

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

JACQUELINE GOGORA BARBOSA

**A IMPORTÂNCIA DA BIOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO
DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DE PELE: DERMATITE
ATÓPICA E PSORÍASE - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

SANTO ANDRÉ, SP

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

JACQUELINE GOGORA BARBOSA

**A IMPORTÂNCIA DA BIOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO
DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DE PELE: DERMATITE
ATÓPICA E PSORÍASE - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) da Universidade Federal do ABC, como requisito para obtenção do grau no Bacharelado em Biotecnologia.

Orientadora: Prof. Dra. Daniele Ribeiro de Araújo.

SANTO ANDRÉ, SP

2023

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Maria Izabel (in memorian), que sonhou em me ver ingressando em uma Universidade Federal e felizmente pude realizar o seu sonho antes de sua partida. Agradeço por ter dividido esse sonho comigo e me ensinado que nada na vida é fácil. Sem sua luz e força, eu não chegaria nem na metade do caminho. Ao meu pai, Jaques, que sempre me incentivou a seguir as escolhas do meu coração e que na minha criação, priorizou o amor, carinho e amizade.

À Deus, pois sem Ele não existiria propósito na minha vida.

Agradeço à minha orientadora, Dr^a Daniele Ribeiro de Araújo, que ao longo de toda minha graduação esteve presente como professora, colega profissional, orientadora de estágio e TCC, que me inspira não só como profissional mas como pessoa pois, suas aulas transmitem carinho, dedicação e disposição aos alunos. À professora Dr^a Cristina Ribas, por ter marcado minha trajetória na graduação em biotecnologia, por estar sempre disposta a ajudar e por ter dedicado tanto tempo e carinho para fazer o curso da biotecnologia acontecer na UFABC. Aos membros da banca, por disponibilizar de seu tempo e conhecimento. À Universidade Federal do ABC e toda a sua comunidade, pela oportunidade de aprendizado e conhecimento, pelo espaço e materiais disponibilizados que contribuem para a nossa formação.

Aos meus colegas de empresa na qual realizei meu estágio, por terem transmitido conhecimento técnico, permitirem que eu aplique na prática a bagagem que a Universidade me forneceu, por terem contribuído com a expansão do amor que sempre tive e tenho pela área da saúde e por permitirem também que meu trabalho impacte positivamente na vida das pessoas.

Aos meus amigos, familiares e todos que estiveram presente de alguma maneira nesses anos de UFABC, acompanharam a longa jornada, que choraram meu choro mas que torceram e vibraram a cada conquista minha.

Muito obrigada!

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.”

(Martin Luther King)

RESUMO

Patologias como a Psoríase e Dermatite Atópica são classificadas como doenças crônicas inflamatórias da pele. Como a própria classificação sugere, essas doenças são desencadeadas pelo sistema imunológico do paciente juntamente com uma combinação de outros fatores ambientais e genéticos. Os queratinócitos são uma das principais células relacionadas à doenças dérmicas e, embora ambas patologias sejam clinicamente diferentes, possuem estágios crônicos muito semelhantes em relação à histologia, além de apresentarem hiperplasia epidérmica aumentada e grande proliferação de linfócitos T e células dendríticas. Por se tratar de doenças crônicas, ainda não há cura para as patologias aqui abordadas, mas sim, tratamentos convencionais ou biológicos que objetivam proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes. A Biotecnologia tem um papel importante nos estudos e desenvolvimento dos tratamentos biológicos, uma vez que se tratam de produtos cujas moléculas farmacologicamente ativas são produzidas ou extraídas de seres vivos a partir dos princípios e processos que abrangem a Biotecnologia. A Nanobiotecnologia também tem sido alvo de estudos com a finalidade de proporcionar melhoria e inovação na indústria farmacêutica, já que os nanocarreadores possuem vantagens como diminuir a toxicidade e efeitos colaterais medicamentosos, sendo uma excelente opção no tratamento de doenças dérmicas a partir da sua combinação com fármacos convencionais ou biológicos. Com isso, o presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura na qual seus principais descritores foram: “psoríase”, “dermatite atópica”, “imunologia”, “epidemiologia”, “tratamento” e “nanotecnologia”, além de uma combinação entre eles. Foram utilizados estudos publicados entre os anos de 2011 a 2022, com algumas exceções, e as principais bases de dados utilizadas foram: Google Acadêmico, PubMed e SciELO, além de obras literárias disponíveis na biblioteca virtual da UFABC, que ficou disponível até dezembro/2022.

PALAVRAS-CHAVE: Psoríase, dermatite atópica, doenças auto-imunes, sistema imunológico, tratamentos, biotecnologia, nanotecnologia.

ABSTRACT

Pathologies such as Psoriasis and Atopic Dermatitis are classified as chronic inflammatory skin diseases. As the classification itself suggests, these diseases are triggered by the patient's immune system along with a combination of other environmental and genetic factors. Keratinocytes are one of the main cells related to dermal diseases and, although both pathologies are clinically different, they have chronic stages that are very similar in terms of histology, in addition to presenting increased epidermal hyperplasia and great proliferation of T lymphocytes and dendritic cells. Because these are chronic diseases, there is still no cure for the pathologies discussed here, but conventional or biological treatments that aim to provide better quality of life for patients. Biotechnology plays an important role in the studies and development of biological treatments, since they are products whose pharmacologically active molecules are produced or extracted from living beings based on the principles and processes that comprise Biotechnology. Nanobiotechnology has also been the subject of studies with the aim of providing improvement and innovation in the pharmaceutical industry, since nanocarriers have advantages such as reducing toxicity and drug side effects, being an excellent option in the treatment of dermal diseases from their combination with conventional or biological drugs. Thus, the present work is an integrative literature review in which its main descriptors were: "psoriasis", "atopic dermatitis", "immunology", "epidemiology", "treatment" and "nanotechnology", in addition to an combination between them. Studies published between the years 2011 to 2022 were used, with some exceptions, and the main databases used were: Google Scholar, PubMed and SciELO, in addition to literary works available in the UFABC virtual library, which was available until December/2022 .

KEYWORDS: Psoriasis, atopic dermatitis, autoimmune diseases, immune system, treatments, biotechnology, nanotechnology.

LISTA DE SIGLAS

AC	Anticorpos
ADA	Anticorpos Neutralizantes Antidrogas
ALC	Antígeno linfocitário cutâneo
AMPs	Peptídeos Antimicrobianos
APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
AZT	Azatioprina
Ca	Cálcio
CSA	Ciclosporina
CTLs	Células T citotóxicas
DA	Dermatite Atópica
DCs	Células Dendríticas
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
ETOs	Etossomas
FASL	FAS Ligante
FC	Fragmento Cristalizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FHN	Fator de Hidratação Natural
FLG	Filagrina
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>

HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HMGCoA	3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase
Icam	Moléculas de adesão intracelular
IFN-γ	Interferon gama
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
IV	Intravenoso
JAK	Janus Quinase
K	Citoqueratinas
LCs	Células de Langerhans
LIPs	Lipossomas
Mabes	Anticorpos Monoclonais
mDCs	Células Dendríticas mielóides
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
MTX	Metotrexato
NCs	Nanocápsulas Poliméricas
NIOs	Niossomas
NPPs	Nanopartículas Poliméricas
PCA	Ácido Pirrolidônico Carboxílico
pDCs	Células Dendríticas plasmocitóides

PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
PSO	Psoríase
PubMed	<i>Publications of Medical Literature, no Analysis and Retrieval System Online</i>
RNAm	RNA Mensageiro
SALT	Tecido linfóide associado à pele
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SLNs	Nanopartículas Lipídicas Sólidas
SREBPs	<i>Sterol Regulatory Element Binding Proteins</i>
STAT	Transdutor de sinal e ativador de transcrição
SUS	Sistema Único de Saúde
TCS	Corticóides Tópicos
Th	Célula T <i>helper</i>
TLRs	<i>Toll like</i>
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TRAs	Tranferossomas
TSLP	Linfopoetina do estroma tímico
UCA	Ácido Urocânico
UFABC	Universidade Federal do ABC

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Quantitativo de artigos publicados com dados de prevalência para PSO e DA ao longo dos anos.	18
Figura 2 – Camadas da Pele	22
Figura 3 – Componentes Celulares da Pele	22
Figura 4 – Células do Sistema Imunológico.....	26
Figura 5 – Mecanismo Imunológico da Psoríase	30
Figura 6 – Pele saudável vs. Pele psoriática.....	31
Figura 7 – Mecanismo Imunológico da Dermatite Atópica	33
Figura 8 – Representação de um Lipossoma.....	46
Figura 9 – Representação de um Niossoma	47
Figura 10 – Representação de um Transferossomo.....	48
Figura 11 – Representação de um Etossomo.....	49
Figura 12 – Representação de Nanoemulsões	49
Figura 13 – Representação de uma SLN	50
Figura 14 – Representação de uma Micela	51
Figura 15 – Representação de uma NC polimérica.....	52
Figura 16 – Representação de uma Nanoesfera	53
Figura 17 – Representação de um Dendrímero	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Camadas da Epiderme e suas Funções	22
Tabela 2 – Células do Sistema Imune da Pele	27
Tabela 3 – Principais métodos de tratamento convencional.....	40
Tabela 4 – Principais moléculas utilizadas no tratamento biológico.....	41
Tabela 5 - Biossimilares aprovados no Brasil até dez/21	42
Tabela 6 – Exemplo de classificação das nanoestruturas	45
Tabela 7 – Vantagens vs. desvantagens em diferentes nanocarreadores.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Número de resultados obtidos na busca para prevalência de ambas as patologias nos últimos 10 anos. **PSO** – Psoríase/ **DA** – Dermatite Atópica 19

Gráfico 2 – Comparativo de resultados obtidos de artigos publicados na busca para prevalência de ambas as patologias nos últimos 5 anos e em 2023 19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	17
2.1 GERAIS	17
2.2 ESPECÍFICOS	17
3. METODOLOGIA	17
4. PREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA	18
5. A PELE	21
5.1 MORFOLOGIA	21
5.2 BARREIRA CUTÂNEA.....	23
5.3 MICROBIOTA CUTÂNEA	25
6. SISTEMA IMUNOLÓGICO	25
6.1 ATIVIDADE IMUNOLÓGICA	28
6.2 MECANISMO IMUNOLÓGICO – PSORÍASE	29
6.3 MECANISMO IMUNOLÓGICO – DERMATITE ATÓPICA.....	31
6.4 INFLUÊNCIA GENÉTICA	33
7. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA PSORÍASE E DERMATITE ATÓPICA: TENDÊNCIAS E INOVAÇÕES	34
7.1 BIOFÁRMACOS	35
7.2 TERAPIAS: CONVENCIONAL vs. BIOLÓGICA	37
7.3 BIOSSIMILARES.....	42
8. A NANOBIOTECNOLOGIA E O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS	43
8.1 NANOESTRUTURAS À BASE DE LIPÍDEOS	46
8.2 NANOSTRUTURAS À BASE DE POLÍMEROS	50
9. PERSPECTIVAS	54
10. CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

1. INTRODUÇÃO

A Psoríase (PSO) por muitos anos foi reconhecida como uma doença que causava alterações histológicas principalmente no que diz respeito à proliferação celular excessiva do tecido epitelial. Mais recentemente, essa patologia passou a ser considerada uma doença autoinflamatória crônica devido a estimulação de células T (linfócitos CD4+ e CD8+) através de imunógenos de origem epidérmica, envolvendo a imunidade inata e também a adaptativa. É considerada uma doença eritematosa e escamosa [1]. Assim como a Psoríase, a Dermatite Atópica (DA) também é uma doença crônica desencadeada pela inflamação na pele de caráter genético, caracterizada por um padrão de reação de linfócitos T auxiliares como Th1 e Th2 contra alérgenos ambientais, associada à predisposição hereditária do sistema imune em termos de reações de hipersensibilidade (ou atopia) controladas por Imonoglobulina E (IgE) [2].

Os linfócitos são células produzidas na medula óssea que migram para o timo para se diferenciarem. Os linfócitos T reconhecem partes de antígenos específicos. Esses antígenos, por sua vez, são apresentados aos receptores TCR por grupos celulares específicos, como células dendríticas ou macrófagos, que estão ligados às moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) [3, 4]. O linfócito T auxiliar ou *helper* (Th), mensageiro do sistema imunitário, emite sinais a outros leucócitos a fim de proteger o sistema imunológico contra o agente agressor. O Th, através do seu receptor de superfície (o CD4), interage com macrófagos ativados ligados aos antígenos, e reconhece epítomos do antígeno apresentado, ou seja, reconhece o MHC de superfície dos macrófagos e liberta mediadores químicos (citoquinas) que estimulam linfócitos B, fagócitos ou outros linfócitos T [3, 4, 5, 6].

Os Th são subdivididos funcionalmente pelo padrão de citocinas que produzem. Durante o estímulo fornecido por uma célula apresentadora de antígeno (APC), um linfócito precursor Th0 pode se tornar um linfócito Th1, Th2 ou Th17, na dependência do ambiente de citocinas presente. Os Th1 produzem grandes quantidades de IL-2, que induz proliferação de linfócitos T. A outra citocina produzida em grandes quantidades pelos Th1 é o INF- γ , uma citocina muito importante na ativação de macrófagos infectados com patógenos intracelulares como micobactérias, protozoários e fungos [7]. A segunda população Th nas respostas imunes humorais é o Th2, que produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, induzindo a produção de anticorpos

[7]. As respostas Th2 estão associadas com as doenças alérgicas e infecções por helmintos, uma vez que a IL-4 induz a troca de classe de imunoglobulinas nos linfócitos B para IgE e a IL-5 induz a produção e ativação de eosinófilos [5, 6, 7].

Os pacientes acometidos com dermatite atópica possuem um elevado número de células de Langerhans carreadoras de IgE e células epidérmicas dendríticas inflamatórias expressando receptor de alta afinidade para IgE (FcεRI) [8]. A IgE, como outras imunoglobulinas, é produzida por células B e células plasmáticas (geralmente) em resposta a um estímulo antigênico. A presença de IL-4 e IL-13 induz a troca de classes de imunoglobulinas de outros isotipos para IgE. Essas duas citocinas interagem com receptores na superfície das células B para iniciar uma cascata de sinalização mediada pela Janus quinase 3 (JAK3) e transdutor de sinal e ativador da transcrição 6 (STAT6). Um segundo sinal é necessário para que ocorra a troca de classe para IgE, e isso envolve a interação do CD40 na célula B com o ligante CD40 na célula T. Uma vez que a IgE é produzida por células B específicas para alérgenos, ela é liberada na circulação [9].

Para a DA, os primeiros sintomas aparecem em mais de 80% dos casos, na infância, o que acaba por comprometer o desenvolvimento infantil, tanto escolar, quanto na vida pessoal e familiar [2]. Eventualmente, a DA está associada também a histórico de conjuntivite, rinite alérgica e asma. Sua manifestação clínica costuma acontecer sob a forma de eczema, principalmente na fase crônica em que pode ocorrer a formação da placa eritematosa, seguida por descamação [2, 10].

Para a Psoríase, o sintoma mais comum é a erupção cutânea que também pode ocorrer nas unhas ou juntas. Outro sintoma da PSO é a dor local (principalmente nas costas ou articulações em que podem apresentar também rigidez ou sensibilidade) e na pele podem surgir além das erupções o descascamento, espessura, irritação, manchas, pequena saliência, secura ou vermelhidão. Também é comum a aparição de coceira, corrosão das unhas, depressão nos pacientes, entesite (inflamação/ligamento dos ossos), fadiga, onicólise (desprendimento das unhas) ou placa [11].

Na DA, o prurido intenso é um dos principais sintomas e normalmente surge acompanhado de eczema e escoriações. Além disso, a presença de xerose (pele seca) cutânea generalizada também é comum [12].

