

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

KARLA BRAZ LOPES

EFEITOS DA ATIVAÇÃO DE RECEPTORES DE CANABINOIDES E
NUCLEARES NA BARREIRA LIPÍDICA DA PELE EM MODELOS DE DERMATITE
ATÓPICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

BRASÍLIA

2022

Karla Braz Lopes

EFEITOS DA ATIVAÇÃO DE RECEPTORES DE CANABINOIDES E
NUCLEARES NA BARREIRA LIPÍDICA DA PELE EM MODELOS DE DERMATITE
ATÓPICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da
Saúde, Universidade de Brasília, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borin

BRASÍLIA

2022

Catálogo da publicação

L864e Lopes, Karla Braz
 Efeitos da ativação de receptores de canabinoides e nucleares na barreira lipídica da pele em modelos de dermatite atópica: revisão sistemática. / Karla Braz Lopes; orientador Maria de Fátima Borin. -- Brasília, 2022.
 83 p.

 Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2022.

 1. dermatite atópica. 2. PPAR. 3. LXR. 4. CBR. 5. permeabilidade de barreira da pele. I. Borin, Maria de Fátima, orient. II. Título.

Karla Braz Lopes

EFEITOS DA ATIVAÇÃO DE RECEPTORES DE CANABINOIDES E
NUCLEARES NA BARREIRA LIPÍDICA DA PELE EM MODELOS DE DERMATITE
ATÓPICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da
Saúde, Universidade de Brasília, como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 26 de agosto de 2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria de Fátima Borin (presidente)
Universidade de Brasília (UnB)

Profa. Dra. Angélica Amorim Amato (examinadora titular)
Universidade de Brasília (UnB)

Profa. Dra. Isabel Torres Gomes da Silva (examinadora titular)
Universidade Paulista (UNIP)

Dra. Virginia Kagure Wachira (examinadora suplente)
Ministério da Saúde (MS)

Agradecimentos

À Deus, por me permitir concluir este objetivo.

A meus pais, Abel e Porfíria, e minhas irmãs Sarah, Raquel e Hagar, por me oferecerem apoio e serem um porto seguro.

À minha pequena sobrinha Isabel, por ter me proporcionado momentos de respiro e alegria nos momentos finais desta jornada.

Ao meu amor, José Renato, meu maior incentivador, por seu companheirismo, paciência e por tornar a caminhada mais leve.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a Maria de Fátima Borin, por toda a paciência, dedicação, por compartilhar seu conhecimento e suas observações para a conclusão deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a Eliete Neves da Silva Guerra por suas contribuições valiosas para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Laboratório de Farmacologia Molecular da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo suporte durante o mestrado.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa Daniela, Manuel, Natália, Paloma e em especial Hanna e Suzana por todo auxílio, trocas de conhecimento e boas conversas durante todo o mestrado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Lista de siglas e abreviaturas

α -OOS	α -oleoil oleilamina serinol
α -OOE	α -oleoil-oleoilamina-etanolamina
2-AG	2-araquidoinil-glicerol
5-HT	Serotonina
A/O	Água em óleo
ABCA12	Subfamília A de cassete de ligação de adenosina trifosfato membro 12
AGL	Ácidos graxos livres
AEA	Anandamida
ASM	Esfingomielinase ácida
Bcl-2	Proteína intra-citoplasmática que inibe a apoptose
CB1R	Receptor de canabinoide 1
CBR	Receptor de canabinoide
CerS	Ceramida sintase
COX2	Ciclo-oxigenase 2
CRTH2+	Molécula homóloga ao receptor quimioatraente expresso em células Th2
DA	Dermatite atópica
DfE	Extrato de <i>Dermatophagoides farinae</i>
DNFB	2,4-dinitrofluorobenzeno
EC	Estrato córneo
ECS	Sistema endocanabinoide
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
Fc ϵ RI	Receptor de IgE de alta afinidade
<i>FLG siRNA</i>	Gene da filagrina silenciado
GC	Glicocorticoide
HaCaT	Queratinócitos humanos imortalizados
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril coenzima a
HMGB1	Proteína de alta mobilidade do grupo 1
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência

