia reconhecida, monitoramento dos sintomas, identificação de gatilhos individuais e diálogo com profissionais qualificados sobre intervenções ainda experimentais (Aad, 2025).

9. AVALIAÇÃO CLÍNICA E MARCADORES DE HOMEOSTASE

A avaliação da dermatite atópica precisa integrar sinais observáveis, extensão das lesões, prurido, sono e repercussões sobre qualidade

de vida. Instrumentos padronizados, como EASI e SCORAD, ajudam a quantificar componentes distintos da gravidade, mas possuem estruturas próprias e não devem ser utilizados como se medissem exatamente o mesmo fenômeno. Escalas relatadas pelos pacientes acrescentam informações que o exame físico pode não captar, especialmente quando o principal impacto envolve desconforto noturno ou limitações psicossociais. A avaliação longitudinal é mais informativa quando preserva o mesmo instrumento e documenta mudanças no tratamento. Um escore de gravidade não define sozinho o mecanismo fisiopatológico predominante nem estabelece qual componente da microbiota necessita ser modificado (Aad, 2025).

Indicadores instrumentais de barreira, como TEWL, hidratação do estrato córneo e pH, podem enriquecer estudos de mecanismo. Entretanto, tais medidas são sensíveis a variações ambientais e metodológicas e não substituem o diagnóstico clínico. Em pesquisas microbiológicas, o registro do local anatômico, do método de coleta, da intensidade de lesão e do uso recente de corticosteroides ou antimicrobianos é indispensável para interpretar resultados. Um aumento de diversidade após tratamento pode refletir alteração ecológica associada à melhora, mas não revela necessariamente sua causa. Combinar medidas de barreira e microbiota com evolução clínica pode aprimorar a compreensão, desde que os desfechos sejam definidos antes das análises e seus limites sejam explicitados (Kong et al., 2012).

Biomarcadores da resposta tipo 2, proteínas estruturais e metabólitos são candidatos a estratégias de estratificação. Sua utilidade potencial inclui identificar mecanismos predominantes, acompanhar respostas e gerar hipóteses terapêuticas

personalizadas. Contudo, para uso clínico rotineiro, um marcador precisa demonstrar reprodutibilidade analítica, validade em populações distintas e capacidade de orientar uma decisão melhor do que os procedimentos usuais. Correlação com gravidade não é suficiente; também importa saber se a medição muda a conduta e melhora desfechos relevantes. A ausência de limiares universais para muitos marcadores microbiológicos e metabólicos impede transformá-los em testes diagnósticos individuais, mesmo quando suas associações são biologicamente plausíveis (Huang et al., 2025).

Além da precisão técnica, a escolha de marcadores envolve questões de equidade e viabilidade. Sequenciamento e metabolômica demandam infraestrutura, controle de qualidade e interpretação especializada, recursos não uniformemente disponíveis entre serviços. Pacientes com eczema devem ter acesso ao cuidado efetivo mesmo quando tecnologias experimentais não estão disponíveis. A implementação de ferramentas de maior complexidade só se justifica quando seu benefício adicional é demonstrado e compatível com custos e necessidades locais. A pesquisa futura pode comparar modelos clínicos convencionais com estratégias integradas de biomarcadores, garantindo validação externa e evitando que o desempenho estatístico em amostras pequenas seja confundido com precisão em populações reais (Aad, 2025).

A análise de biomarcadores exige também reconhecer a diferença entre utilidade prognóstica e predição de resposta. Um perfil microbiano pode estar relacionado à gravidade da doença sem indicar qual medicamento será mais eficaz para um paciente específico. Para que um teste guie decisões, a pesquisa precisa mostrar ganho de desempenho em relação a informações clínicas já

disponíveis, calibração adequada e benefícios concretos ao modificar a conduta. Valores preditivos dependem da frequência do desfecho na população; portanto, um marcador identificado em centros de referência pode apresentar resultados diferentes em atenção primária. Também não basta obter associação estatisticamente significativa em múltiplas comparações de metabólitos: é necessário controlar descobertas falsas e replicar achados de maneira independente. Esses critérios protegem pacientes contra tratamentos direcionados por sinais de laboratório ainda instáveis.