O tratamento para as duas patologias objetiva principalmente a melhora na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que ainda não há cura definitiva. Dessa forma, as opções de tratamentos disponíveis irão agir de maneira inibidora dos processos inflamatórios, a fim de reduzir os sintomas e sinais, atuando como mediadores dos efeitos que as patologias causam ao indivíduo focando em proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente.

Alguns dos possíveis tratamentos disponíveis hoje no mercado são encontrados na forma sistêmica, que são os fármacos que contêm em sua composição substâncias provenientes da ação de imunossuppressores e imunomoduladores, como a ciclosporina e metotrexato. Outras opções de tratamento podem ser encontradas na forma tópica (baseados na aplicação de inibidores proliferativos da inflamação e que estão envolvidos no controle da patogênica cutânea), além de tratamentos via mecanismo eletromagnético da luz como a fototerapia [13].

Com o desenvolvimento da biotecnologia, novas formas de tratamento vem surgindo no mercado farmacêutico, com os chamados biofármacos ou imunobiológicos. Esses medicamentos possuem como substância ativa agentes de origem biológica, cuja ação são em pontos específicos, os quais podem ser utilizados em doenças reumáticas, dermatológicas, neurológicas, gastroenterológicas, entre outras.

O desenvolvimento dos biofármacos tem sido essencial no mercado farmacêutico e biotecnológico pois permite novas opções de tratamento para doenças de origem autoimune, por exemplo, como as trabalhadas nesta revisão. Uma das principais vantagens que envolve os medicamentos imunobiológicos é que eles possuem alta relevância para tratamento de doenças seletivas, justamente por serem produzidos através de substâncias com ativos biológicos, com o objetivo de inativar mecanismos específicos [14].

A nanotecnologia, uma das áreas da biotecnologia e bastante promissora, vem desenvolvendo estudos acerca de novos transportadores de administração de medicamentos, o que pode superar certas desvantagens dos métodos de administração convencionais, como minimização da dose, frequência de administração e efeitos colaterais dependentes da dose [15].

2. OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Os principais objetivos do presente trabalho incluem a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Biotecnologia bem como demonstrar sua importância relacionada a assuntos pertinentes à sociedade como seu uso em tratamentos de doenças e aplicações em medicamentos inovadores. Discutir e relatar a atividade imunológica em patologias dermo inflamatórias além de realizar a revisão dos tratamentos disponíveis no mercado e discutir as tendências inovadoras para os tratamentos. Além disso, a escolha do tema também teve como finalidade trazer os conhecimentos adquiridos pela aluna durante o seu período de estágio em uma empresa farmacêutica, na qual pode aplicar na prática o que foi aprendido ao longo da graduação.

2.2 ESPECÍFICOS

- Revisar as principais características e atividade imunológica para ambas patologias;
- Destacar os principais tratamentos disponíveis no mercado farmacêutico para ambas patologias;
- Apontar as vantagens e desvantagens para os tratamentos abordados;
- Abordar tratamentos inovadores para o futuro.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura.

A pesquisa foi realizada na *Publications of Medical Literature, no Analysis and Retrieval System Online* (PubMed), na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na plataforma Google Acadêmico em que há diversos artigos disponíveis para acesso. Além dessas plataformas, utilizou-se a Biblioteca Virtual da UFABC enquanto estava disponível até dezembro de 2022 para consulta de livros acadêmicos.

No campo da busca de dados foram utilizados os seguintes descritores: “psoríase”, “dermatite atópica”, “imunologia”, “epidemiologia”, “tratamento” e “nanotecnologia”, além

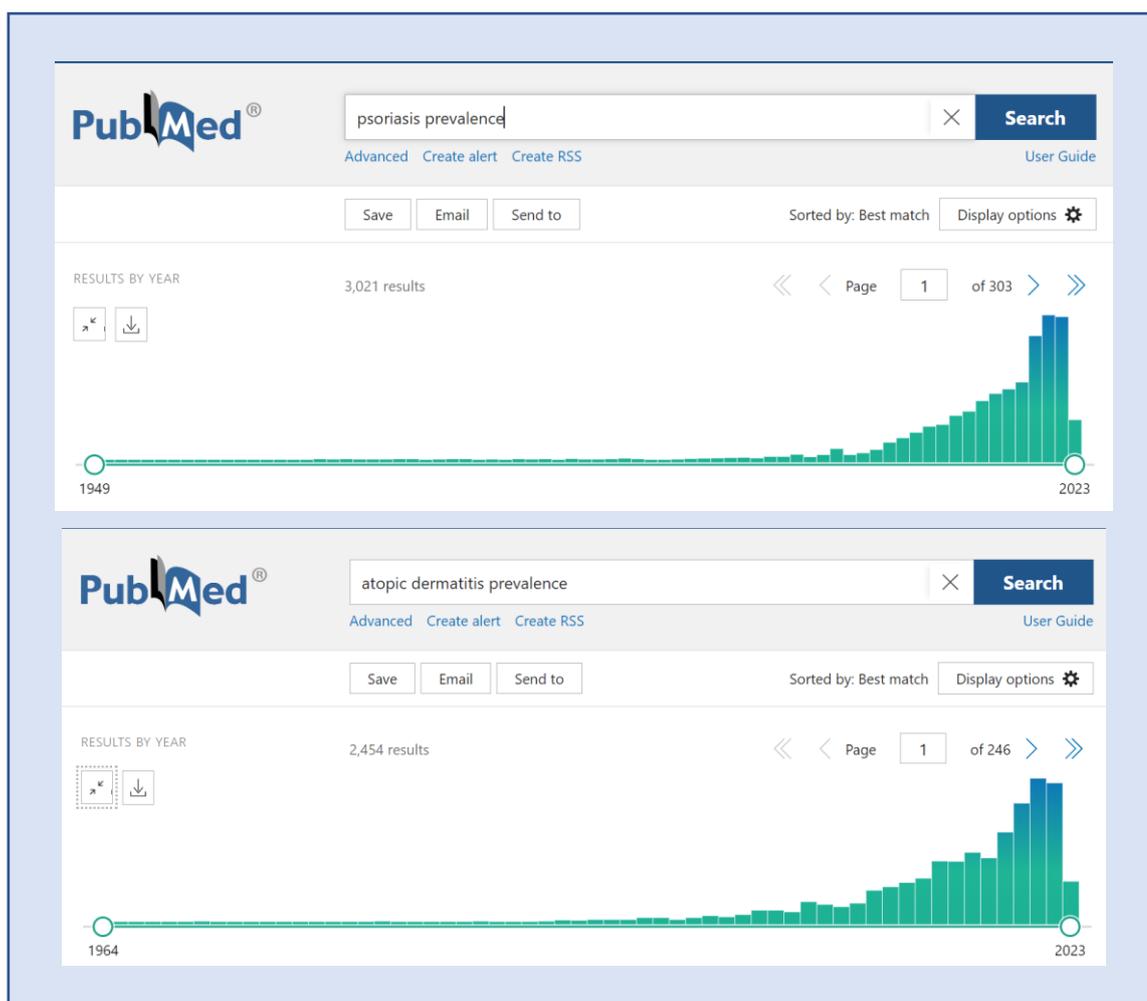
de uma combinação entre eles. Foram utilizados estudos publicados entre os anos de 2011 a 2022, com algumas exceções (contendo publicações de anos anteriores).

4. PREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

A cienciometria (um ramo da ciência que estuda os aspectos quantitativos da produção científica) ocorreu através da busca pelos dados de prevalência na ferramenta do PubMed através da combinação dos descritores: “atopic dermatitis prevalence” e “psoriasis prevalence”.

Na plataforma estão disponíveis 3.021 artigos públicos com dados de prevalência da PSO e 2.454 artigos publicados com acesso livre com dados de prevalência da DA.

Figura 1 – Quantitativo de artigos publicados com dados de prevalência para PSO e DA ao longo dos anos.



Fonte: A autora, 2023. – Dados PubMed

A mesma busca foi realizada novamente mas aplicando um filtro para os últimos 10 anos, em que foi possível encontrar cerca de 2.047 artigos públicos com dados de prevalência para a psoríase e 1.883 para prevalência de dermatite atópica.

Gráfico 1- Número de resultados obtidos na busca para prevalência de ambas as patologias nos últimos 10 anos. **PSO** – Psoríase/ **DA** – Dermatite Atópica



Fonte: A autora, 2023. – Dados PubMed

Gráfico 2 – Comparativo de resultados obtidos de artigos publicados na busca para prevalência de ambas as patologias nos últimos 5 anos e em 2023



Fonte: A autora, 2023. – Dados PubMed

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a prevalência de PSO no Brasil é estimada em 1,31%, sendo 1,15% nas mulheres e 1,47% nos homens. Há, ainda, uma

estimativa em relação à faixa etária, sendo 0,58% abaixo de 30 anos; 1,39% entre 30 e 60 anos e 2,29% em indivíduos acima de 60 anos [16]. Segundo a literatura, um estudo envolvendo mais de 60 artigos e relatórios completos de 20 países, estimou a prevalência mundial de Psoríase entre 0,09% e 11,4%, o que equivale a pelo menos 100 milhões de indivíduos afetados. Na maioria dos países desenvolvidos, a prevalência está entre 1,5% e 5%, apontando a Noruega o país com maior prevalência [17].

Já em relação aos estudos sobre a DA, os primeiros dados sobre prevalência deu-se através do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* que foi criado com o objetivo de avaliar a prevalência e evolução da asma e doenças alérgicas (rinoconjuntivite e dermatite atópica) [17, 18].

Os resultados provenientes deste estudo trouxeram números variáveis mas, as maiores taxas de prevalência (consideradas acima de 15%) se deram em regiões da África, Austrália e oeste Europeu, enquanto os menores (abaixo de 5%) se concentraram na China, leste Europeu e Ásia Central. Em todas as localidades, a prevalência foi maior entre as crianças menores. Houve também um leve predomínio no sexo feminino [18].

No mundo, a DA pode afetar mais de 30% das crianças. Sua prevalência nos Estados Unidos é de 9,8%. No Reino Unido, chega a 15,3%, enquanto a menor é em Israel, com 2,7% [18]. Entre os países da América Latina, o Brasil é o que tem maior índice de prevalência, chegando a 7,3% [18, 19]

Em um outro estudo, realizado por Campos em 2017 [21] a prevalência de DA no Brasil apresenta uma variação em função da faixa etária e da região. No Norte e Nordeste do país há uma maior incidência de casos. De acordo com o grupo internacional ISAAC é estimado uma prevalência média para DA de 7,3%. Esta se expressa na forma mais grave em 0,8% dos pacientes da faixa etária de 6 e 7 anos de idade, enquanto que em adolescentes de 13 e 14 anos, essa prevalência foi de 5,3% e a Dermatite Atópica grave de 0,9% [18].

Embora os fatores genéticos sejam de extrema importância, a interação entre fatores ambientais e genéticos tem sido a explicação mais plausível para o desenvolvimento da maioria das dermatoses inflamatórias [20]. A hereditariedade é um dos principais fatores de risco. Já foi comprovado que pessoas que têm pais e irmãos com atopia possuem grandes chances de desenvolver DA. Em casos em que pai e mãe possuam DA, a chance dos filhos desenvolverem a doença é por volta de 70%.

Outro ponto é que, assim como visto pelos estudos do ISAAC, há um discreto predomínio entre pacientes do sexo feminino [2].

A exposição materna durante a gestação também é um fator relevante. Há uma possível relação direta entre estresse materno e desenvolvimento do feto podendo ocasionar interferência no desenvolvimento imunológico do bebê. Outro ponto observado foi a exposição passiva ao fumo do tabaco [20].

Há estudos que apontam as alterações climáticas como um dos possíveis fatores que acarretam mudanças de prevalência de DA. Nesse caso, é importante ter em mente que as mudanças climáticas envolvem a temperatura, umidade, precipitação, poluentes e radiação UV. Também relatam que em regiões com temperatura mais elevada e com maior exposição à radiação UV, há menor prevalência de DA, por exemplo [20].

Outros estudos apontam para o fator socioeconômico em que famílias com um nível mais elevado podem apresentar maior incidência. A justificativa para isso é a de que viver em ambientes urbanos está diretamente relacionado à higiene e maior exposição a fatores que estimulam a alergia, bem como maior exposição a vírus e bactérias, estimulando também o sistema imunológico [2].

5. A PELE

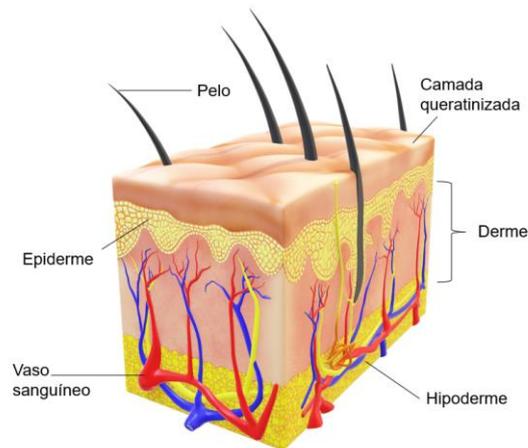
De acordo com Slominski et al., 2015 [22], a pele é um órgão de aproximadamente 2 m² em adultos e corresponde a cerca de 16% do peso corporal. Além de atuar na proteção contra os raios ultravioletas (UV) do sol e na síntese de vitamina D, ela age nas respostas imunológicas e inflamatórias, possuindo um sistema imunológico super especializado. Também atua na prevenção da perda de fluidos, transmite estímulos sensoriais e regula a temperatura corporal [23].

5.1 MORFOLOGIA

A epiderme é a camada mais superficial da pele. Suas células justapostas juntamente com o epitélio estratificado constituem uma barreira composta em sua maior parte, por camadas de queratinócitos unidos que passam por diferenciações e migram da camada basal até a camada mais externa [23].

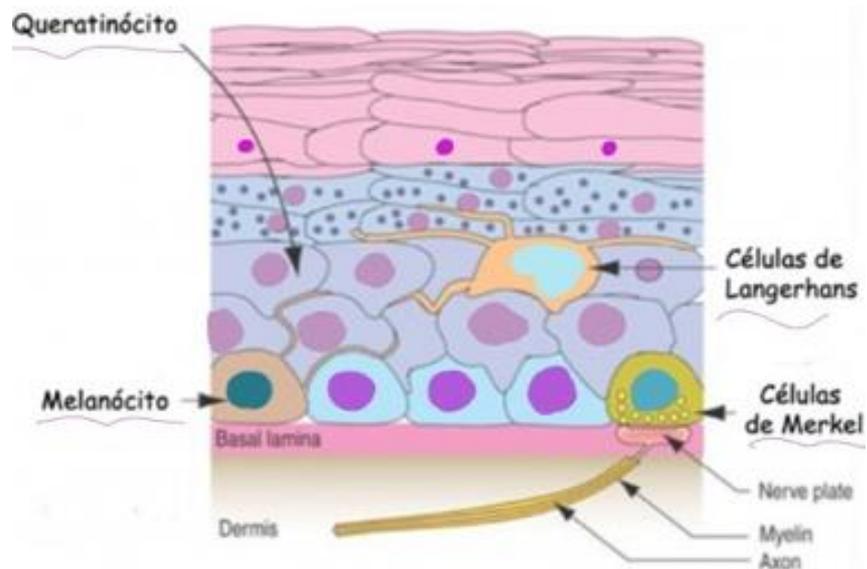
A epiderme é composta também por células de Langerhans (LCs) que são imune residentes e atuam como APCs e interagem com linfócitos T CD8+ de memória [23].