HPTLC	Cromatografia em camada delgada de alta eficiência
IFN γ	Interferon gama
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IL-1 α	Interleucina-1 alfa
IL-1 β	Interleucina-1 beta
iNOS	Óxido nitro sintase induzida
Lass2	Ceramida sintase 2
LC-ESI-MS/MS	Espectrometria de massa em tandem por ionização electrospray acoplada à cromatografia líquida
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LXR	Receptor X hepático
MMP-9	Metaloproteinase de matriz-9
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
MTS	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio
NF κ B	Fator nuclear kappa B
NHEKs	Queratinócitos epidérmicos humanos normais
OVA	Ovoalbumina
Ox	Oxazolona
PDE4	fosfodiesterase 4
p-ERK	Proteína quinase regulada por estímulos extracelulares fosforilada
p-I κ B	Proteína inibitória kappa B quinase fosforilado
p-JNK	Quinases amino-terminais c-Jun fosforiadas
PKC	Proteína quinase C
p-mTOR	Alvo mamífero da rapamicina fosforilado
p-NF κ B	Fator nuclear kappa B fosforilado
PAD3	Peptidilarginina deiminase-3
PC-9S	miristoil/ palmitoiloxoestearamida/aracamida ácido metileicosanoico
PCNA+	Antígeno nuclear de proliferação celular positivo
PGZ-NE	Nanoemulsão de pioglitazona

pH	Potencial hidrogeniônico
PKC	Proteína quinase C
PLM	Mistura de lipídios fisiológicos
PPAR α	Receptor ativado por proliferadores de peroxissomo alfa
PPAR γ	Receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama
qPCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
RAGE	Receptor para produtos finais de glicação avançada
RHEEs	Equivalentes de epiderme humana reconstruída
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SMase	Esfingomielina fosfodiesterase
SPT	Serina palmitoiltransferase
STAT-6	Transdutor de sinal e ativador de transcrição-6
TARC	Quimiocina do timo regulada por ativação
TEWL	Perda de água transepidermica
Th2	Célula T auxiliar 2
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TNFR1	Receptor do fator de necrose tumoral 1
TSLP	Linfopoietina estromal tímica
TZD	Tiazolidinadionas
VC-3LG	Ascorbato de 3-O-laurilgliceril

Lista de figuras

Figura 1. Modelo de desenvolvimento da DA. Figura extraída e adaptada de AFGHANI et al., 2022.	5
Figura 2. Diagrama de fluxo de pesquisa na literatura e critérios de seleção. Adaptado do PRISMA (PAGE et al., 2021).	17
Figura 3. Diagrama da distribuição da quantidade de estudos por alvo da intervenção e tipo de estudo.	19
Figura 4. Métodos de indução de DA nos estudos com camundongos	24
Figura 5. Resumo dos desfechos secundários com agonistas de PPAR α , PPAR γ , LXR e CBR <i>in vivo</i>	55
Figura 6. Resumo dos desfechos secundários com agonistas de PPAR α , PPAR γ e CBR <i>in vitro</i>	56

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estratégia de busca da revisão sistemática (continua).	13
Tabela 2. Qualidade metodológica de estudos <i>in vivo</i> avaliada por lista de verificação adaptada do CAMARADES (MACLEOD et al., 2005).	22
Tabela 3. Risco de viés de estudos individuais <i>in vivo</i> avaliados por critérios do SYRCLE's RoB (HOOIJMANS et al., 2014).	23
Tabela 4. Resumo das características descritivas dos estudos <i>in vivo</i> relacionados aos agonistas de PPAR α (n=6) (continua).	27
Tabela 5. Resumo das características descritivas dos estudos <i>in vivo</i> relacionados aos agonistas de PPAR γ (n=8) (continua)	32
Tabela 6. Resumo das características descritivas dos estudos <i>in vivo</i> relacionados aos agonistas de LXR (n=5) (continua)	38
Tabela 7. Resumo das características descritivas dos estudos <i>in vivo</i> relacionados aos agonistas de CBR (n= 3)	43
Tabela 8. Resumo das características descritivas dos estudos <i>in vitro</i> com agonistas de PPAR α (n= 5)	46
Tabela 9. Resumo das características descritivas dos estudos <i>in vitro</i> com agonistas de PPAR γ (n=2).....	51
Tabela 10. Resumo das características descritivas dos estudos <i>in vitro</i> ou ensaios <i>in vitro</i> com agonistas de CBR (n= 3).....	53
Tabela 11. Artigos excluídos e razões de exclusão (n=30).....	66