A documentação de qualidade de vida deve considerar características relevantes para diferentes faixas etárias. Em crianças pequenas, os cuidadores frequentemente relatam sono interrompido, irritabilidade e dificuldades na aplicação de produtos; em adolescentes, imagem corporal, participação social e autonomia terapêutica podem adquirir maior relevância. Em adultos, sintomas podem interferir no trabalho, em relacionamentos e na saúde mental. Nenhum desses desfechos deve ser confundido com mecanismo imunológico medido em uma amostra. Em ensaios, a convergência entre redução de gravidade, melhora do prurido e benefício funcional oferece evidência mais robusta do que mudança isolada em um marcador laboratorial. A escolha transparente dos instrumentos e o registro de desfechos previamente definidos reduzem o risco de selecionar apenas resultados favoráveis depois da coleta, contribuindo para interpretações mais reprodutíveis.

10. HIDRATAÇÃO E TRATAMENTO TÓPICO DA BARREIRA

A utilização regular de hidratantes representa componente fundamental do manejo da dermatite atópica porque ajuda a

reduzir ressecamento e desconforto e pode favorecer a integridade da superfície epidérmica. Formulações diferem quanto a composição, oclusividade, textura e tolerabilidade, de modo que a seleção precisa considerar preferências individuais, idade, extensão da doença e condições climáticas. Produtos cosméticos complexos não são necessariamente superiores a opções simples bem toleradas. O benefício também depende de adesão contínua, que tende a diminuir quando o tratamento é desconfortável, caro ou incompatível com a rotina. A escolha compartilhada e a orientação sobre aplicação podem contribuir para resultados mais consistentes (Aad, 2025).

Inflamação ativa exige medidas farmacológicas proporcionais à gravidade e ao local acometido. Corticosteroides tópicos continuam tendo papel estabelecido, enquanto inibidores tópicos da calcineurina e outras modalidades podem ser escolhidos conforme características da área, necessidade de manutenção e avaliação profissional. O objetivo não é suprimir indefinidamente sinais inflamatórios sem monitoramento, mas alcançar controle sustentado e reduzir crises recorrentes. Estratégias de manutenção podem ser úteis em áreas com exacerbações frequentes, desde que previstas em plano individualizado. A orientação sobre quantidade, frequência e duração é tão relevante quanto a escolha do fármaco, pois uso insuficiente ou excessivo compromete eficácia e segurança (Aad, 2025).

A relação entre hidratação e microbiota deve ser descrita com cuidado. Ao reduzir fissuras e melhorar a superfície, os hidratantes podem modificar indiretamente condições ecológicas e padrões de colonização; entretanto, isso não significa que cada formulação possua atividade de normalização microbiana comprovada.

Produtos anunciados como prebióticos ou pós-bióticos podem conter ingredientes variados e necessitam de ensaios clínicos próprios para sustentar alegações específicas. A segurança requer atenção a sensibilidade individual, conservantes e fragrâncias, especialmente em crianças ou em pele intensamente inflamada. A linguagem comercial de equilíbrio do microbioma não pode substituir dados comparativos sobre redução de sintomas, necessidade de resgate terapêutico e qualidade de vida (Kashaf; Kong, 2024).

Banhos, compressas úmidas e outras medidas adjuvantes precisam ser aplicados de acordo com recomendações e tolerância, sem transformar procedimentos potencialmente úteis em rotina universal. A utilização de antissépticos e antimicrobianos na ausência de indicação clara pode aumentar irritação e alterar ecossistemas locais; a presença de bactérias na pele não constitui, por si, justificativa para erradicação. Para avaliação de eficácia, devem ser considerados desfechos como diminuição do prurido, recuperação do sono, redução das áreas inflamadas e capacidade de manter controle entre consultas. O cuidado com a barreira deve ser entendido como parte de um plano terapêutico amplo, acompanhado de educação para reconhecer piora, infecção e efeitos adversos (Aad, 2025).