Figura 2 – Camadas da Pele



Fonte: A autora, 2023 – Adaptado de Histologia Interativa UNIFAL [24]

Figura 3 – Componentes Celulares da Pele



Fonte: Adaptado de Histologia Interativa UNIFAL, 2023 [24]

Tabela 1 – Camadas da Epiderme e suas Funções

CAMADA	DESCRIÇÃO	FUNÇÃO
Estrato Córneo	1. Composto por queratinócitos diferenciados preenchidos com queratina proteica; 2. Constantemente descartado e reabastecido por subcamadas abaixo	Barreira contra penetração por irritantes ou patógenos
Camada Lúcida	Presente apenas em solas dos pés e palmas das mãos	Fornecer espessuras nas solas dos pés e palmas das mãos

Camada Granulosa	1. As ceramidas dos corpos de Odland (encontradas nos queratinócitos) são liberadas nessa camada; 2. Queratohialina presente nos queratinócitos	As ceramidas formam uma camada lipofílica que mantém hidratações e retarda a perda de água
Camada Espinhosa	1. Contém desmossomos que irão realizar a junção das células; 2. Células Dendríticas dispersas entre os queratinócitos	Fornece adesão celular e resistência a forças mecânicas
Camada Basal	Camada única que contém queratonóciso jovens realizando mitose	Queratinócitos migram em direção ao estrato córneo e se tornam preenchidos com queratina

Fonte: A autora, Adaptado de ALMEIDA, 2020 [25]

5.2 BARREIRA CUTÂNEA

Na década de 60, estudos comprovaram que a barreira cutânea é formada pelo estrato córneo, o que deixou para trás a ideia de que ela seria uma espécie de “capa” que separava o meio interno do externo. Esses estudos comprovaram a resistência, permeabilidade, grau de umidade e componentes lipídicos presentes no estrato córneo [26, 27].

A formação do estrato córneo (também conhecido como barreira cutânea mecânica) se dá, fisiologicamente falando, através de uma membrana celular do queratinócito presente na camada granulosa, que é permeável a íons. O cálcio é um dos principais íons que permeia a membrana e é responsável por ativar as peptidases que convertem a profilagrina em filagrina (FLG) (processo que mantém a integridade da epiderme) [26]. Já a filagrina é responsável por manter a queratina e outras proteínas nas camadas mais superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo e seus metabólitos fazem parte do Fator de Hidratação Natural (FHN). As mutações com perda de função no gene da filagrina afetam de 20 a 50% dos pacientes de DA, causando principalmente redução de metabólitos importantes como o ácido pirrolidônico carboxílico (PCA) e ácido urocânico (UCA) que são componentes do FHN que hidratam e ajudam a manter o pH ácido do estrato córneo (o que oferece a manutenção da flora bacteriana normal, dificultando a colonização de bactérias patogênicas, principalmente a *S. Aureus*) [20, 26]. Em outras definições é possível encontrar que a barreira cutânea é composta por corneócitos e lipídios e ela evita a penetração de alérgenos e a perda de água transepidérmica.

Em 1975, um modelo conhecido como “tijolo e argamassa” foi proposto. Esse modelo foi revisado e confirmado em 1997, e ainda hoje é utilizado para a compreensão da disposição

celular e dos canais de permeabilidade cutânea. Nesta proposta, os corneócitos representam os tijolos e os lipídios intercelulares representam a argamassa. O corneócito é um envelope, constituído por proteínas densamente reticuladas, tais como filagrina, loricrina e involucrina. Os lipídios intercelulares são compostos por 40% de ceramidas (principal responsável pela retenção de água no espaço intracelular), 25% de colesterol, 25% de ácidos graxos livres e 10% de sulfato de colesterol. Em pessoas com DA, é possível notar a redução do conteúdo de ceramidas [20].

Pode-se dizer então que a barreira cutânea é composta por diversos sistemas e, em caso de desequilíbrio em um deles, é possível que ocorra a ruptura dos mecanismos, o que por sua vez, irá gerar o processo inflamatório. Estudos demonstram que qualquer perturbação pode desencadear um processo de reparação de acordo com a intensidade do estímulo [27]. A primeira resposta se dá pela secreção de um *pool* de corpos lamelares pré-formados, seguida de um aumento da síntese de colesterol e ácidos graxos livres e ceramidas. Em paralelo, ocorre o aumento de enzimas e dos níveis de RNAm para essas enzimas, com ativação primária por fosforilação da HMGCoA redutase e das *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs) como reguladoras da síntese do colesterol e ácidos graxos epidérmicos, além do aumento da síntese de DNA epidérmico [20, 26].

Como resposta inflamatória, há liberação de *pools* de interleucina IL1alfa e aumento da síntese de proteínas formadoras de citocinas, aumentando também o número de moléculas de adesão intracelular (Icam), do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), o que gera por consequência a ativação das LCs. Todo esse processo inflamatório promove a ativação de melanócitos, angiogênese e fibroplasia, na mesma proporção da intensidade da perturbação [26].

Outro fator que pode comprometer a integridade da barreira cutânea são os ácidos graxos. Sua deficiência em cadeias longas tem sido observada em pacientes com DA e, juntamente com a diminuição das ceramidas, pode acarretar perda de água e facilitar o processo inflamatório [28]. Esse problema pode ser resultado de um defeito na enzima delta-6 dessaturase que é responsável pela conversão do ácido linoleico em ácido homogamalinolênico que por sua vez, é substrato na síntese de prostaglandina E2 (que tem ação inflamatória) [2].

5.3 MICROBIOTA CUTÂNEA

Na pele é possível encontrar bilhões de microorganismos. A composição da microbiota da pele, referida aqui como microbiota cutânea, pode ser dividida em dois grupos: microorganismos residentes e microorganismos transitórios. Este segundo podendo ser dividido em comensais (conjunto de microorganismos que não são prejudiciais e podem fornecer benefícios ao hospedeiro) ou patogênicos (provocando o desenvolvimento de doenças). Os microorganismos presentes na pele variam de indivíduo para indivíduo e entre os diferentes locais do corpo. A diversidade da microbiota cutânea deve-se aos diversos ambientes presentes na pele, decorrentes de uma natureza física divergente como umidade, temperatura, pH, teor de lipídios e sebo, bem como expressão de AMPs. [29, 30].

A microbiota cutânea é uma proteção importante contra agentes externos potencialmente prejudiciais. Ao ocupar todos os nichos da pele, a colonização por bactérias patogênicas é fortemente reduzida. O suor também desempenha um papel importante no fornecimento das melhores condições para a microflora benéfica, tornando o pH levemente ácido na superfície da pele. Uma microflora desequilibrada pode ser a razão de ocorrerem certos problemas de pele, como acne, eczema atópico e infecções fúngicas. No entanto, ela não é a causa raiz dos problemas de pele, mas reage às suas funções desreguladas [29, 31].

A DA tem uma associação bem conhecida com a microbiota cutânea alterada, com uma alta prevalência de colonização por *Staphylococcus aureus* e infecções secundárias. A PSO pode estar associada a uma disbiose caracterizada por uma perda de diversidade microbiana e um aumento em números absolutos e abundância relativa de bactérias patogênicas [30].

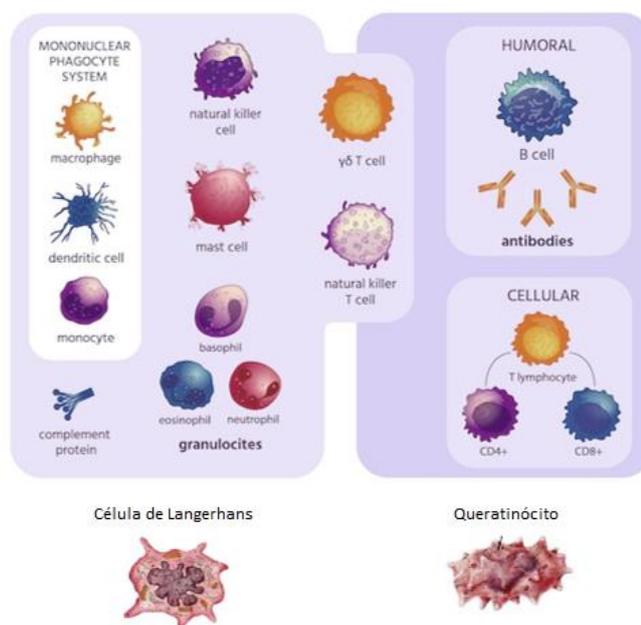
6. SISTEMA IMUNOLÓGICO

No contexto biológico e científico, pode-se associar a palavra “imunidade” com a significância de resistência a patógenos.

O sistema imunológico é responsável por defender e proteger o organismo contra agentes causadores de doenças e substâncias estranhas a ele. Sua função fisiológica principal é prevenir ou erradicar infecções. Para que isso aconteça, existe um conjunto de células, tecidos e moléculas que formam esse sistema e que permitem que ocorra a resposta imune, coordenada aos patógenos e outras substâncias [32].

As defesas provenientes do sistema imune são classificadas em inata e adaptativa. A imunidade inata é aquela que dispõe defesa imediata contra invasões microbianas. É a imunidade natural do indivíduo e suas primeiras linhas de defesa são as barreiras epiteliais da pele e de tecidos de mucosa. Já a imunidade adaptativa é um pouco mais lenta, pois depende do reconhecimento específico de antígenos que é realizado pelos receptores de células B ou T [18, 20]. É esse reconhecimento específico que caracteriza a resposta adaptativa como uma defesa mais especializada contra infecções, por isso, é conhecida também como imunidade específica ou adquirida e depende da proliferação e diferenciação de linfócitos em resposta aos agentes invasores. Além disso, para que ocorra resposta imune adaptativa é necessário que haja antes resposta imune inata [32]. Ainda no que se refere a imunidade adaptativa, há uma divisão entre imunidade humoral e imunidade celular responsáveis pelas defesas extra e intracelulares respectivamente.

Figura 4 – Células do Sistema Imunológico



Fonte: A Autora, 2023 - Adaptado de Google Imagens, 2023.

O sistema imunológico apresenta como principais componentes celulares monócitos, macrófagos, linfócitos, basófilos, eosinófilos e neutrófilos (os últimos três constituindo a família dos granulócitos) [33]. São encontrados em diferentes tecidos e prestam funcionalidades diversas. Na imunidade inata, células e moléculas atuam de acordo com o reconhecimento de estruturas compartilhadas por classes de microrganismos, enquanto que na imunidade adaptativa, os linfócitos expressam receptores que reconhecem moléculas

específicas em uma vasta quantidade. Essas moléculas específicas são denominadas antígenos [32].

Na pele, é possível encontrar as chamadas células mielóides que incluem as LCs, células dendríticas (DCs) dérmicas, macrófagos, mastócitos e eosinófilos. Os neutrófilos raramente são encontrados na pele saudável e, portanto, não são “células residentes na pele”. Porém, são encontrados na pele em condições inflamatórias ou após uma ferida [34].

Assim, o sistema imunológico da pele compreende células da pele e células imunes que, juntas, constituem o que é denominado tecido linfóide associado à pele (SALT) [35].

Tabela 2 – Células do Sistema Imune da Pele

Componente	Localização	Funções Inflamatórias	Citocinas Produzidas
Células Dendríticas Células de Langerhans	CD: Derme Células de Langerhans: Epiderme	Atuam como sentinelas – detectam a presença de microrganismos estranhos nos tecidos e induzem respostas imunes adaptativas a antígenos específicos. Produzem citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas para recrutar células imunes periféricas As CDs também têm a função especializada de capturar antígenos microbianos e apresentá-los aos linfócitos T (são chamadas células apresentadoras de antígeno -APCs).	CD: IL-12 CL: IL-12, IL-23, IL-6, TNF
Fagócitos: Macrófagos (derivados de monócitos) Neutrófilos (recrutados do sangue)	Derme	Fagocitose de agentes patogênicos e restos necróticos (ambos). Macrófagos: Produzem citocinas inflamatórias (IL-1 β , TNF α , IL-6) e quimiocinas para recrutar células imunes periféricas Neutrófilos: Liberação de quimioatrativos para recrutar outros neutrófilos para locais inflamados.	M: IL-6, IL-12, IL-10 e TNF- α
Linfócitos B	Derme	Reconhecem antígenos estranhos e executam respostas imunes adaptativas. Produção de anticorpos específicos para componentes da pele. Produtores de IL-10 suprimem a ativação de linfócitos autorreativos	IL-10
Linfócitos T: CD4+ CD8+	Epiderme	Reconhecem antígenos estranhos e executam respostas imunes adaptativas. Induzem o estado antiviral na pele através do mecanismo IFN γ . T regs suprimem os monócitos inflamatórios e outras células imunes autorreativas.	IFN γ , IL-4, IL-17
Eosinófilos	Derme	Infiltra o tecido da pele durante dermatoses eosinofílicas.	IL-3, IL-8, IL-5, IL-10
Células não imunes: Queratinócitos Fibroblastos	Derme e Epiderme	Produção de AMPs em resposta à detecção bacteriana. Produção de citocinas inflamatórias em decorrência de patologia, estresse osmótico ou irradiação.	Q: IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IL-22 e TNF- α F: IL-8

Fonte:

Adaptado de ABBAS, 2021 [32] QUARESMA, 2019 [35]

Quando se trata de reparo de tecidos, o processamento de antígenos e a liberação de mediadores para iniciação de resposta específica, bem como a participação dos macrófagos teciduais são etapas essenciais. Macrófagos são células do tipo hematopoiéticas, fagocíticas

provenientes da medula óssea e possui como precursores os monócitos, que circulam na corrente sanguínea por um período de tempo e depois migram para os tecidos (locais de inflamação) onde ocorre sua diferenciação (ou amadurecimento em macrófagos) [34, 36]. Também são responsáveis pela expressão de receptores *Toll like* (TLRs) ativados por DAMPs que desencadeiam a liberação de citocinas quando interagem com endotoxinas, formando uma ponte realizada por LCs entre a resposta imune inata e adaptativa. Os TLRs são proteínas transmembrana que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), ou ainda, padrões moleculares associados a danos (DAMPs) – que é o caso das patologias aqui tratadas. Após esse reconhecimento, é ativada uma cascata de sinalização que resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias e consequente resposta imune inata [37]. Os TLRs estimulam a expressão de genes envolvidos na resposta imune e induzem a produção de citocinas inflamatórias como a TNF- α , e ILs (como a IL-6 e IL-12) [36]. A IL-12 por sua vez, pode influenciar a diferenciação de Th1 e Th2 que estão relacionados a doenças alérgicas [33].

Os linfócitos são divididos em B e T e são responsáveis pelo reconhecimento inicial específico do antígeno. Os linfócitos T são provenientes do timo e estão relacionados à imunidade celular, enquanto os linfócitos B amadurecem na medula óssea e estão envolvidos em respostas humorais. As células T CD4⁺ indutoras de auxiliares (ou T *helper*) auxiliam na ampliação de imunoglobulinas pela célula B, ou seja, auxiliam os linfócitos B a produzir anticorpos (AC) e os fagócitos a destruir os microrganismos ingeridos. Já as células T CD8⁺ chamados de T citotóxicas ou *killers* (CTLs) são provenientes do amadurecimento de células T que interagiram com antígenos estranhos. São responsáveis pela defesa contra patógenos internos [33, 34].

Merecem destaque dois pontos importantes do sistema imune: a sua especificidade, que implica no reconhecimento e desenvolvimento de respostas contra determinados elementos e a memória, que demonstra a capacidade que o sistema imunológico tem de reconhecer um agente ameaçador que já entrou em contato com o organismo previamente [33].

6.1 ATIVIDADE IMUNOLÓGICA

Para ambas patologias, os queratinócitos atuam na atividade imunológica. São constituídos por moléculas do citoesqueleto: os filamentos intermediários permitem a sua estrutura tridimensional, os filamentos de actina permitem a sua motilidade enquanto os microtúbulos fazem parte do transporte intracelular [23, 27].

As citoqueratinas (K) são os mais importantes constituintes dos filamentos intermediários, sobretudo das K16 e K17 que são conhecidas por serem hiperproliferativas e encontradas em doenças como a PSO [23, 28].