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Dermatite atópica	1
1.1.2 Epidemiologia	2
1.1.3 Fisiopatologia da dermatite atópica	4
1.1.4 Tratamento.....	5
1.2 Dermatite atópica e os lipídios da epiderme	6
1.3 Receptores envolvidos na síntese de lipídeos e manutenção da função de barreira da pele.	7
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
3. METODOLOGIA	11
3.1 Protocolo e registro	11
3.2 Critérios de elegibilidade	11
3.2.1 Critérios de inclusão	11
3.2.2 Critérios de exclusão	12
3.3 Fontes de informação e estratégias de busca	12
3.4 Seleção dos estudos	15
3.5 Processo de coleta de dados	15
3.6 Risco de viés e avaliação da qualidade metodológica dos estudos	15
3.7 Medidas dos resultados.....	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
4.1 Seleção dos estudos	16
4.2 Características dos estudos	17

4.3 Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos	19
4.4 Resultados individuais dos estudos	24
4.4.1 Estudos <i>in vivo</i>	24
4.4.2 Estudos <i>in vitro</i>	44
4.5 Síntese dos resultados e discussão	54
5. CONCLUSÃO	59
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
APÊNDICE	66

Resumo

Lopes, Karla Braz. **Efeitos da ativação de receptores de canabinoides e nucleares na barreira lipídica da pele em modelos de dermatite atópica: revisão sistemática.** Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2022.

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele, de etiologia multifatorial, com anormalidades imunológicas e hereditárias. Caracterizada por prurido intenso recorrente, eritema e xerose, essa doença crônica da pele tem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente. O comprometimento da barreira de permeabilidade é uma característica importante da DA e realiza um ciclo vicioso com inflamação sistêmica e subsequente resposta imune anormal. Esta revisão sistemática de estudos pré-clínicos teve como objetivo identificar e reunir a literatura disponível sobre o efeito de agonistas de receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPAR) α e γ , receptores X de fígado (LXR) e receptores de canabinoides (CBR) em culturas de queratinócitos humanos e modelos murinos de DA. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE via PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus e LILACS e na literatura cinzenta através do Google Scholar e OpenGrey. As buscas nas bases de dados foram realizadas em 28 de fevereiro de 2022 sem restrições de idioma ou limites de data de publicação. A ferramenta SYRCLE's foi usada para avaliar o risco de viés e o *checklist* CAMARADES foi empregado para avaliar a qualidade dos estudos *in vivo* incluídos. Os efeitos da intervenção na barreira de permeabilidade da pele foram considerados como desfecho primário e seu papel na síntese de lipídios, expressão de marcadores de diferenciação da epiderme e na regulação da inflamação também foram avaliados. Dos 1.931 artigos inicialmente identificados para triagem e recuperação, 27 estudos foram incluídos nesta síntese descritiva: dezoito estudos *in vivo*, oito estudos *in vitro* e um estudo *in vivo/in vitro*. Todos os estudos apresentaram resultados de homeostase da barreira cutânea. Oito estudos avaliaram a síntese de lipídios e foi observado aumento do seu conteúdo em três dos estudos *in vitro* e quatro *in vivo*. Doze estudos analisaram e conseguiram observar o aumento de proteínas de diferenciação. A avaliação da resposta inflamatória foi realizada em dezoito estudos *in vivo* e sua diminuição foi observada na pele de murinos, bem como em dois estudos em queratinócitos humanos. Em dois artigos, a aplicação sequencial de um agonista de PPAR α após um glicocorticoide preveniu seus efeitos adversos em camundongos. Em geral, a ativação de receptores PPAR α , PPAR γ , LXR e CBR mostrou-se eficaz na melhora na permeabilidade da barreira da pele e pode ser uma estratégia clínica potencial para neutralizar os sintomas da dermatite atópica.