11. TERAPIAS SISTÊMICAS E MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO

Em pacientes com dermatite atópica moderada a grave, o uso adequado de tratamento tópico pode não proporcionar controle suficiente. Nesses casos, a escolha de fototerapia ou agentes sistêmicos deve considerar extensão da doença, intensidade do prurido, repercussão funcional, histórico terapêutico, comorbidades

e acesso. Diretrizes atualizadas apresentam recomendações baseadas na avaliação de benefício e dano para medicamentos biológicos e inibidores de vias intracelulares de sinalização, além de alternativas imunossupressoras tradicionais. A decisão requer avaliação individualizada de indicações, contraindicações, acompanhamento laboratorial quando aplicável e riscos de segurança. Nenhuma dessas modalidades deve ser descrita como solução genérica para todos os fenótipos ou idades (Aad, 2025).

Agentes que interferem em componentes da inflamação tipo 2 permitem examinar, na prática, a importância fisiopatológica de IL-4 e IL-13. A melhora do eczema após bloqueio de vias específicas sustenta sua relevância clínica, mas permanece inadequado inferir que a disbiose tenha sido a causa única do benefício. Uma redução paralela da colonização por S. aureus pode decorrer da recuperação de barreira ou do ambiente inflamatório, não sendo prova de atividade bactericida direta. Esse ponto é importante para a interpretação de estudos que combinam amostras microbiológicas e desfechos clínicos. Mecanismo farmacológico conhecido, resposta terapêutica e mudança ecológica são informações complementares que precisam ser apresentadas separadamente (Kashaf; Kong, 2024; Aad, 2025).

A evolução das recomendações também evidencia que terapia direcionada não dispensa educação, hidratação ou acompanhamento de fatores agravantes. A redução de lesões pode diminuir necessidades de determinadas medidas, mas a prevenção de ressecamento e reconhecimento de exacerbações continuam relevantes. Em condições crônicas, resultados sustentados dependem de adesão, acesso e monitoramento periódico. Estudos de vida real podem acrescentar dados sobre persistência do

tratamento e subgrupos pouco representados em ensaios, embora estejam sujeitos a confundimento por indicação e seleção de pacientes. A integração dessas evidências requer atenção à diferença entre eficácia em ambiente controlado e efetividade em serviços com recursos diversos (Aad, 2025).

A segurança merece discussão específica porque tratamentos sistêmicos apresentam perfis diferentes e exigem cuidados proporcionais. Interações medicamentosas, infecções, condições clínicas concomitantes e planejamento reprodutivo podem influenciar decisões, sempre de acordo com a bula e as diretrizes aplicáveis. A descrição de uma classe farmacológica como segura de modo absoluto ignora diferenças entre indivíduos e duração de exposição. Além disso, a avaliação do benefício não deve se restringir ao aspecto visual das lesões, incorporando prurido, qualidade do sono e necessidade de intervenções adicionais. O julgamento clínico compartilhado continua essencial mesmo em terapias com alvos moleculares definidos, pois a complexidade da doença ultrapassa uma única via imune (Aad, 2025).

12. BACTERIOTERAPIA E MODULAÇÃO DIRETA DA MICROBIOTA

A bacterioterapia cutânea procura utilizar microrganismos comensais selecionados ou seus produtos para diminuir a expansão de patobiontes e recuperar funções do ecossistema. O princípio se diferencia da aplicação ampla de antibióticos porque pretende explorar relações competitivas e mecanismos locais de inibição. Entretanto, essa proposta depende de identificação rigorosa de linhagens, estabilidade da preparação, controle de contaminação e monitoramento da interação com o hospedeiro. A designação genérica de probiótico cutâneo pode esconder diferenças

metodológicas relevantes entre microorganismos vivos, fragmentos celulares, lisados e metabólitos isolados. Cada modalidade exige avaliação própria de eficácia e segurança, e não se deve transferir resultados de uma categoria para outra (Nakatsuji et al., 2021).