Os queratinócitos são capazes de recrutar e ativar células imunes que produzem citocinas, afetam a proliferação celular e podem gerar uma rede inflamatória. Eles podem secretar uma diversidade de citocinas, como as IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, linfopietina estromal tímica (TSLP), TNF- α e interferon gama (IFN- γ), regulando a resposta inflamatória cutânea, reepitelização e restabelecendo a função de barreira epitelial [23].

6.2 MECANISMO IMUNOLÓGICO – PSORÍASE

A Psoríase é desencadeada devido a hiperproliferação e diferenciação anormal de células T, geralmente causadas por diferentes estímulos de patógenos, estresse ou traumas. Essa anormalidade ocorre principalmente pela ação dos queratinócitos, que são estimulados a secretar peptídeos antimicrobianos (AMPs), devido a uma inflamação sustentada [23, 38]. Além disso, recrutam DCs inflamatórias para liberar IL-12 e IL-23, que, por sua vez, ativam as células T para produzir outras citocinas psoriáticas, como IL-17, IL-22, IFN-gama e TNF- α , citocina pró-inflamatória que atua sobre a migração e maturação das LCs e recrutamento de leucócitos. Destaque para IL-17 e IL-23 que até então parecem ser as citocinas dominantes que conduzem a atividade de células T e queratinócitos na PSO [16, 39].

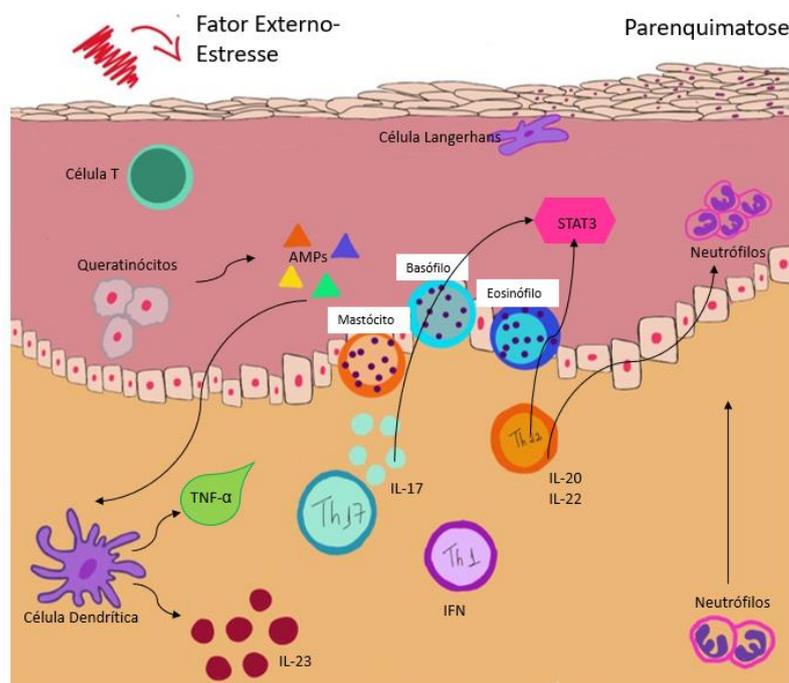
Como visto, as células dendríticas possuem como uma de suas funções a apresentação de antígenos proSSIONAIS do sistema imune inato e são a chave entre o sistema inato e adaptativo. Elas são especializadas em capturar, processar e apresentar antígenos para os linfócitos, via o complexo de histocompatibilidade maior (MHC) de classe II e moléculas coestimulatórias, o que permite a montagem da resposta imune celular e humoral [40].

Para a Psoríase, a ação dessas células envolve o reconhecimento de AMPs, que são secretados pelos queratinócitos em resposta à lesão, sendo caracteristicamente superexpressos na pele psoriática. Entre os principais AMPs associados à Psoríase pode-se citar a catelecidina (LL-37), β -defensinas e proteínas S100. A LL-37 é um peptídeo antimicrobiano que exerce inúmeras funções modulatórias sobre a resposta imune, estimulando, em alguns contextos a produção de fatores anti-inflamatórios e, em outros, mediadores pró-inflamatórios [41]. A LL-37 quando associada ao DNA, estimula o receptor TLR 9 em células dendríticas plasmocitóides (pDCs) o que desencadeia o início do desenvolvimento da placa psoriásica,

que por sua vez, é caracterizada pela produção de IFN tipo I (IFN- α e IFN- β). A sinalização de IFN tipo I promove a maturação fenotípica das células dendríticas mielóides (mDC) e tem sido implicada na diferenciação e função de Th1 e Th17, incluindo a produção de IFN- γ e IL-17, respectivamente. Os mDCs ativados migram para os linfonodos de drenagem e secretam TNF- α , IL-23 e IL-12, com os dois últimos modulando a diferenciação e proliferação de subconjuntos de células Th17 e Th1, respectivamente. As citocinas de Th17, nomeadamente IL-17, IL-21 e IL-22 ativam a proliferação de queratinócitos na epiderme, impulsionando a fase de manutenção da inflamação psoriática [23, 42].

Figura 5 – Mecanismo Imunológico da Psoríase

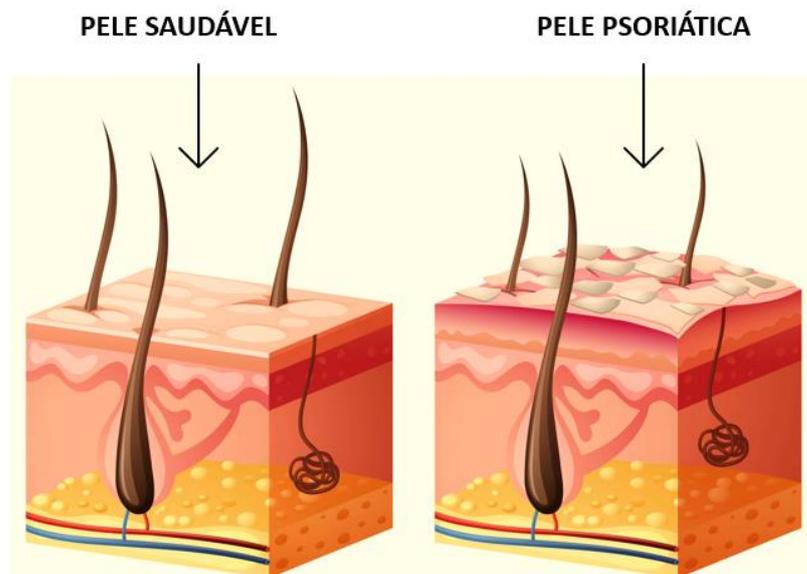
Sob a influência de fatores externos, como o estresse, os queratinócitos passam a secretar AMPs que ativam as DCs para produção de TNF- α e IL-23. A IL-23 possui o papel de estimular a proliferação de linfócitos Th17 e de ativar mastócitos e neutrófilos. Os linfócitos Th1 e Th22 auxiliam na disfunção da barreira epitelial causando o aumento da espessura da epiderme através da ativação do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3). A paraqueratose é resultado da rápida proliferação de queratinócitos e as citocinas auxiliam na migração de neutrófilos para epiderme.



Fonte: A Autora, 2023 - Adaptado de CORRÊA, 2021 [23]

Dessa forma, é possível dizer que a PSO é um exemplo de imunidade polarizada para Th17 e que aproximadamente 90% dos pacientes com Psoríase podem ser tratados por antagonistas específicos de IL-17 [23].

Figura 6 – Pele saudável vs. Pele psoriática



Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de Clínica Humaire.

Disponível em: <<https://clinchahumaire.com.br/dermatologia-clinica/psoriase/>>

6.3 MECANISMO IMUNOLÓGICO – DERMATITE ATÓPICA

A fisiopatologia da DA ainda é objeto de estudo para muitos pesquisadores. Há duas teorias antagônicas no radar: uma afirma que a resposta imunológica desregulada pode gerar um dano e/ou uma disfunção da barreira cutânea. Essa primeira teoria ocorre de dentro para fora (*inside-outside*). Por outro lado, a outra teoria sugere que a disfunção da barreira cutânea é o que gera uma ativação das respostas imunológicas, ou seja, de fora para dentro (*outside-inside*). Hoje, acredita-se que há uma combinação entre as duas teorias [20, 43].

De maneira geral, pode-se dizer que a patogênese da DA é atribuída a um desequilíbrio no sistema imune adaptativo e a um desbalanço na barreira da pele, incluindo a disfunção das células Th e aumento da produção de IgE [23].

Alguns estudos dizem que após a ruptura da barreira física, a resposta imune inata inicia sua atividade para evitar o quanto antes a invasão e replicação de microrganismos indesejáveis. Na fase inicial da DA há predomínio de citocinas Th2 enquanto na fase crônica, a predominância é de Th1. Os primeiros a iniciarem o recrutamento são os queratinócitos e APCs que expressam alguns receptores, principalmente os TLRs e receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que, uma vez ativados, sinalizam o início de respostas

inflamatórias e irão induzir a liberação de peptídeos antimicrobianos, citocinas e quimiocinas com a finalidade de diminuir ou barrar a penetração de alérgenos e microrganismos [20].

No entanto, alguns estudos mostram que pacientes com DA podem apresentar redução na atividade dos TLRs devido a um desequilíbrio do sistema imune adaptativo mediado por células T [20].

As anormalidades geradas na barreira cutânea podem estar associadas à mutação do gene da FLG, resultando na redução da expressão de AMPs como a catelicidina (que é reduzida também pelas citocinas IL-4 e IL-13). Isso tudo resulta na perda de água transepidérmica, o que facilita a entrada de alérgenos e microrganismos na pele [23].

Os alérgenos que conseguem alterar a barreira na epiderme estimulam o aumento de produção de IgE via receptores de alta e baixa afinidade das LCs, que são as principais células apresentadoras de antígenos da epiderme [2, 44]. As LCs podem apresentar o antígeno para os linfócitos Th2, antígenos específicos que penetram as lesões cutâneas ou migrar para os linfonodos satélites e apresentá-los a linfócitos não comprometidos (Th0). Após o contato com o antígeno, o linfócito Th0 será ativado e desencadeará uma expansão clonal com diferenciação dos mesmos. Este linfócito passa a expressar em sua superfície o antígeno linfocitário cutâneo (ALC), sendo então capaz de migrar seletivamente para a pele onde em um segundo contato com o antígeno, passará a sintetizar citocinas de padrão Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-16). A IL-4 estimulará os linfócitos B a produzirem IgE, enquanto a IL-5 induzirá a síntese e maturação dos eosinófilos [2, 23].

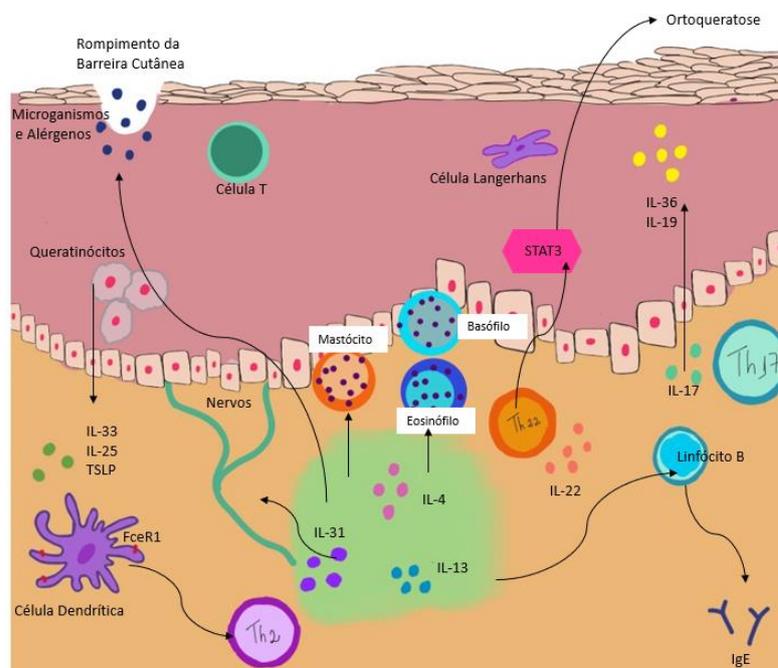
Na fase crônica da doença, as células Th1 polarizadas produzem IFN- γ , que ativam células fagocíticas. O IFN- γ está envolvido na manutenção da função barreira da pele e induz a expressão regulada de quimiocina em queratinócitos. Além disso, os queratinócitos tornam-se mais sensíveis aos sinais de ligação de CD40 ou fator de necrose tumoral (que induzem o processo de inflamação) na presença de IFN- γ . No entanto, a superprodução de IFN- γ também resulta em apoptose de queratinócitos através da indução da expressão de FASL (receptor de morte com seu ligante respectivo), ocasionando na disfunção da barreira cutânea. A interação das células T e a apoptose dos queratinócitos vão resultar na espongiose (edema intercelular) que é uma característica histológica típica da lesão eczematosa [2, 20].

Outro papel importante desempenhado pelos queratinócitos é a produção da citocina IL-7 que contribui para a iniciação da cascata alérgica através da migração das LCs para os linfonodos. Além disso, ela estimula a produção de IL-5, IL-13 e TNF- α pelos linfócitos T

não diferenciados (Th0) e de quimiocinas pelas células dendríticas, resultando na quimiotaxia de células do tipo Th22 [2, 20].

Figura 7 – Mecanismo Imunológico da Dermatite Atópica

O rompimento da barreira cutânea permite a entrada de alérgenos na pele que ativam secreção de fatores como IL-25, IL-33 e TSLP através dos queratinócitos, que ativam as DCs, liberando IL-4, IL-13 e IL-31. As principais ILs envolvidas com a cronicidade da DA são a IL-4 e IL-13, pois ativam a produção de queratinócitos, e por consequência, a perda de água pela epiderme e recrutamento de células inflamatórias como mastócitos, eosinófilos além de aumentar a produção de IgE. Nessa patologia, as DCs expressam receptores FcεR que se ligam a IgE, relacionado às reações alérgicas. As citocinas Th17 e Th22 aumentam a espessura da epiderme por indução da STAT3, causando a ortoqueratose (hiperproliferação de queratinócitos anucleados). Na DA, a IL-31 é a principal citocina relacionada com os sintomas de prurido devido sua capacidade de ativar os nervos cutâneos, que é uma das características da doença.



Fonte: A Autora, 2023 - Adaptado de CORRÊA, 2021 [23]

6.4 INFLUÊNCIA GENÉTICA

Embora seja uma doença multifatorial, alguns estudos sobre a Psoríase relatam a influência genética no seu desenvolvimento, gerada pelo descontrole do sistema imune, causando um ataque ao próprio organismo em que os antígenos leucocitários como HLA, Cw6, B13, Bw57, DR7, B27 são os principais marcadores responsáveis [45].

Há significativa importância das citocinas pró-inflamatórias no desenvolvimento da PSO, principalmente o TNF-alfa, que é responsável por mediar a indução de uma cascata de

citocinas, dentre elas a IL-2 que é responsável pela expansão clonal das células T. Tais células são responsáveis por conduzir uma resposta imune a qual vai se manifestar a doença [28, 45].

O fenótipo da DA é muitas vezes representado por elevados níveis de interleucinas pertencentes à inflamação do tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13) a nível dos queratinócitos, que regulam negativamente os marcadores de diferenciação epidérmica e homeostase de barreira, como K10, involucrina e filagrina além de promoverem a liberação de quimiocinas pró-alérgicas, como eotaxinas (CCL11, CCL24 e CCL26) [20, 46].

Outro ponto é que a herdabilidade da Psoríase seria cerca de 60-90% e além disso, há alguns genes envolvidos correspondendo a uma variedade de regiões específicas como a PSOR1 a 4, associado à Psoríase gutata e maior envolvimento na região do tronco. Além disso, foram encontrados loci de suscetibilidade à doença nos cromossomos 1q21, 3q21, 4q32-35, 16q12 e 17q25 [45].