Palavras-chave: dermatite atópica, pele, PPAR, LXR, CBR, permeabilidade de barreira da pele.

Abstract

Lopes, Karla Braz. **Effects of cannabinoid and nuclear receptors activation on the skin lipid barrier in atopic dermatitis models: a systematic review.** Dissertation from the Master of Science in Pharmaceutical Sciences Program – Faculty of Health Sciences, University of Brasília, 2022.

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial inflammatory skin disease, with immunological and hereditary abnormalities. Recurrent intense pruritus, erythema, and xerosis characterize this chronic skin disease and have a significant impact on a patient's quality of life. Permeability barrier impairment is a major feature of AD and performs a vicious cycle with systemic inflammation and subsequent abnormal immune response. This systematic review of preclinical studies aimed to identify and gather the available literature on the effect of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and γ , liver X receptors (LXR), and cannabinoid receptors (CBR) agonists in human cultured keratinocytes and murine models of AD. The search was conducted on MEDLINE via PubMed, EMBASE, Web of Science, Scopus, and LILACS and on grey literature using Google Scholar and OpenGrey. Searches across the databases were performed on February 28th, 2022 without language restrictions or publication time limits. The SYRCLE's tool was used to assess the risk of bias and the CAMARADES checklist was employed to evaluate the quality of included *in vivo* studies. The effects of the intervention on the skin permeability barrier were considered the primary outcome and its role in lipid synthesis, epidermal differentiation markers expression, and inflammation regulation were also assessed. Of the initially 1,931 articles sought for retrieval, 27 studies were included in this descriptive synthesis: eighteen *in vivo*, eight *in vitro*, and one *in vivo/in vitro* studies. All the studies presented results of skin barrier homeostasis. Eight studies evaluated lipid synthesis and it was observed an increase in its content in three of the *in vitro* and four *in vivo* studies. Twelve studies analyzed and observed the increase of differentiation proteins. Evaluation of inflammatory response was conducted in eighteen *in vivo* studies and its decrease was observed in mice skin, as well as in two *in vitro* studies in human keratinocytes. In two articles the sequential application of a PPAR α agonist after a glucocorticoid prevented its adverse effects in mice. In general, all the receptors activation proved to be effective in the skin permeability barrier improvement and may be potential clinical strategies to counteract the symptoms of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, skin, PPAR, LXR, CBR, skin permeability barrier.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é a doença cutânea inflamatória crônica mais comum em todo o mundo (WEIDINGER et al., 2018). Com episódios recorrentes, afeta adultos e crianças, independente de gênero e etnia, e sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, principalmente em países desenvolvidos (TORRES et al., 2019). O status socioeconômico desses países, com maior acesso a banhos frequentes e maior disponibilidade de produtos de higiene e limpeza, além da poluição das grandes cidades, é muitas vezes associado ao aumento na incidência, principalmente de formas mais leves da doença (DECKERS et al., 2012). Há uma associação entre a DA e o desenvolvimento de outras doenças alérgicas, como asma, rinite alérgica e alergias relacionadas a alimentos, na chamada “marcha atópica”, o que, segundo Dharmage e colaboradores (2014), a coloca como um problema de saúde pública.

Cerca de 80% dos casos de DA são iniciados na infância, podendo remeter com o início da puberdade em aproximadamente 60% das crianças acometidas pela doença, de outro modo é comum que persista na idade adulta (RAIMONDO; LEMBO, 2021). Existem relatos de indivíduos diagnosticados após sintomas iniciados na fase adulta, mas os dados epidemiológicos e as características clínicas dessa forma da doença ainda não foram bem estabelecidos, dada a variabilidade dos sintomas apresentados e da severidade desses sintomas (FISHBEIN et al., 2020; RAIMONDO; LEMBO, 2021; SON et al., 2017).

O diagnóstico é realizado através da apresentação clínica, presença de prurido e histórico de recidivas e cronicidade, só sendo necessária biópsia para eliminar suspeitas de outras dermatoses inflamatórias e doenças raras com eczema semelhante a DA, como displasia ectodérmica anidróica e fenilcetonúria (ANTUNES et al., 2017).