O ensaio de fase 1 com Staphylococcus hominis A9 ilustra o potencial e as limitações desse campo. Em adultos colonizados por S. aureus, a aplicação experimental foi associada a efeitos microbiológicos e atendeu ao objetivo primário de segurança, mas a gravidade global do eczema não apresentou diferença significativa no conjunto dos participantes. A curta duração e o tamanho restrito impedem estabelecer controle sustentado ou generalizar resultados para populações pediátricas. A pesquisa demonstrou que é possível modificar determinadas interações bacterianas na superfície cutânea, mas também mostrou a distância entre biomarcador alterado e benefício clínico confirmado. Essa leitura evita exagerar achados promissores e fornece orientação para futuros ensaios (Nakatsuji et al., 2021).

Outras estratégias propostas incluem prebióticos tópicos, pós-bióticos, agentes moduladores de pH e produtos destinados a favorecer populações comensais. A principal dificuldade reside na falta de uniformidade de formulações, definições e medidas de desfecho. Em estudos com cosméticos, a redução do ressecamento pode refletir componentes hidratantes convencionais, independentemente do ingrediente supostamente microbiológico. Em experimentos com microrganismos vivos, resultados podem variar conforme linhagem de S. aureus já presente no paciente e condições do nicho. Ensaios comparativos com controles adequados, identificação genômica, acompanhamento de longo

prazo e medidas clínicas validadas são necessários antes de recomendações amplas (Kashaf; Kong, 2024).

A implementação clínica de terapias baseadas em microbiota também envolve regulação, armazenamento e avaliação de riscos. Organismos viáveis podem ter comportamento variável em pessoas com barreira intensamente danificada ou imunossupressão, razão pela qual a demonstração de segurança em indivíduos selecionados não deve ser extrapolada indiscriminadamente. O controle de qualidade precisa documentar identidade, pureza, potência e estabilidade de cada formulação. Ao mesmo tempo, novas intervenções devem ser comparadas com tratamentos atuais, e não apenas com ausência de cuidados. A incorporação responsável dependerá de evidências de benefício adicional em desfechos que importam aos pacientes, como prurido, recaídas e qualidade de vida, além da demonstração de viabilidade econômica e acesso equitativo.

13. PREVENÇÃO, EDUCAÇÃO E CUIDADO CONTINUADO

A natureza recorrente da dermatite atópica torna o acompanhamento longitudinal componente decisivo do tratamento. Planos de ação devem explicar como manter a hidratação, reconhecer exacerbações, utilizar medicamentos prescritos e procurar avaliação diante de sinais de infecção ou piora importante. Em crianças, cuidadores desempenham papel central; em adolescentes e adultos, a autonomia para organizar rotinas e compreender gatilhos passa a ser igualmente relevante. Informações excessivamente complexas podem reduzir adesão, enquanto orientações claras e adaptadas às condições de vida favorecem continuidade. O cuidado não pode depender

exclusivamente de consultas em momentos de crise, pois decisões cotidianas influenciam a exposição a irritantes e a manutenção da barreira (Aad, 2025).

A orientação clínica precisa abordar o impacto psicossocial da doença. Prurido noturno, constrangimento com lesões visíveis e restrições de atividades podem interferir em relações familiares, desempenho escolar ou profissional e qualidade de vida. Desfechos centrados na pessoa ajudam a avaliar resultados que escores cutâneos isolados não captam. A existência de sofrimento emocional não implica que a dermatite seja essencialmente psicogênica; ao contrário, reconhece-se a interação entre sintomas físicos, sono e experiências sociais. A comunicação deve evitar culpabilizar pacientes por recaídas e permitir escolhas compartilhadas sobre formulações e estratégias de controle, respeitando recursos financeiros e possibilidades reais de adesão.