Nos últimos anos, diversas pesquisas sobre a DA foram realizadas nas quais as novas tecnologias de sequenciamento genético foram aplicadas. Uma dessas pesquisas realizou análise do exoma com a finalidade de identificar variantes genéticas raras principalmente em casos em que não se observou padrão familiar conhecido. Nesses estudos, mais de 60 genes foram associados à DA e sua maioria resultou na mutação do gene da FLG. A segunda associação mais citada nas pesquisas está nos genes da via de sinalização do tipo Th2, principalmente suas interleucinas [20]. O gene da filagrina por exemplo, está localizado no cromossomo 1q2. Mutações de FLG, particularmente mutações homozigóticas, estão associadas a um risco aumentado de DA grave com início mais precoce, persistência mais longa e infecções de pele. Outro ponto é que a regulação positiva de IL-4 e IL-13 reduz a expressão de FLG, gerando disfunção na barreira cutânea [47].

Alguns desses achados sugerem que regiões que contém genes polimórficos, podem ser encontrados tanto em pacientes de DA quanto em pacientes de PSO, sendo então responsáveis por características e aspectos comuns em ambas as doenças, afetando a inflamação cutânea e a imunidade [2].

7. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA PSORÍASE E DERMATITE ATÓPICA: TENDÊNCIAS E INOVAÇÕES

O século XXI tem sido marcado pelo avanço tecnológico principalmente no que diz respeito à Tecnologia de Informação e Biotecnologia. Pode-se dizer que a Biotecnologia

tornou-se um *mix* de diversas áreas tecnológicas que englobam a Engenharia, Nanotecnologia, Bioinformática, Biologia Sintética, Bioprocessos e diversos campos de pesquisa biomédica. Esta última permite ampliar a fusão da Biologia com a Química e Física nos estudos relacionados a processos fisiopatológicos e interações moleculares que permitam a compreensão dos mecanismos celulares a fim de produzir novos diagnósticos e terapias [48].

Ainda nesse âmbito, pode-se destacar o principal objetivo da Biotecnologia que é desenvolver ou modificar produtos a partir de agentes biológicos através da ciência e tecnologia. Assim, uma das grandes áreas que utilizam a Biotecnologia é a indústria farmacêutica, que proporciona grandes oportunidades de avanços significativos para a área da saúde [49].

Tanto a Dermatite Atópica quanto a Psoríase possuem formas similares de tratamento e podem ocorrer através da terapia convencional ou biológica. A escolha do tratamento deve ser realizada pelo médico a partir de um bom conhecimento de todas as terapias possíveis e adequadas para cada paciente de acordo com a gravidade e estágio da doença.

Geralmente, os tratamentos convencionais são terapias de primeira linha para as formas leve a moderada. Já a terapia biológica diz respeito a uma nova categoria de medicamentos inovadores que têm contribuído para o tratamento de doenças inflamatórias relacionadas à imunidade e alguns tumores.

Os tratamentos farmacológicos convencionais são, na maioria dos casos, a primeira linha de tratamento para essas patologias, podendo ser classificados em tópicos e sistêmicos. Dentre os agentes tópicos, destacam-se hidratantes, corticosteróides, inibidores e antimicrobianos, podendo ser utilizados em monoterapia ou em combinação. Já o tratamento sistêmico engloba os mais conhecidos e utilizados como a fototerapia, corticosteróides sistêmicos, ciclosporina, metotrexato e azatioprina [50].

7.1 BIOFÁRMACOS

Os biofármacos estão associados ao tratamento revolucionário de doenças, incluindo câncer, doenças cardíacas, infecções, artrite e esclerose múltipla [51]. São moléculas farmacologicamente ativas produzidas ou extraídas de seres vivos a partir dos princípios e processos que abrangem a Biotecnologia. Consistem em produtos em que o princípio ativo é um agente biológico produzido por microrganismos, células ou plantas geneticamente modificadas ou não e que necessitam de reações químicas para sua síntese em meio biológico [51, 52].

O órgão regulador de produtos biológicos e biossimilares no Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que define medicamentos biológicos como moléculas complexas de alta massa molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação gênica, inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou ainda alteração dos genes que ocorrem devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada [49].

De acordo com a RDC nº 55/2010, atualmente em vigor, classificam-se como produtos biológicos:

I – vacinas;

II – soros;

III – hemoderivados;

IV – biomedicamentos classificados em: medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal e medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos;

V – anticorpos monoclonais (mabs);

VI – medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos.

A RDC 55/2010 é uma normativa que fundamenta a introdução e regularização dos Biofármacos no Brasil, para a obtenção do registro e adequação no mercado nacional, não somente para produtos desenvolvidos no país mas também para importados: “Somente os produtos biológicos novos e produtos biológicos registrados na Anvisa, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no País”. A regulamentação brasileira é baseada e está alinhada com as regulamentações da agência regulatória América, o FDA (*Food and Drug Administration*) e da Europa, à EMEA (*European Medicines Agency*) [49].

Além da regulamentação, é de extrema importância manter as atividades de Farmacovigilância (detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos) em dia para prevenir e minimizar quaisquer riscos, uma vez que os biofármacos são medicamentos bastante sensíveis, podendo apresentar modificação ou impurezas que alterem a resposta imune, ocasionando algum efeito adverso [49, 52].

Os anticorpos (ACs) são também conhecidos por imunoglobulinas (glicoproteínas circulantes no sangue e na linfa, que por sua vez são produzidos pelos linfócitos B em resposta à presença estranha de antígenos). Os ACs são capazes de reconhecer algumas proteínas existentes nas células, estranhas ao organismo ou não, denominadas de antígenos. Os anticorpos monoclonais (mAbes) são a segunda maior classe terapêutica de fármacos, sendo que a primeira são as vacinas [53]. Normalmente os mAbes são produzidos em culturas de células de mamíferos, no entanto, existem alternativas menos complexas e mais baratas para a produção dos anticorpos ou de fragmentos, como por exemplo as bactérias (*E.coli*) e os fungos (*Aspergillus*). Outra possibilidade é a utilização de sistemas transgênicos [53].

7.2 TERAPIAS: CONVENCIONAL vs. BIOLÓGICA

Os tratamentos farmacológicos convencionais são, na maioria dos casos, a primeira linha de tratamento para as patologias aqui discutidas, podendo ser classificados em tópicos e sistêmicos. Dentre os agentes tópicos, destacam-se hidratantes, corticosteróides, inibidores e antimicrobianos, podendo ser utilizados em monoterapia ou em combinação. Já o tratamento sistêmico engloba os mais conhecidos e utilizados como a fototerapia, corticosteróides sistêmicos, ciclosporina, metotrexato e azatioprina [50].

A xerose é uma das principais características clínicas desenvolvidas pela DA e os hidratantes são muito utilizados para combatê-la. Eles também estão na linha de frente dos tratamentos primários para formas leves e combatem a perda transepidérmica de água, ajudam na redução da gravidade da doença, na inflamação e na necessidade de intervenção farmacológica, principalmente na prescrição de corticóides tópicos [50].

Para inibir o processamento de antígenos e suprimir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, utiliza-se dos corticosteróides tópicos (TCS) pois eles atuam em diversas células do sistema imunológico como os linfócitos T, monócitos e macrófagos, além das células dendríticas [50]. No entanto, quando utilizado no tratamento sistêmico de longo prazo não é recomendado para pacientes com DA moderada a grave devido ao risco de efeitos adversos como intolerância à glicose, diabetes e hipertensão, entre outros [54].

A ciclosporina (CSA) atua na produção de células T e IL-2 como um imunossupressor. É um inibidor da calcineurina e tem rápido início de ação, mas pode causar hipertensão e toxicidade renal irreversível [55]. A CSA chega ao citoplasma dos linfócitos T por meio de difusão livre e se liga à proteína citoplasmática ciclofilina, formando um complexo CSA-ciclofilina. Este complexo é responsável por bloquear a calcineurina, impedindo a transcrição

de genes pró-inflamatórios que desencadeiam a ativação de linfócitos T [56]. A dose deve ser baseada de acordo com a gravidade e avanço da doença e deve ser avaliada outras morbidades médicas em seu paciente. Além disso, existem potenciais efeitos adversos como hipertensão, infecção, nefrotoxicidade e linfoma. Dessa forma, os pacientes tratados com CSA devem ser monitorados e seu uso consecutivo abrange um limite atual de 1 ano, por isso é bastante indicada para tratamentos de curta duração [50].

O metotrexato (MTX) está na lista dos possíveis tratamentos sistêmicos e possui baixo custo. É uma droga imunossupressora, metabólito antifolato bloqueador da síntese de DNA, RNA e purinas. Ele funciona inibindo os linfócitos por meio de múltiplos mecanismos [55]. Estudos apontam que é um possível agente atuante negativamente na função das células T. O paciente que faz uso do MTX precisa realizar a suplementação de folato e é preciso ficar atento a possíveis efeitos adversos graves como a fibrose pulmonar e supressão da medula óssea além do alto risco de câncer de pele e linfoma [50]. O tratamento com MTX geralmente se dá por via oral todas as semanas porém, sua formulação subcutânea causa menos efeitos colaterais gastrointestinais e é mais eficaz devido à maior biodisponibilidade [55]. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o medicamento na sua forma injetável para auxiliar no tratamento, uma vez que o custo dos medicamentos na área privada é estimado em R\$ 47.229 por ano [57].

A azatioprina (AZT) atua como um análogo sintético das purinas, estruturalmente semelhante à guanina e adenosina. Seu mecanismo de ação consiste em bloquear a síntese de nucleotídeos nas células [58], ou seja, seu uso inibe o metabolismo das purinas e divisão celular além de atuar na supressão da função das células T e supressão da formação de anticorpos por células B, redução do número de LCs e a inibição sua capacidade de apresentar antígenos [56]. Seu uso também pode acarretar em efeitos adversos como náuseas e vômitos, reações de hipersensibilidade, erupção cutânea, anormalidades hepáticas e hematológicas [58].

Os hidratantes e emolientes são produtos que permitem a aplicação diretamente na pele. Os emolientes reduzem os aspectos de descamação e os hidratantes como o próprio nome sugere, aumentam a hidratação atuando também no estrato córneo. Os queratolíticos podem ser encontrados na forma de cremes. Eles agem na camada superior mais grossa da pele, facilitando a remoção desta e aumentando a absorção de outros medicamentos aplicados na pele. São encontrados em farmácias comerciais ou de manipulação e possui como princípios ativos mais comuns o ácido salicílico, ureia, ácidos láticos e fenol [57].

A terapia biológica vem se desenvolvendo cada vez mais com os avanços e recursos da Biotecnologia. Ela faz uso de agentes que atuam especificamente em um mediador imunológico ou genético e incluem uma variedade de produtos de origem biológica, principalmente de proteínas recombinantes. Os biológicos são em sua maioria, anticorpos monoclonais ou receptores solúveis que visam citocinas pró-inflamatórias [55]. Uma das principais características dos biológicos é que são proteínas de grande peso molecular, agem fora ou na superfície celular e devem ser injetadas pois se administradas via oral, se decompõem no trato gastrointestinal e se tratando de biomoléculas, diferentemente das moléculas pequenas (<1000 Da) que possuem um alvo menos específico, podem atravessar a membrana celular além de serem moléculas mais simples e quimicamente sintetizadas [59].

Alguns medicamentos biológicos já são conhecidos no mercado farmacêutico e são divididos em Anticorpos Monoclonais (mabes) e Proteínas de fusão (...cepte). Podem ser classificados ainda de acordo com o mecanismo de ação: bloqueadores de citocinas e moduladores das células T [60]. A classificação abrange ainda a classe de antagonistas do TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), antagonistas da interleucina IL-17 (brodalumabe, ixekizumabe e secuquinumabe) e inibidores de IL-23 (guselcumabe) ou IL-12/23 (ustequinumabe) [61].

O Dupilumabe vem ganhando destaque. Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano que atua bloqueando as vias de IL-4 e IL-13 além de inibir as respostas de Th2 e suas quimiocinas associadas a Th2 diminuindo a expressão de mRNA de genes relacionados à hiperplasia (K16 e MKI67) e inibe genes modulados por IL-17/IL-22 [49]. Ele se liga à cadeia IL-4R α encontrada no receptor IL-4 onde se dimeriza com a cadeia γ e em uma das duas isoformas do receptor IL-13 onde se dimeriza com IL-13R α 1 para formar o receptor IL-4/IL-13 [62, 63]. Embora hoje haja outros anticorpos monoclonais em estudo, o dupilumabe foi o primeiro biológico aprovado para o tratamento de DA moderada a grave e deve ser combinado com emolientes diários, além de ser possível combinar também com corticosteróides tópicos [62, 63].

O Infliximabe foi aprovado pelo FDA em 2006 para o uso em tratamento de PSO. É um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico (possui regiões constantes de anticorpos humanos e regiões variáveis murinas) anti TNF- α que se liga com alta afinidade às formas solúveis e transmembranas do TNF- α causando bloqueio da ação desta citocina e seus receptores, gerando apoptose dos linfócitos T ativados. Além da aprovação para Psoríase, atualmente é aprovado para tratar artrite psoriásica, doenças inflamatórias intestinais (DII) e doenças

inflamatórias reumáticas como artrite reumatoide e espondilite anquilosante [64]. Sua composição quimérica pode deixar a droga mais imunogênica quando comparada a outras como o Etanercepte e o Adalimumabe, o que pode levar ao aumento da produção de anticorpos neutralizantes antidrogas (ADA) e também ao risco de reações à infusão [60, 64]. Um exemplo de biológico aprovado no Brasil que possui o Infliximabe como princípio ativo é o Remicade da Janssen - Cilag, aprovado pela Anvisa em 21/05/2012.

O Etanercepte é uma proteína recombinante de fusão do receptor de TNF humano e foi o primeiro inibidor de TNF- α aprovado pelo FDA para o tratamento de Psoríase, em 2004. Essa molécula possui dois domínios extracelulares de unidades receptoras solúveis de TNF humano que se ligam a TNF- α , tanto solúveis quanto ligados à membrana, e um fragmento cristalizado (FC) de IgG humana que confere estabilidade à molécula. Os inibidores de TNF- α são considerados terapia-alvo, mas com um alvo generalizado uma vez que o TNF- α é produzido, por exemplo, por células dendríticas, células Th1, Th22 e Th17 além de macrófagos e queratinócitos com múltiplos alvos [64].

O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano do isotipo IgG1 que se liga ao TNF- α solúvel e ligado à membrana assim como o infliximabe [64].

A via JAK-STAT é uma via de transdução de sinal da membrana celular para o núcleo. Ela regula o sistema imunológico através de citocinas pró-inflamatórias, como IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 e TSLP. A associação dos ligantes com seus receptores na membrana celular leva à ativação de JAK-STAT; portanto, a inibição desse complexo bloqueia o desenvolvimento da inflamação. Essas drogas são bem toleradas, geralmente administradas pela via oral e apresentam poucos efeitos colaterais [63, 65].

Tabela 3– Principais métodos de tratamento convencional

Tratamento Convencional	
Mecanismo	Fármaco
Tópico	Corticóides Tópicos
Tópico	Hidratantes
Tópico	Emolientes
Sistêmico	Ciclosporina
Sistêmico	Metotrexato
Sistêmico	Azatioprina
Sistêmico	Corticóides Sistêmicos
Sistêmico	Acitetrina

Fonte: A autora, 2023 – Adaptado de DE OLIVEIRA FRANÇA, 2021 [57]

Tabela 4 – Principais moléculas utilizadas no tratamento biológico

* Ainda na fase de teste para avaliar a segurança. Não publicados oficialmente mas se mostraram eficazes e promissores.