De modo intermitente, a DA se manifesta clinicamente por vários sintomas, incluindo eritema e xerose por todo o corpo, e, quando ativa, durante as chamadas crises, as erupções cutâneas e o prurido intenso podem ser debilitantes (SILVERBERG et al., 2018). A qualidade de vida do paciente é significativamente

impactada pelos sintomas e infecções secundárias, bem como pelo tratamento demandante da doença, principalmente em casos de DA moderados a severos (FISHBEIN et al., 2020). A carga de doença é extensa para o paciente e tem impacto significativo nos membros mais próximos da família. Os efeitos na qualidade de vida têm implicações na saúde mental, nas relações sociais, nas atividades domésticas, de estudo e de trabalho (ALI; VYAS; FINLAY, 2020; SETH et al., 2017).

Associada aos sintomas da DA e seus impactos na qualidade de vida, a alta prevalência da patologia impõe custos econômicos substanciais aos pacientes e ao sistema de saúde (LIM et al., 2018). De acordo com Lim e colaboradores (2018), estima-se que as despesas de saúde relacionadas a essa doença nos Estados Unidos foram de US\$ 252 milhões no ano de 2013.

1.1.2 Epidemiologia

Originalmente considerada uma doença da primeira infância, com prevalência de aproximadamente 25% nesta faixa etária, a DA foi reconhecida como uma condição prevalente também em adultos, afetando entre 7 e 10% desta população (ABUABARA et al., 2018; WEIDINGER et al., 2018). Apesar de poder se manifestar em qualquer fase da vida, é realmente na infância, antes dos seis anos de idade, que acontece o pico de incidência de DA em até 80% dos pacientes (PERKIN et al., 2004).

Em um estudo transversal, multinacional, desenhado para representar a população pediátrica entre países americanos, europeus e asiáticos, Silverberg e colaboradores (2021) avaliaram 65.661 crianças e adolescentes de 6 meses a <18 anos através de questionário. A prevalência estimada em um período de 12 meses nessa população em pacientes que relataram DA, neste estudo, foi de 2,7% em Israel até 20,1% no Brasil, seguido de perto pela Arábia Saudita (19,8%). Considerando todos os países pesquisados, a prevalência total entre pacientes diagnosticados foi de 12,1% entre crianças de 6 meses a <6 anos, 13,0% para aqueles entre 6 e <12 anos, e 14,8% entre 12 e <18 anos. Entre os países da América Latina, o Brasil apresentou a maior prevalência entre todos os grupos de idade (17,2%, 19,4% e 23,2%). É possível que a variabilidade na prevalência da DA observada entre países deva-se, em parte, a diferenças culturais nas respostas da pesquisa ou a disparidades no acesso aos cuidados de saúde. Além de ter influência

de diferenças relatadas no estabelecimento e persistência da doença, apresentação e diagnóstico surgidos da heterogeneidade fenotípica da DA entre etnias (SILVERBERG et al., 2021).

Há poucas informações sobre a prevalência e incidência de DA em adultos, e estas indicam grande variabilidade, a depender da população, definições da doença, critérios de diagnóstico e metodologia utilizada (BARBAROT et al., 2018; RAIMONDO; LEMBO, 2021). Em comparação de prevalência baseada em população usando métodos validados, a prevalência de DA em adultos mostrou-se estar na faixa de 2,1%-4,9% na América do Norte, Europa e Japão tendo sido observadas variações entre países e também em regiões dentro de um país (BARBAROT et al., 2018).

As comorbidades mais frequentemente associadas à DA são rinite alérgica e asma, podendo ocorrer em um terço dos pacientes, sendo o risco aumentado destas comorbidades de doenças atópicas atribuído a fatores hereditários (FERREIRA et al., 2017). Pacientes com DA, principalmente com a forma severa da doença, apresentam sensibilização a alérgenos comuns mediada por IgE, alergias alimentares e a alérgenos inalados que podem provocar crises agudas após exposição (WEIDINGER et al., 2018). Indivíduos com DA apresentam risco aumentado para desenvolvimento de desordens mentais, como depressão e ansiedade, sendo agravado por distúrbios do sono e pelo grau de severidade da doença (THYSSEN et al., 2018; YAGHMAIE; KOUDELKA; SIMPSON, 2013). Há evidência de que DA moderada a severa também está associada à hipertensão e doenças cardiovasculares (YOUSAF et al., 2022).