Questões de prevenção primária exigem diferenciação em relação ao tratamento da doença instalada. A hipótese de que intervenções precoces na barreira possam modificar o risco futuro de eczema ou sensibilização alérgica é biologicamente interessante, mas resultados de estratégias preventivas variam entre estudos e não autorizam promessa universal de prevenção. Da mesma forma, o emprego indiscriminado de probióticos na infância não constitui medida comprovada para todos os grupos. Recomendações devem considerar diretrizes específicas, população, idade e qualidade dos ensaios, evitando converter associações entre microbioma e risco em prescrições comerciais generalizadas. O acompanhamento pediátrico também deve distinguir eczema de outras dermatoses que exigem manejo diferente (Aad, 2025).

A equidade constitui dimensão importante da restauração de homeostase cutânea. Sistemas de saúde enfrentam diferenças de acesso a hidratantes, terapias especializadas, avaliação dermatológica e acompanhamento de eventos adversos. Intervenções de alto custo ou testes moleculares não devem se tornar condição para receber cuidados básicos bem fundamentados. Em regiões com recursos limitados, educação, escolha de produtos acessíveis e identificação de casos que necessitam de escalonamento terapêutico podem produzir impactos relevantes. A pesquisa futura deverá examinar não apenas eficácia em centros especializados, mas também implementação, custo, preferências e continuidade de cuidado em diferentes contextos. A noção de sucesso terapêutico precisa incorporar possibilidades concretas de manutenção dos benefícios.

14. RESULTADOS DA SÍNTESE E DISCUSSÃO CRÍTICA

A comparação das fontes indica convergência na existência de uma rede bidirecional entre disfunção de barreira, resposta imune tipo 2 e alterações da microbiota cutânea. Estudos sobre filagrina demonstram predisposição estrutural em parte dos pacientes; pesquisas experimentais mostram supressão de proteínas epidérmicas por citocinas; análises longitudinais descrevem variações de comunidades bacterianas durante exacerbações. Nenhuma dessas linhas, isoladamente, explica todos os fenótipos. Consideradas em conjunto, sustentam um modelo de interação no qual características do hospedeiro e fatores ambientais modificam a ecologia da pele e podem intensificar a inflamação. A convergência mecanística deve ser distinguida de validação de um único teste diagnóstico ou tratamento voltado ao microbioma (Palmer et al., 2006; Howell et al., 2007; Kong et al., 2012).

Uma divergência relevante aparece entre resultados de modulação microbiológica e resultados clínicos. Intervenções capazes de reduzir S. aureus ou modificar diversidade bacteriana nem sempre demonstram melhora suficiente em gravidade, prurido ou recorrência. Isso não invalida o mecanismo investigado, mas indica que ele pode não ser dominante em todos os pacientes ou que intensidade e duração da intervenção foram inadequadas. O exemplo da bacterioterapia inicial reforça a necessidade de ensaios maiores, com controles, estratificação por linhagens e acompanhamento prolongado. Por outro lado, terapias anti-inflamatórias clinicamente eficazes podem modificar a microbiota secundariamente, o que dificulta definir a direção causal observada após o tratamento (Nakatsuji et al., 2021; Kashaf; Kong, 2024).

As publicações sobre metabólitos revelam outra tensão entre plausibilidade biológica e aplicabilidade. O estudo de derivados do triptofano e de ácidos graxos de cadeia curta amplia a compreensão de sinalização celular, mas as concentrações efetivas, o transporte até a pele e a heterogeneidade de perfis individuais permanecem questões abertas. Efeitos registrados em culturas celulares ou animais não podem ser extrapolados diretamente para intervenções clínicas; mesmo associações humanas consistentes podem refletir dieta, tratamento e condições ambientais compartilhadas. Pesquisas futuras deveriam integrar metabolômica, caracterização de microbiota e desfechos clínicos pré-especificados, preferencialmente em desenhos longitudinais ou experimentais. A validação externa será decisiva para separar biomarcadores robustos de sinais estatísticos de contexto restrito (Rios-Carlos et al., 2024).