Tratamento Biológico	
Mecanismo	Fármaco
Inibidor do fator de necrose tumoral- α	Etanercepte
Inibidor do fator de necrose tumoral- α	Infliximabe
Inibidor do fator de necrose tumoral- α	Adalimumabe
Inibidor do fator de necrose tumoral- α	Certolizumabe
Antagonista de IL-12 e IL-23	Ustemquizumabe
Antagonista de IL-17	Secuquinumabe
Antagonista de IL-17	Ixequizumabe
Antagonista de IL-17	Brodalumabe
Antagonista de IL-23	Guselcumabe
Antagonista de IL-23	Rizanquizumabe
Antagonista de IL-23	Tildraquizumabe
Antagonista da IL-4 e IL-13	Dupilumabe
Antagonista da IL-13	Traloquinumabe
Antagonista da IL-13	Lebrikizumabe*
Antagonista da IL-4	Pitrakinra*
Inibidores de JAK	Baricitinibe*
Inibidores de JAK	Upadacitinibe*
Inibidores de JAK	Abrocitinibe*
Inibidores de JAK	Ruxolitinibe*

Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de CARRASCOSA, 2018 [61]; KLASA, 2020 [63]; RONHOLT, 2017 [64]; REID, 2020 [65]

As terapias convencionais são geralmente administradas via oral ou aplicadas diretamente na pele, possuem menor custo porém, podem desencadear mais efeitos colaterais enquanto os biológicos são administrados em sua grande maioria via parental pois de outra forma, seriam degradados pelo trato gastrointestinal [63, 64, 65]. As grandes vantagens do uso dos

tratamentos com biológicos estão na sua ação específica, menor efeitos colaterais porém apresentam maior custo. O Certulizumabe por exemplo, apresenta segurança na gravidez e amamentação [65]. Ainda que os biológicos tenham segurança comprovada, é necessário acompanhamento médico durante o tratamento.

7.3 BIOSSIMILARES

A patente sobre um medicamento confere ao seu desenvolvedor o direito de exclusividade sobre sua comercialização durante 20 anos. Quando essa patente vence, se torna domínio público. Nesse contexto relacionado aos biofármacos, o medicamento que é produzido após o vencimento da patente é denominado como biossimilar [64, 66].

Os biossimilares são sintetizados por um agente biológico mas nem sempre o processo de obtenção é o mesmo de um biofármaco. Assim, eles são produtos biológicos semelhantes porém não idênticos ao biológico original (diferentemente dos genéricos que consistem em compostos ativos idênticos ao seu medicamento de referência mas são comercializados em valores menores, além de serem de fabricação química). A atividade de um biossimilar deve ser avaliada em ensaios bioquímicos, imunológicos e biológicos *in vivo* e só pode ser considerado biossimilar se apresentar a mesma qualidade, eficácia e segurança do produto original de referência para que assim, seja comercializado [64, 67].

As patentes de alguns biológicos utilizados no tratamento de doenças inflamatórias da pele como adalimumabe, etanercepte e infliximabe expiraram ou expirarão em breve na Europa e nos EUA. Dessa forma, biossimilares anti-TNF estão disponíveis ou em desenvolvimento [61, 66].

Tabela 5 - Biossimilares aprovados no Brasil até dez/21

SUBSTÂNCIA ATIVA	MECANISMO DE AÇÃO	NOME DA MARCA	EMPRESA	APROVAÇÃO ANVISA
Infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga com elevada afinidade às formas solúveis e de membrana do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotóxina α (TNF-beta).	Remsima	Celltrion	27/04/2015
		Renflexis	Samsung Bioepis	16/07/2018
		Xilfya	Wyeth	20/05/2019
		Avsola	Amgen	28/12/2020
Etanercepte	Inibe a ligação do TNF (TNFalfa) e da linfotóxina-alfa [LTalfa], (TNFbeta) aos receptores de TNF na superfície celular, tornando o TNF biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo.	Brenzys	Samsung Bioepis / Bionovis	18/12/2017
		Bio-Manguinhos	Fundação Oswaldo Cruz	02/09/2019
		Erelzi	Sandoz	09/12/2019
Adalimumabe		Amgevita	Amgen	01/04/2019

	Liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica por meio do bloqueio de sua interação com os receptores de superfície de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular.	Hyrimoz	Sandoz	11/11/2019
		Idacio	Frenesius Kabi	31/08/2020
		Xilbrilada	Wyeth	25/05/2020
Rituximabe	Provoca a destruição dos linfócitos B, liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose.	Riximyo	Sandoz	01/04/2019
		Vivaxxia	Libbs	10/06/2019
		Truxima	Celltrion	07/10/2019
		Ruxience	Wyeth	04/05/2020
		Bio-Manguinhos Rituximabe	Fundação Oswaldo Cruz	02/03/2021

Fonte: GetBio Consulting - ANVISA e QUEMEL, 2021 [66]

8. A NANOBIOTECNOLOGIA E O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

O mercado farmacêutico sempre foi movimentado por altos ganhos. Segundo BURRIL & CO. (2010), em 2008, os 30 medicamentos biológicos mais vendidos no mundo apresentaram vendas em torno de US \$42 bilhões com um crescimento esperado de 56,5% entre 2008 e 2014. Estima-se que o mercado total de biológicos atingiu cerca de US \$169 bilhões em 2014. De acordo com o mesmo estudo, naquele ano os biológicos foram responsáveis por metade da receita gerada pelos 100 medicamentos mais vendidos [49].

Segundo a Interfarma (2019), no cenário global, o gasto com medicamentos atingiu US \$1,2 trilhões em 2018 e é estimado que ele ultrapasse US \$1,5 trilhões em 2023. Em relação ao mercado farmacêutico brasileiro, em 2017, sua participação considerando os biofármacos foi de R\$15,41 bilhões. É esperado que ele movimente, em 2023, entre US \$39 bilhões e US \$43 bilhões [49].

No Brasil, o SUS classifica os biofármacos nas chamadas compras essenciais, através da Assistência Farmacêutica Básica do SUS, em que as compras são realizadas pelos estados e municípios onde a União participa com alguns valores em reais por pessoa ao ano. De acordo com Torres, 2017, o SUS é o responsável por uma parte da aquisição dos Biofármacos, e o Ministério da Saúde estabelece políticas públicas, podendo reduzir custos envolvidos para a produção de Biofármacos e assim aumentar o acesso da população a esses produtos [49, 68].

Assim como os biofármacos têm inovado o mercado farmacêutico, nas últimas duas décadas, a Nanotecnologia tem revolucionado diferentes áreas e uma delas tem sido destaque

devido ao intenso estudo de nanoestruturas para a concepção de desenvolvimento de novos tratamentos, proporcionado por inúmeras opções de materiais com diferentes funções [69, 70]. Além disso, trata-se de uma estratégia inovadora para aplicação no tratamento de dermatoses inflamatórias.

Segundo o STATNANO, 2018 , nos últimos anos, foi observado um crescimento na área de nanociências e nanotecnologias no mundo em que na época havia aproximadamente, 8.455 produtos com 2.052 empresas envolvidas em 56 países que evidenciam a absorção da nanotecnologia em diferentes áreas da indústria mundial. No ramo farmacêutico eram cerca de 387 produtos provenientes de nanotecnologia relacionados a medicamentos para humanos aplicados em todo mundo, sendo 75 empresas utilizando nanotecnologia em 19 países [71].

De acordo com o relatório de inteligência de mercado da BIS Research, o *Global Nanopharmaceutical Drugs Market -Analysis and Forecast, 2018-2026*, o mercado global de nanofármacos prevê um crescimento de mais de US\$ 79,29 bilhões até 2026. [72]

Este campo tem proporcionado o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos nanoestruturados o que permite a aplicação e combinação de novos agentes terapêuticos. Quando comparada com os sistemas convencionais de liberação de fármacos, seu uso apresenta algumas vantagens pois permite que sejam realizadas modificações quanto a solubilidade de materiais hidrofóbicos, a execução da liberação controlada ou sustentada de um fármaco em um local específico e permite também aumentar a estabilidade do fármaco, com redução de efeitos colaterais indesejáveis [69]. Já em relação as formas convencionais de administração (isto é, aplicação intravenosa, oral, micropartículas, etc.) ocorrerá aumento da concentração plasmática do fármaco, até que ele atinja um pico máximo, podendo ultrapassar os limites aceitáveis, chegando a níveis tóxicos [73].

Os nanocarreadores são capazes de penetrar na pele, gerando o aumento do gradiente de concentração na superfície da pele e podem fornecer propriedades físicas e químicas que permitem a liberação do fármaco de uma maneira melhor controlada, não tóxica, mais segura e mais bem localizada do que os tratamentos tradicionais [15].

As nanoestruturas podem ser classificados de acordo com seu constituinte, à base de polímeros ou lipídeos (Tabela 5) e apresentam vantagens e desvantagens em seu uso (Tabela 6).

Tabela 6 – Exemplo de classificação das nanoestruturas

Nanoestruturas à base de Polímeros	Nanoestruturas à base de Lipídeos
Micelas	Lipossomas
Nanocápsulas	Niossomas
Nanosferas	Etossomas
Dendrímeros	Nanoemulsões
-	Nanopartícula Lipídica Sólida

Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de ZHU, 2022 [15]

Tabela 7– Vantagens vs. desvantagens em diferentes nanocarreadores

Nanoestrutura	Vantagem	Desvantagem
Lipossomas	Capacidade de passar drogas lipofílicas e hidrofílicas pela pele; Melhor liberação do fármaco; Aumento da deposição de drogas nas camadas da pele	Dificuldade de produção em larga escala; Produção de alto custo; Necessidade de purificação de fosfolipídios
Nanopartículas lipídicas sólidas	Redução da irritação da pele; Biocompatibilidade e tolerabilidade	Menor penetração na pele do que NLC; Encapsulamento limitado da droga
Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC)	Melhor adesão à pele; Maior eficiência de retenção	Baixa viscosidade
Nanosferas	Melhor permeação cutânea de drogas lipofílicas; Biocompatível e biodegradável; Maior penetração cutânea; Proteger contra a degradação prematura	Não é adequado para uso transdérmico; Requisito de processos de purificação
Nanocápsulas	Efeito de irritação minimizado; Aumento da permeação através da pele; Biocompatível e biodegradável	Difícil em processos de scale-up
Dendrímeros	Aumento da permeação da pele; Bio-compatível	Produção de alto custo

Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de MASCARENHAS et al, 2022 [70]

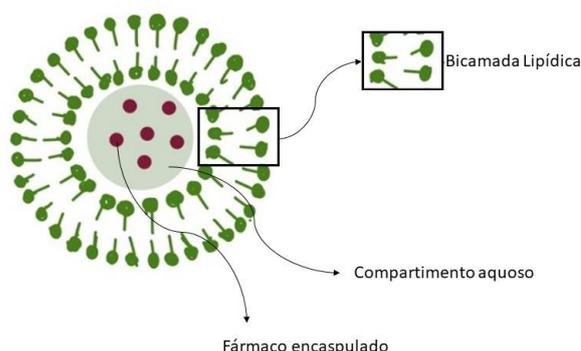
8.1 NANOESTRUTURAS À BASE DE LIPÍDEOS

As nanopartículas à base de lipídeos apresentam excelente estabilidade do fármaco, o que implica em maior tempo de vida em circulação. Além disso, possui biodegradabilidade, direcionamento e boa carga de fármaco, com custos bastante competitivos [74, 75].

Lipossomas

Os Lipossomas (LIPs) são pequenas vesículas fechadas, produzidas por uma ou mais camada lipídica sobreposta desde o núcleo até a superfície, possuindo o mesmo número de compartimentos aquosos entre as camadas. Podem ter origem a partir de fosfolipídios, colesterol e ácidos graxos de cadeia longa [70].

Figura 8 – Representação de um Lipossoma



Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de MASCARENHAS et al, 2022 [70]; ALCALA et. Al, 2014 [76]

Medicamentos contendo lipossomas podem ser administradas de diversas maneiras como injeção IV, inalação oral ou aplicação tópica. Apresentam como vantagens a não toxicidade, não imunogenicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade, além de maior estabilidade e garantia de que os medicamentos encapsulados sejam protegidos do ambiente externo [15].

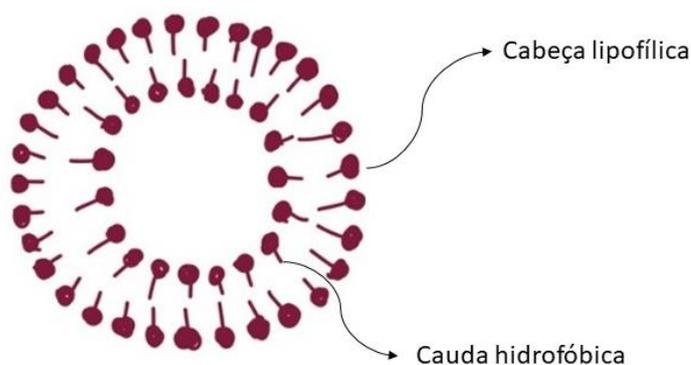
Há relatos na bibliografia de que houveram projeções de lipossomas deformáveis contendo MTX e ácido oleico, utilizados para administração transepidérmica *in vitro* em tratamentos de Psoríase. O uso de MTX era restrito devido à sua hidrofobicidade e alto peso molecular. Porém, um estudo com MTX aprisionado em LIPs contendo ácido oleico processados por hidratação fez com que sua permeabilidade aumentasse, uma vez que o ácido

oleico ativa a proteína quinase dependente de calmodulina que aumenta o influxo de Ca^{2+} , o que resultou na elevação da permeabilidade cutânea [70].

Niosomas

Niosomas (NIOs) são vesículas não iônicas à base de surfactantes que aumentam o tempo de permanência dos medicamentos na epiderme ao passo que reduzem a absorção sistêmica. Os surfactantes são constituídos por duas porções: um ou mais componentes lipofílicos e uma cabeça hidrofílica [69].

Figura 9 – Representação de um Niosoma



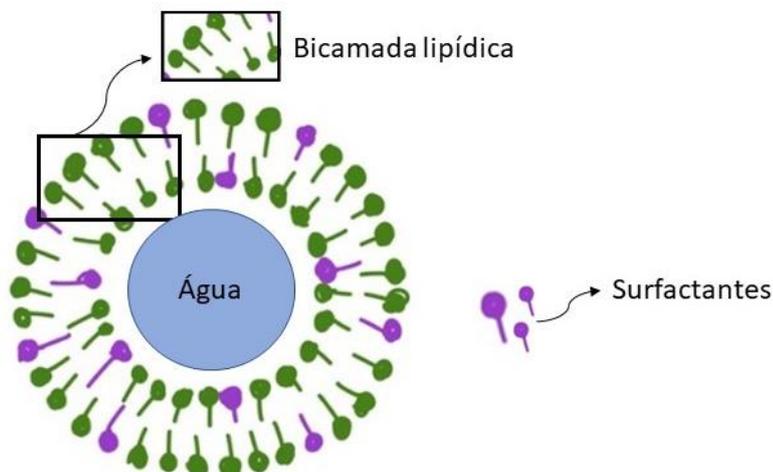
Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de MASCARENHAS et al, 2022 [70]

Não requerem condições especiais de armazenamento, pois também são biodegradáveis e biocompatíveis [70]. Se comparado com os LIPs, NIOs contém mais surfactantes e podem fornecer uma penetrabilidade mais forte. Também já houveram estudos em que NIOs de MTX demonstraram aplicação terapêutica profunda na administração em sua forma tópica [15].

Transferossomos

Os Transferossomos (TRAs) são como um compartimento aquoso envolvido por surfactantes e lipídios. São facilmente deformáveis e justamente por esse motivo, sua principal vantagem é a capacidade de passar por poros menores devido à sua flexibilidade. No entanto, sua produção em grande escala é difícil e seu preço é alto [70].