Sob o ponto de vista terapêutico, as diretrizes favorecem uma abordagem integrada e escalonada. Hidratação e anti-inflamatórios

tópicos dispõem de aplicação consolidada, enquanto modalidades sistêmicas podem ser indicadas conforme gravidade. Novas opções farmacológicas ampliam possibilidades, mas necessitam de seleção clínica adequada e monitoramento. Produtos de microbiota e intervenções metabólicas não apresentam evidência uniforme para substituir essas medidas. A contribuição científica mais importante da pesquisa microbiológica pode surgir da compreensão de subgrupos, do desenvolvimento de desfechos funcionais e da criação de terapias complementares verificadas em ensaios rigorosos. Esse panorama recomenda uma visão crítica do entusiasmo tecnológico, sem desconsiderar oportunidades efetivas de inovação (Aad, 2025).

A comparação entre instrumentos de pesquisa e recomendações clínicas também permite examinar o risco de circularidade explicativa. Se um tratamento reduz a inflamação e, em seguida, altera a microbiota, a melhoria bacteriológica pode ser apresentada indevidamente como prova de que a intervenção atuou originalmente pelo microrganismo. Para separar essas possibilidades, ensaios precisam registrar medidas temporais suficientemente próximas, considerar mediadores e comparar condições em que a inflamação e a colonização possam variar de maneira relativamente independente. Mesmo análises estatísticas de mediação não eliminam pressupostos causais difíceis de verificar em observações não randomizadas. O mérito de modelos integrados reside em organizar hipóteses que possam ser testadas, não em dispensar os experimentos necessários para confirmar sua direção. Desse modo, a arquitetura conceitual barreira–imunidade–microbiota funciona melhor como programa de pesquisa do que como explicação única previamente concluída.

Os efeitos clínicos também precisam ser avaliados sob o prisma da durabilidade. Intervenções que reduzem rapidamente a colonização podem ser seguidas por recolonização depois de interrompidas, enquanto tratamentos anti-inflamatórios podem necessitar de manutenção adaptada ao padrão de recaídas. A recuperação da barreira envolve processos de diferenciação epidérmica que não necessariamente acompanham, na mesma velocidade, a melhora do eritema. Estudos de curta duração captam apenas parte dessa trajetória e podem não identificar alterações tardias de segurança ou necessidade de tratamento de resgate. Para orientar a prática, a literatura deverá demonstrar não só mudanças imediatas em medidas instrumentais, mas também redução de exacerbações, preservação de função e impacto favorável sobre o cotidiano. Esse enfoque impede que novos indicadores tecnológicos obscureçam a experiência dos indivíduos com doença crônica.

15. LIMITAÇÕES DA EVIDÊNCIA E AGENDA DE PESQUISA

Uma limitação transversal às pesquisas sobre microbioma é a heterogeneidade das amostras. Áreas de pele diferentes, técnicas distintas de coleta, períodos variáveis após banho e condições ambientais alteram os resultados. Em populações com dermatite, o uso de medicamentos e a própria atividade inflamatória influenciam a ecologia local, dificultando atribuições causais. Amostras pequenas reduzem precisão e aumentam o risco de identificar diferenças não reproduzíveis. Protocolos multicêntricos com registro detalhado de coleta, tratamento e fenótipo podem melhorar comparabilidade, mas ainda precisarão esclarecer quais mudanças microbianas são clinicamente relevantes. A padronização não deve eliminar especificidades regionais e étnicas que podem influenciar padrões de microbiota e características de barreira (Huang et al., 2025).

Estudos mecanísticos necessitam demonstrar relações entre função gênica, produção de metabólitos e efeito no hospedeiro. A presença de genes bacterianos relacionados a determinada via não prova que eles sejam expressos em lesões humanas; de igual modo, a identificação de metabólitos em plasma não revela necessariamente sua origem ou concentração cutânea ativa. A utilização combinada de metagenômica, metatranscriptômica e metabolômica pode oferecer pistas, mas exige controle de erros múltiplos, interpretação de dados composicionais e validação funcional. Modelos experimentais permitem testar hipóteses em condições controladas, embora não reproduzam integralmente as interações entre comportamento, ambiente e tratamento existentes na prática clínica.

A pesquisa clínica deve privilegiar objetivos definidos, desfechos relevantes, segurança e seguimento adequado. Ensaios de bacterioterapia, probióticos ou pós-bióticos precisam especificar produto, linhagem, dose, duração e população; sem esses elementos, comparações e metanálises têm utilidade limitada. Para estabelecer valor adicional, intervenções devem ser confrontadas com o padrão de cuidado, evitando interpretar vantagem sobre placebo como superioridade às terapias disponíveis. A avaliação de infecções secundárias e efeitos adversos é particularmente importante em uma população com barreira comprometida. A investigação da durabilidade da resposta e da recorrência após suspensão é essencial antes de propor mudanças amplas em diretrizes (Nakatsuji et al., 2021).

No campo assistencial, também é necessária pesquisa sobre comunicação, adesão e acesso. Formulações que parecem eficazes em condições ideais podem ser pouco utilizadas por custo, textura,

irritação ou dificuldade de aplicação. A avaliação de resultados deve registrar essas barreiras e incorporar medidas relatadas pelos pacientes. Questões regulatórias sobre alegações de restauração do microbioma exigem atenção porque produtos comerciais podem utilizar termos sem definição clínica consensual. A colaboração entre dermatologistas, microbiologistas, farmacologistas, epidemiologistas e pacientes pode contribuir para estudos mais úteis e transparentes. Ao integrar rigor metodológico e relevância social, a investigação poderá distinguir inovação biologicamente fascinante de benefício efetivamente demonstrado.

16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise realizada evidencia que a dermatite atópica deve ser compreendida como condição resultante de interações dinâmicas entre estrutura epidérmica, respostas imunes e comunidades microbianas. A perda de integridade da barreira altera o ambiente cutâneo, favorece exposição a estímulos e modifica relações ecológicas; paralelamente, a inflamação tipo 2 interfere na diferenciação dos queratinócitos e na defesa local. Alterações da microbiota, especialmente o predomínio de determinadas linhagens de Staphylococcus aureus durante exacerbações, podem aprofundar esse desequilíbrio. A explicação mais consistente é, portanto, relacional e não monocausal. Identificar uma alteração genética, uma espécie bacteriana ou uma citocina elevada não é suficiente para explicar, de maneira isolada, toda a experiência clínica de um paciente.

Os metabólitos microbianos ampliam a compreensão dessas interações ao revelar possíveis vias de comunicação entre microrganismos, queratinócitos e células imunes. Derivados do

triptofano e ácidos graxos de cadeia curta apresentam mecanismos relevantes de pesquisa, mas sua tradução em intervenções clínicas depende de comprovação de concentração, biodisponibilidade, efeito e segurança. A diferença entre resultado experimental e benefício ao paciente deve permanecer explícita. Da mesma maneira, medidas de diversidade microbiana ou colonização não devem substituir desfechos clínicos validados. A capacidade de alterar a comunidade de microrganismos pode representar avanço científico importante sem constituir, automaticamente, tratamento eficaz para o eczema ou para sua recorrência.