Figura 10 – Representação de um Transferossomo



Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de MASCARENHAS et al, 2022 [70]

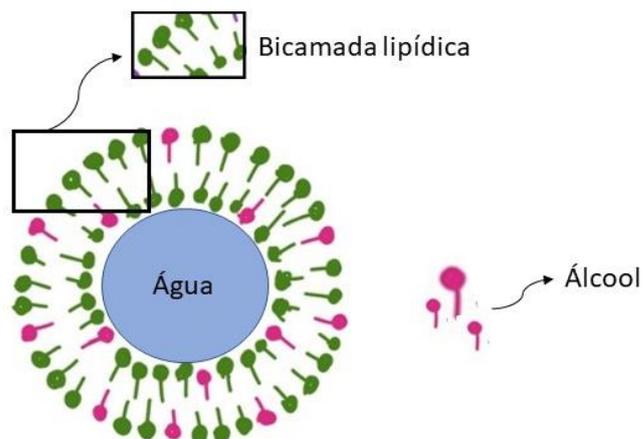
Os TRAs funcionam através de dois mecanismos interdependentes: um por meio do uso de eletromecânica (pressionando através de lacunas e poros intercelulares) e o outro através do uso do gradiente na atividade de água por meio da epiderme (ciclos de desidratação e reidratação) [15]. Eles têm sido propostos como intensificadores de penetração, facilitando a entrada de drogas através do estrato córneo através da ruptura da estrutura lipídica. De acordo com a bibliografia, Lei et. al, 2013 [77], desenvolveram transferossomas carregados com tacrolimus para o tratamento da Dermatite Atópica [78].

Etossomas

Os etossomas (ETOs) apresentam como componentes fosfolípidos, água e álcool. São flexíveis, estáveis e têm a capacidade de penetrar no estrato córneo e distribuir a porção terapêutica na pele profunda. Foi relatado que os ETOs são seguros, aumentam a eficiência do medicamento, melhoram a adesão do paciente e apresentam tratamento econômico [78].

Há relatos de que o acúmulo aumentado de MTX na pele por meio de transportadores etossomais poderia ajudar a melhorar a administração de drogas direcionadas a locais dentro da epiderme e derme, produzindo assim novos métodos para uso tópico regulado e contemporâneo de MTX [15].

Figura 11 – Representação de um Etossomo

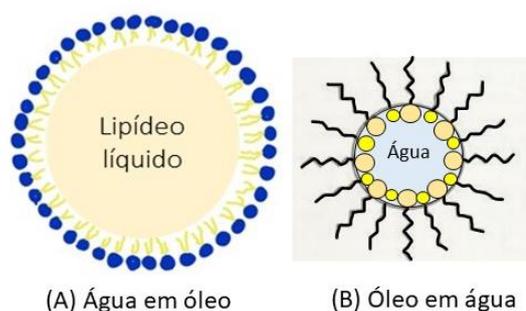


Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de MASCARENHAS et al, 2022 [70]

Nanoemulsões

A nanoemulsão é um sistema heterogêneo que consiste em dois líquidos imiscíveis nos quais os fármacos são dispersos e são estabilizados por um tensoativo ou uma mistura de tensoativos. Uma camada interfacial de emulsificante e co-emulsificante são usados para estabilizá-lo [15, 79]. As nanoemulsões podem ser óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), dependendo da hidrofilia ou lipofilia do meio dispersante [79].

Figura 12 – Representação de Nanoemulsões



Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de CODEVILLA et al, 2015 [79]

Os sistemas de nanoemulgéis por exemplo, consistem em uma nanoemulsão que é incorporada a um gel à base de água utilizando diferentes polímeros. Nesse caso, a água amolece e remove as escamas hiperqueratinizadas formadas pela deposição de células mortas na pele que dificultam a liberação controlada e o transporte de drogas pelas camadas da pele.

Já houveram estudos sobre nanoemugel de curcumina com maior solubilidade e penetrabilidade na pele. A curcumina é um composto natural com efeitos inibitórios sobre as vias STAT3, e apresenta capacidade de regular negativamente as citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da Psoríase [69].

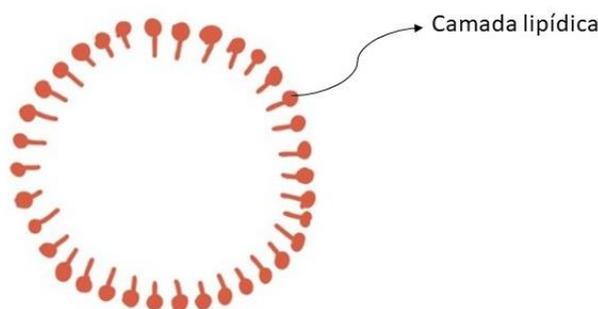
Nanopartícula lipídica sólida

As Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLNs) são sistemas constituídos a partir de uma combinação entre lipídios fisiológicos e surfactantes e visam principalmente a aplicação tópica [70].

Apresentam tamanho compacto, alta capacidade de carregamento de drogas, grande área de superfície e perfil de liberação prolongada de drogas, conseqüente à lenta degradação de matrizes lipídicas. O pequeno tamanho de partícula dos SLNs garante o contato próximo entre o nanocarreador e a cutícula do estrato córneo, permitindo sua penetração na pele [15].

O direcionamento epidérmico pode ser explorado usando SLNs, assim como a redução de efeitos colaterais pode ser alcançada [78].

Figura 13 – Representação de uma SLN



Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de MASCARENHAS et al, 2022 [70]

8.2 NANOSTRUTURAS À BASE DE POLÍMEROS

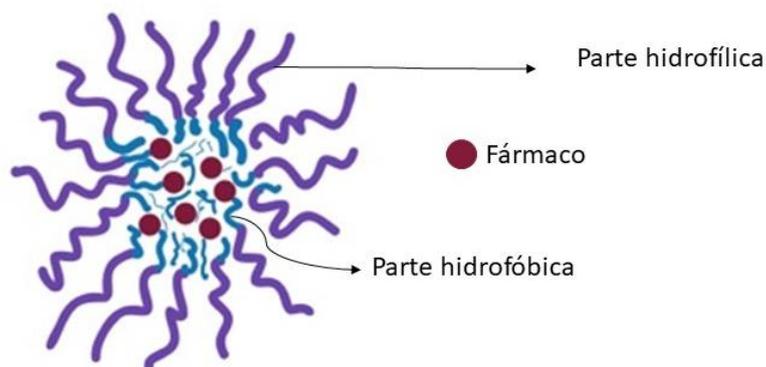
As Nanopartículas Poliméricas (NPPs) se destacam por se caracterizarem como um biomaterial uma vez que apresentam boa biocompatibilidade além de ter uma vasta gama de estruturas e tamanhos e serem de elaboração simples [74, 75]. As NPPs se destacam pois oferecem diferentes tipos de nanomateriais com várias características, pois possuem estabilidade físico-química ampliada, tamanho submicrômico, resistência mecânica e

porosidade além de proteção ao medicamento para que não sejam degradados facilmente e também permitem que drogas hidrofóbicas e hidrofílicas sejam envoltas pelo material [15, 73].

Micelas

As micelas são caracterizadas por serem nanocarreadores anfifílicos que possuem uma concentração acima da concentração micelar crítica. São boas protetoras para drogas aquafóbicas, que são protegidas dentro da micela e cercadas por uma barreira hidrofóbica. Já na face externa, possui uma barreira hidrofílica, o que permite que a micela seja solubilizada em meio aquoso. Esta estrutura permite um prolongamento da vida de circulação do fármaco, aumentando a permeação e a sua absorção. Apresentam alta biodisponibilidade, baixa degradação de drogas e diminuição de efeitos colaterais [74].

Figura 14 – Representação de uma Micela



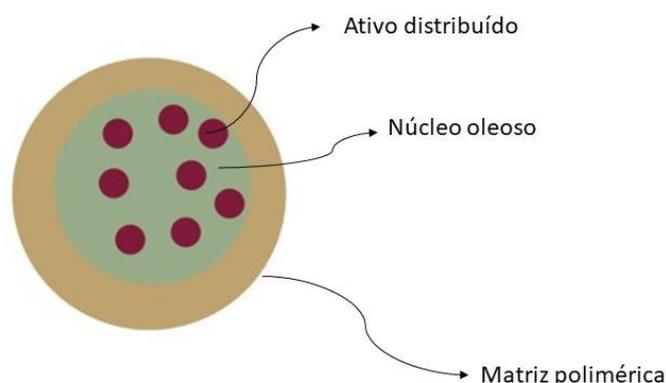
Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de ALCALA et. Al, 2014 [76]

Suas características as tornam boas candidatas para tratamentos tópicos em doenças dermatológicas, como Psoríase e acne, pois podem aumentar a deposição de drogas em locais específicos da pele. Estudos de deposição na pele demonstraram que a formação de micela de polímero teve uma taxa de retenção maior do que a pomada tradicional de tacrolimus melhoraram a permeabilidade tópica do tacrolimus em pacientes com Psoríase [15]. Outro estudo ocorreu com as micelas incorporadas em hidrogéis. Nesse caso, foram avaliadas em relação à viscosidade e também foram submetidas a um estudo de permeação cutânea *ex vivo* em comparação com o creme comercializado Beclozone® [78].

Nanocápsulas poliméricas

As nanocápsulas poliméricas (NCs) são compostas por um núcleo que pode ser aquoso ou oleoso e uma membrana externa polimérica (parede/matriz polimérica) [73]. As NCs apresentam excepcional penetração na pele, conservam o fármaco da degradação e são considerados excelentes materiais para aplicações dermatológicas [70]. Suas principais vantagens estão na liberação sustentada, seletividade incremental do medicamento, melhoria da biodisponibilidade e alívio da toxicidade do medicamento [73, 74]. Elas baseiam o encapsulamento do fármaco no núcleo da nanoestrutura protegida pelo escudo polimérico. O núcleo pode constituir uma fase oleosa ou uma matriz polimérica, onde o fármaco é dissolvido. Outra opção é a de manter o fármaco na sua forma molecular que será distribuída homogeneamente na nanopartícula [73, 74].

Figura 15 – Representação de uma NC polimérica



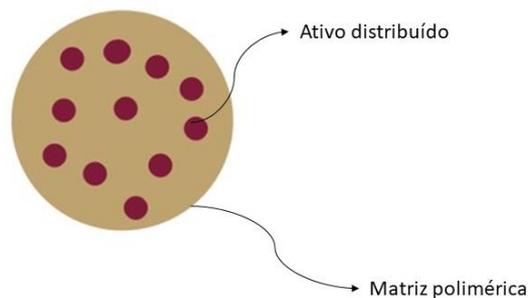
Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de ALCALA et. Al, 2014 [76]

Estudos obtiveram suspensões de NCs com núcleo lipídico para determinar a estabilidade e segurança de NCs carregados com ditranol que é um fármaco utilizado na Psoríase com sua ação nas fases de inflamação e proliferação. No entanto, esse fármaco reage com facilidade na presença da luz, causando dano tecidual e irritação severa da pele. No estudo, o teste de estabilidade utilizou NCs carregados com ditranol englobando EDTA (agente quelante orgânico) ou ácido ascórbico. Como resultado, ambos sistemas mantiveram suas características originais [70].

Nanoesferas

Ao contrário das NCs, as nanoesferas são sistemas de matriz baseados em polímeros densos [15]. Elas podem ser encontradas tanto na forma biodegradável quanto na forma não biodegradável a depender do material empregado na sua fabricação. São baseadas principalmente na dispersão homogênea do fármaco na sua estrutura de matriz polimérica e visa aumentar a solubilidade, melhorar a absorção e controlar a liberação do fármaco [73, 74]. Fornecem excelente solubilidade com proteção químico-física da porção terapêutica, absorção aprimorada e liberação do fármaco de maneira controlada [15]. O tipo de polímero usado em sua fabricação determina sua absorção pelas células. Entre os materiais frequentemente utilizados para obtenção dessas nanoestruturas estão quitosana, gelatina, poliacrilatos, etc [76].

Figura 16 – Representação de uma Nanoesfera

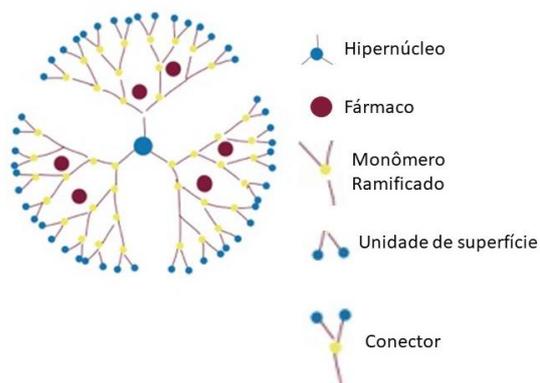


Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de ALCALA et. Al, 2014 [76]

Dendrímeros

Os Dendrímeros são nanoestruturas provenientes de macromoléculas como poliamidoamina (PAMAM), polipropilenimina e poli aril-éter. Eles são amplamente ramificados e com um núcleo interno [76]. Se comparado a outras nanoestruturas poliméricas, os dendrímeros apresentam diversas vantagens, como serem menos prontamente absorvidos pelo sistema reticuloendotelial, são fáceis de modificar, visam locais específicos do corpo, protegem o comportamento farmacocinético reprodutivo e fornecem diferentes estruturas para minimizar os custos de produção [15]. Podem ser administrados por via intravenosa, oral ou transdérmica [70].

Figura 17 – Representação de um Dendrímero



Fonte: A Autora, 2023 – Adaptado de ALCALA et. Al, 2014 [76]

Um estudo com dendrímeros de carbosilano terminados em amônio (2G-NN16) foi realizado para avaliar o tratamento de desregulações de Th17. Esse dendrímero especificamente é bastante compatível com células primárias humanas, não tem efeito direto na viabilidade celular e não induz a proliferação das células. Ele foi utilizado para observar o bloqueio da resposta imune Th17 e como resultado, demonstraram uma diminuição do nível de interleucinas Th17 como IL-17, IL-22, IL-23 se tornando uma potencial opção para o tratamento de doenças autoimunes envolvidas com Th17 [70].

9. PERSPECTIVAS

A especificidade dos medicamentos biológicos são um dos principais benefícios da classe. Pensando em perspectivas futuras, esse é um ponto bastante importante pois atuam diretamente como bloqueadores de determinadas ILs, permitindo que um mesmo medicamento seja efetivo para diversas patologias que possuam essas ILs em sua atividade. Portanto, cada vez mais será possível oferecer mais opções de tratamentos.

Os medicamentos biossimilares vem ganhando espaço no mercado, trazendo outras alternativas de tratamento altamente similares ao seu original de referência (biológico), sendo uma opção um pouco mais barata, mas que não deixa de ser classificado como um medicamento de alto custo. Outro ponto positivo é que com o término do tempo da patente do biológico, o biossimilar garante a disponibilidade a longo prazo do tratamento no mercado.

Para garantir inovações, vale ressaltar também a importância de investir em pesquisas nesse âmbito da saúde, principalmente no quesito da nanotecnologia que, como visto nesta revisão, é uma área promissora capaz de ampliar ainda mais o leque de tratamento não só para doenças inflamatórias de pele, mas também como outras patologias e outras áreas da

nanomedicina. É necessário investimento e a continuidade de muitas pesquisas que estão em andamento para que haja novas descobertas e conclusões sobre a aplicação tópica da nanotecnologia como opção de tratamento para doenças de pele para que num futuro próximo ocorra um grande impacto positivo para os profissionais da saúde e especialmente para os pacientes que tanto precisam de tratamentos para essas patologias, na esperança de alcançar ainda mais qualidade de vida no seu dia a dia.

Os nanomedicamentos oferecem a capacidade de minimizar a frequência de dosagem, podem atingir a concentração terapêutica eficaz, reduzem os efeitos colaterais e melhoram a adesão do paciente, além de promover a entrega medicamentosa direcionada.

A nanotecnologia é uma área com bastante perspectiva no futuro. Pensando nisso, com a continuidade de estudos é possível que haja futuramente uma combinação de biológicos com nanocarreadores, ampliando ainda mais o leque de tratamento não só para doenças inflamatórias de pele, mas também como outras patologias e outras áreas da nanomedicina.