A restauração da homeostase cutânea requer estratégias que atendam simultaneamente à barreira e à inflamação, considerando gravidade, sintomas, histórico terapêutico e contexto individual. A hidratação regular e as intervenções anti-inflamatórias tópicas mantêm papel central, enquanto terapias sistêmicas direcionadas ampliam opções para casos selecionados. A educação e o acompanhamento sustentado contribuem para reconhecer crises, melhorar adesão e evitar emprego indiscriminado de antimicrobianos. Novas modalidades de modulação microbiana devem ser avaliadas como intervenções específicas, com produtos caracterizados e ensaios adequados, e não como classe genericamente comprovada. A decisão clínica exige equilíbrio entre inovação, segurança e acesso.

As principais limitações da literatura dizem respeito à heterogeneidade das populações, aos diferentes métodos de análise e à dificuldade de estabelecer direção causal entre disbiose e inflamação. Estudos observacionais informam associações; modelos experimentais esclarecem mecanismos específicos; ensaios clínicos determinam com maior proximidade se uma intervenção realmente

melhora sintomas e funcionalidade. Pesquisas futuras deverão integrar essas dimensões, empregar instrumentos clínicos reproduzíveis e incluir acompanhamento longitudinal suficiente para avaliar recaídas. Também será necessário documentar possíveis fatores de confusão, como tratamentos prévios, hábitos de higiene, dieta e características ambientais, e demonstrar que marcadores emergentes melhoram decisões assistenciais em comparação com a avaliação convencional.

Conclui-se que a homeostase da pele representa equilíbrio funcional construído por interações entre hospedeiro, ambiente e microbiota, e não um estado fixo definido pela presença de microrganismos ideais. O conhecimento contemporâneo justifica integrar abordagens clínicas e biológicas, mas não recomenda substituir tratamentos respaldados por evidência por formulações cuja utilidade permanece experimental. A perspectiva mais promissora reside em pesquisas que conectem mecanismos verificáveis a resultados relevantes para as pessoas afetadas, com atenção à segurança, à variabilidade individual e à equidade. Essa orientação permite reconhecer o potencial dos metabólitos microbianos e das estratégias ecológicas sem ultrapassar os limites científicos de sua demonstração atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY (AAD). Atopic dermatitis clinical guideline. [S. l.]: AAD, atualização 2025. Disponível em: https://www.aad.org/member/clinical-quality/guidelines/atopic-dermatitis. Acesso em: 8 nov. 2026.

FURUE, M. et al. Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: pathogenic implications in atopic dermatitis. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 15, artigo 5382, 2020. DOI: 10.3390/ijms21155382.

HOWELL, M. D. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 120, n. 1, p. 150–155, 2007. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.031.

HUANG, Y. et al. Skin microbiota: pathogenic roles and implications in atopic dermatitis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 14, artigo 1518811, 2025 [publicação eletrônica]. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1518811.

KASHAF, S. S.; KONG, H. H. Adding fuel to the fire? The skin microbiome in atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology, v. 144, n. 5, p. 969–977, 2024. DOI: 10.1016/j.jid.2024.01.011.

KONG, H. H. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Research, v. 22, n. 5, p. 850–859, 2012. DOI: 10.1101/gr.131029.111.

NAKATSUJI, T. et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. Nature Medicine, v. 27, p. 700–709, 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01256-2.

PALMER, C. N. A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor

for atopic dermatitis. Nature Genetics, v. 38, p. 441–446, 2006. DOI: 10.1038/ng1767.

RIOS-CARLOS, M. et al. Unraveling the gut-skin axis in atopic dermatitis: exploiting insights for therapeutic strategies. Gut Microbes, 2024. DOI: 10.1080/19490976.2024.2430420.

---

[1] Medicina — Universidad Cooperativa de Colombia, Colômbia. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[2] Medicina — Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Colômbia. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[3] Medicina — Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Equador. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[4] Medicina — Universidad de las Américas, Equador. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[5] Graduação em Medicina — Universidad de Cuenca, Equador. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.