10. CONCLUSÃO

É notório que a aplicação da biotecnologia na indústria farmacêutica vem ganhando relevância principalmente pela positiva contribuição de suas técnicas e tecnologias. Os medicamentos biológicos aplicados no tratamento de doenças inflamatórias, especialmente nas doenças de pele aqui tratadas, permitem potencializar o avanço do tratamento devido às estruturas iguais aos componentes do sistema imunológico humano. Além disso, proporcionam redução nos efeitos colaterais principalmente devido à sua atuação específica, contribuindo principalmente para uma melhor qualidade de vida ao paciente, uma vez que não há tratamento definitivo para essas patologias.

Hoje, graças à biotecnologia e seus estudiosos, existe uma diversidade de moléculas no mercado que são capazes de contribuir no tratamento das patologias aqui tratadas, o que permite um tratamento direcionado e específico de acordo com a necessidade do paciente.

Outro fator importante são os nanomedicamentos, que oferecem a capacidade de minimizar a frequência de dosagem, podem atingir a concentração terapêutica eficaz, reduzem os efeitos colaterais e melhoram a adesão do paciente, além de promover a entrega medicamentosa direcionada. No entanto, há ainda diversas incertezas e riscos a serem enfrentados em relação a essas novas tecnologias, reforçando a necessidade de investimento e incentivo nessa área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] LIMA, Emerson de Andrade; LIMA, Mariana de Andrade. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, p. 1151-1158, 2011.
- [2] CASTRO, Ana Paula M. et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica—opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev bras alerg imunopatol*, v. 29, n. 6, p. 268-82, 2006.
- [3] HSIAO, Y.W. et al. Interactions of host IL-6 and IFN- γ and cancer-derived TGF- β 1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunology and Immunotherapy*. Heidelberg, 2008. v.57, p.1091-1104.
- [4] LIMA, Caroline Rocha de Oliveira et al. Resposta imune e o papel dos linfócitos T e B no microambiente tumoral: revisão de literatura. 2012.
- [5] MOREIRA, Catarina. Linfócitos. *Revista de Ciência Elementar*, v. 2, n. 1, 2014.
- [6] ZOU, W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, London, abr, 2006. v.6, p.295-305
- [7] MESQUITA Júnior, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S. de ., Cruvinel, W. de M., Andrade, L. E. C., & Silva, N. P. da .. (2010). Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira De Reumatologia*, 50(5), 552–580.
- [8] ROCHA, Marly Del Nero. Dermatite atópica: relação entre a gravidade do quadro clínico, níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) e prurido. 2009.
- [9] Kelly, Brian T, and Mitchell H Grayson. “Immunoglobulin E, what is it good for?.” *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* vol. 116,3 (2016): 183-7. doi:10.1016/j.anai.2015.10.026

- [10] LEITE, Rubens Marcelo Souza; LEITE, Adriana Aragão Craveiro; COSTA, Izelda Maria Carvalho. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na história da dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 82, p. 71-78, 2007.
- [11] ARMELIN, Elisangela et al. Psoríase e suas principais características. 2016. Tese de Doutorado. Dissertação (Bacharel em Enfermagem). Instituto de Ensino Superior de Londrina, Londrina.
- [12] SERAPHIM, Julia Coser et al. Dermatite Atópica: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico: Atopic Dermatitis: epidemiological, physiopathological aspects and therapeutic management. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 10, p. 68716-68727, 2022.
- [13] SANTANA, Jaine Miranda de. Tratamento Fisioterapêutico frente as Manifestações Cutâneas e Reumatológicas da Psoríase. 2021.
- [14] QUEMEL, Gleicy Kelly China et al. A importância dos biofármacos no tratamento das doenças imunológicas: Uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 8, p. e3610816858-e3610816858, 2021.
- [15] ZHU, Baohua et al. "Treatments in psoriasis: from standard pharmacotherapy to nanotechnology therapy." *Postepy dermatologii i alergologii* vol. 39,3 (2022): 460-471. doi:10.5114/ada.2021.108445
- [16] ROMITI R, Carvalho AVE, Duarte GV; Grupo de Trabalho do Consenso Brasileiro de Psoríase da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2021 Nov-Dec;96(6):778-781. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.007. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34565644; PMCID: PMC8790202
- [17] DAVIM de Sousa Pinto AS. The Unknown Epidemiology of Psoriasis. *Gaz Med [Internet]*. 2022 Feb. 4 [cited 2022 Nov. 5];9(1).

- [18] RIOS, Amanda Rodrigues et al. Dermatite atópica: um olhar sobre os tratamentos atuais. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 6, p. e7595-e7595,
- [19] SACOTTE, Ryan; SILVERBERG, Jonathan I. Epidemiology of adult atopic dermatitis. Clinics in dermatology, v. 36, n. 5, p. 595-605, 2018.
- [20] ANTUNES, Adriana A. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 1, n. 2, p. 131-156, 2017.
- [21] CAMPOS ALB, et al. Impacto da Dermatite atópica na qualidade de vida de pacientes pediátricos e seus responsáveis. Rev Paul Pediatr, 2017;35(1):5-10.
- [22] SLOMINSKI, A. T.; MANNA, P. R.; TUCKEY, R. C. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. Steroids, v. 103, p. 72-88, Nov 2015. ISSN 1878-5867.
- [23] CORRÊA, Mab Pereira. Papel das Galectinas-1,-3 e-9 em doenças inflamatórias crônicas da pele. 2021
- [24] HISTOLOGIA INTERATIVA - Universidade Federal de Alfenas. Disponível em: <<https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/>>
- [25] ALMEIDA, Bianca de Lima et al. Modelo de pele humana reconstruída como plataforma para estudos de fotoenvelhecimento. 2020.
- [26] ADDOR, Flavia Alvim Sant'Anna; AOKI, Valeria. Barreira cutânea na dermatite atópica. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, p. 184-194, 2010.
- [27] ORSMOND, Andreas et al. "Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis." International journal of molecular sciences vol. 22,19 10841. 7 Oct. 2021, doi:10.3390/ijms221910841

- [28] YANG, Gabsik et al. "Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis." *International journal of molecular sciences* vol. 21,8 2867. 20 Apr. 2020, doi:10.3390/ijms21082867
- [29] SIVIERI, Katia et al. Microbiota da pele: novos desafios. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 50, n. 1, p. 93-112, 2021.
- [30] COSTA, Cristiana Isabel Santos. Influência do microbioma no desenvolvimento de dermatite atópica e psoríase. 2021. Tese de Doutorado.
- [31] HETTWER, Stefan et al. *Equilíbrio da Microbiota para Benefício da Pele.*, 2018.
- [32] ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. *Imunologia Básica - Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico - Cap 1*. Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158672.
- [33] HAMMER, Gary D.; MCPHEE, Stephen J. *Fisiopatologia da doença - Cap 3* Grupo A, 2015. E-book. ISBN 9788580555288.
- [34] NGUYEN AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1811. doi: 10.3390/ijms20081811. PMID: 31013709; PMCID: PMC6515324.
- [35] QUARESMA JAS. Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Jul 31;32(4):e00034-18. doi: 10.1128/CMR.00034-18. PMID: 31366611; PMCID: PMC6750136.
- [36] NEVES, Emília Maria dos Santos Ferreira Trindade. *Macrófago: biologia, diversidade e função*. 2015. Tese de Doutorado.
- [37] TORRES, Bruna Caroline Fontana. Expressão de receptores " toll-like" no músculo gastrocnêmio de camundongos induzida pela peçonha de *Bothrops jararacussu* e por duas fosfolipases A2 (BthTX-I e BthTX-II) isoladas. 2017.

- [38] GRÄN, Franziska et al. "Current Developments in the Immunology of Psoriasis." *The Yale journal of biology and medicine* vol. 93,1 97-110. 27 Mar. 2020
- [39] MENTER A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl):s216-24. PMID: 27356193.
- [40] CUNEGUNDES, Priscila Silva. Obtenção e caracterização de Células Dendríticas diferenciadas a partir da linhagem monocítica THP-1. 2022.
- [41] BRAVO, Martha de Oliveira. Efeito do peptídeo catelicidina LL-37 sobre a propriedade imunossupressora das células-tronco mesenquimais. 2016.
- [42] RENDON A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475. PMID: 30909615; PMCID: PMC6471628.
- [43] WILLIAMS H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Apr;121(4):947-54.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.004. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18155278.
- [44] MOREIRA, Vanessa Venera et al. Dermatoses das crianças e resposta cosmetodológica. 2013. Dissertação de Mestrado.
- [45] CRUVINEL, Milena Ferreira; SATURNINO, Alanna Simão Gomes. Etiologia, aspectos clínicos e psicossociais da psoríase. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 1, p. 898-907, 2023.
- [46] PIAZZA, Stefano et al. "Unveiling the Ability of Witch Hazel (*Hamamelis virginiana* L.) Bark Extract to Impair Keratinocyte Inflammatory Cascade Typical of Atopic Eczema." *International journal of molecular sciences* vol. 23,16 9279. 17 Aug. 2022, doi:10.3390/ijms23169279

- [47] KIM, Jihyun et al. "Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications." *Allergy and asthma proceedings* vol. 40,2 (2019): 84-92. doi:10.2500/aap.2019.40.4202
- [48] GANGULY NK, Croft S, Singh L, Sinha S, Balganesht T. *Biomedicine and biotechnology: public health impact. Biomed Res Int.* 2014;2014:524785. doi: 10.1155/2014/524785. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24809051; PMCID: PMC3997852.
- [49] OLIVEIRA, Veridiana Oliveira; SILVA, Orlando Vitor. *Biotecnologia Para A Produção De Biofármacos: Farmacovigil Ncia, Regulamentação E Mercado No Brasil.*
- [50] CALABRESE G, Licata G, Gambardella A, De Rosa A, Alfano R, Argenziano G. *Topical and Conventional Systemic Treatments in Atopic Dermatitis: Have They Gone Out of Fashion? Dermatol Pract Concept.* 2022 Jan 1;12(1):e2022155. doi: 10.5826/dpc.1201a155. PMID: 35223191; PMCID: PMC8824598.
- [51] RASMUSSEN, Anne Sofie Bruun et al. "Definition, categorization, and environmental risk assessment of biopharmaceuticals." *The Science of the total environment* vol. 789 (2021): 147884. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.147884
- [52] SALERNO, Mario Sergio; MATSUMOTO, Cristiane; FERRAZ, Isabela. *Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Texto para Discussão, 2018.*
- [53] CARNALL, Madalena Sousa. *Produção de anticorpos monoclonais: passado, presente e futuro. 2014. Tese de Doutorado.*
- [54] LEE, Ji Hyun et al. "Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis." *Annals of dermatology* vol. 33,6 (2021): 497-514. doi:10.5021/ad.2021.33.6.497
- [55] RAHARJA, Antony et al. "Psoriasis: a brief overview." *Clinical medicine (London, England)* vol. 21,3 (2021): 170-173. doi:10.7861/clinmed.2021-0257

[56] MARTÍNEZ, María Catalina; DEL PILAR VALDÉS, María; VALENZUELA, Fernando. Uso de Ciclosporina en Psoriasis: Revisión de la literatura. *Revista Chilena de Dermatología*, v. 31, n. 4, 2015.

[57] DE OLIVEIRA FRANÇA, Marcely Lorena et al. Caracterização da psoríase e seu tratamento: uma revisão narrativa. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, v. 16, p. 1-13, 2021.

[58] MAZZARONI, Sofía et al. La importancia de la solicitud de tiopurina metiltransferasa para el inicio de la azatioprina. Nuestra experiencia. *Dermatología Argentina*, v. 24, n. 4, p. 199-201, 2018.

[59] FREIRE, Gabriela Mishel Bravo et al. Terapia biológica para la psoriasis moderada a severa. *Journal of American Health*, v. 3, n. 2, p. 78-83, 2020.

[60] MARQUES PINTO, G.; FILIPE, Paulo. Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placas em idade não pediátrica com biológicos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, p. 531-553, 2011.

[61] CARRASCOSA JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Jun;8(2):173-194. doi: 10.1007/s13555-018-0230-9. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29549597; PMCID: PMC6002312.

[62] SALVATI L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 26;22(19):10381. doi: 10.3390/ijms221910381. PMID: 34638722; PMCID: PMC8508966.

[63] KLASA, Barbara, and Ewa Cichočka-Jarosz. "Atopic Dermatitis - Current State of Research on Biological Treatment." *Journal of mother and child* vol. 24,1 53-66. 29 Jul. 2020, doi:10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010

[64] RONHOLT K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 1;18(11):2297. doi: 10.3390/ijms18112297. PMID: 29104241; PMCID: PMC5713267.

- [65] REID, Claire, and Christopher E M Griffiths. "Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects." *Acta dermato-venereologica* vol. 100,3 adv00032. 30 Jan. 2020, doi:10.2340/00015555-3386
- [66] QUEMEL, Gleicy Kelly China et al. A importância dos biofármacos no tratamento das doenças imunológicas: Uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 8, p. e3610816858-e3610816858, 2021.
- [67] MALAJOVICH, M.A. *Biotecnologia*. Biotecnologia: Ensino e Divulgação. 2º ed. 2016
- [68] TORRES, Priscila. et, al. Brasileiro multi-institucional de pacientes sobre medicamentos biossimilares Brazilian patients multi-institutional consensus on biosimilar drugs. 2017.
- [69] MAKUCH, Sebastian et al. "An Update on Photodynamic Therapy of Psoriasis-Current Strategies and Nanotechnology as a Future Perspective." *International journal of molecular sciences* vol. 23,17 9845. 30 Aug. 2022, doi:10.3390/ijms23179845
- [70] MASCARENHAS - MELO, Filipa et al. "Nanocarriers for the topical treatment of psoriasis - pathophysiology, conventional treatments, nanotechnology, regulatory and toxicology." *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* vol. 176 (2022): 95-107. doi:10.1016/j.ejpb.2022.05.012
- [71] GIURIATTI, Tiago et al. Mapa tecnológico da nanotecnologia no setor brasileiro de medicamentos em humanos. 2018.
- [72] FERREIRA, Versalhes Enos Nunes; FERREIRA, Vanessa Rocha. Nanotecnologia e medicamentos: a necessidade de uma regulamentação jurídica brasileira para a proteção do direito fundamental à saúde. *Revista Thesis Juris*, v. 11, n. 2, p. 297-324, 2022.
- [73] AMANTINO, Camila Fernanda. Desenvolvimento e caracterização de nanoestruturas poliméricas para encapsulação de um novo derivado de antraquinona de origem biotecnológica. 2019.

[74] PETIT RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, Severino P, Souto EB, García ML, Pujol M, Sánchez-López E. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021 May 7;22(9):4983. doi: 10.3390/ijms22094983. PMID: 34067151; PMCID: PMC8125586.

[75] DAMIANI G, Eggenhöffner R, Pigatto PDM, Bragazzi NL. Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature. *Bioact Mater.* 2019 Dec 2;4:380-386. doi: 10.1016/j.bioactmat.2019.11.003. PMID: 31872162; PMCID: PMC6909150.

[76] ALCALA-ALCALA, Sergio; QUINTANAR-GUERRERO, David. La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos. *Mundo nano*, Ciudad de México, v. 7, n. 12, p. 32-48, jun. 2014.

[77] Lei W, Yu C, Lin H, Zhou X. Development of tacrolimus-loaded transfersomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect improvement in vivo. *Asian J Pharm Sci.* 2013;8(6):336–45

[78] PAREKH, Khushali et al. “Emerging Nanomedicines for the Treatment of Atopic Dermatitis.” *AAPS PharmSciTech* vol. 22,2 55. 24 Jan. 2021, doi:10.1208/s12249-021-01920-3

[79] CODEVILLA, Cristiane Franco et al. Nanoestruturas contendo compostos bioativos extraídos de plantas. *Ciência e Natura*, v. 37, n. 5, p. 142-151, 2015.