O histórico familiar de atopia é o maior fator de risco para o desenvolvimento de DA, aumentando em 1,5 vez a chance de uma criança desenvolver a condição se um dos pais possuir alguma doença atópica e em ~3 e ~5 vezes se um ou ambos os pais, respectivamente, tiverem DA (WEIDINGER et al., 2018).

Entre os fatores ambientais associados, os maiores riscos estão em viver em ambiente urbano, com baixa umidade do ar e baixa exposição à luz ultravioleta, manter uma alimentação baseada em alimentos ultraprocessados, a administração frequente de antibióticos antes dos cinco anos de idade e nascer em uma família pequena com alto nível de escolaridade (FLOHR; MANN, 2014).

Quanto ao gênero, a prevalência é maior entre pacientes do sexo feminino (RAIMONDO; LEMBO, 2021). Esta tendência também é observada em outras doenças atópicas e alimenta a suspeita de que o estradiol e outros hormônios sexuais contribuam para a maior prevalência nessa população ao exacerbar a inflamação Th2 em pacientes de DA (SACOTTE; SILVERBERG, 2018). Dentre os pacientes diagnosticados com DA atendidos no período de um ano em um centro dermatológico de uma instituição brasileira, 78,2% eram meninas (PONTES et al., 2020).

1.1.3 Fisiopatologia da dermatite atópica

Doença multifatorial, a DA envolve elementos ambientais, imunológicos e fatores genéticos (HUET et al., 2018). Sua etiologia ainda não foi totalmente elucidada devido à sua complexidade (LEE et al., 2018). Acredita-se que os efeitos gene-gene e gene-ambiente possam explicar os mecanismos patológicos relacionados à inflamação da pele mediada por células T e às alterações na barreira da epiderme, e que a disbiose da microbiota da pele também estaria envolvida na patogênese da DA (WEIDINGER et al., 2018).

Na DA, há disfunção da barreira epidérmica, que pode ser mediada por mutações no gene da filagrina (FLG), mecanismos secundários de diminuição da expressão de lipídios e proteínas estruturais da epiderme ou lesões provocadas pelo ato de coçar em um ciclo vicioso, em resposta a citocinas de células T auxiliar 2, Th2 (WEIDINGER et al., 2018). Weidinger e colaboradores (2018) resumiram as alterações apresentadas na epiderme, inclusive em nível molecular, de pacientes com DA tanto na pele lesionada como na pele livre de lesões e aparentemente normal. São elas, a diminuição da hidratação, pH superficial aumentado, susceptibilidade à irritação e a infecções, e permeabilidade aumentada para moléculas; baixa expressão de proteínas estruturais de diferenciação da epiderme e de proteínas da junção derme-epiderme, lipídios da epiderme e composição e organização lamelar alterados, além de maior colonização de *Staphylococcus aureus*.

Fatores genéticos e imunológicos contribuem para a disfunção da barreira da pele e têm papel importante na patogênese da DA (PENG; NOVAK, 2015). Um modelo de como se dá o desenvolvimento da DA está ilustrado na [Figura 1](#). A

disrupção da barreira é provocada por fatores genéticos, como mutação em FLG, ou mecânicos como o ato de coçar e por exposição ambiental. Isso permite a entrada de oxigênio na pele, altera o microbioma, levando à disbiose que permite o crescimento exacerbado de *S. aureus* no local, promovendo apoptose e inflamação. Ao mesmo tempo, a entrada de alérgenos resulta na liberação de citocinas pelos queratinócitos, como a linfopoietina estromal tímica (TSLP), que levam à indução de resposta Th2 ao recrutar células dendríticas (CD). A epiderme mais fina na pele não-lesionada também favorece a penetração mais fácil de irritantes e alérgenos, que podem ativar mastócitos (MC) e induzir prurido pela liberação de triptase e histamina, estabelecendo um ciclo vicioso (AFGHANI et al., 2022).

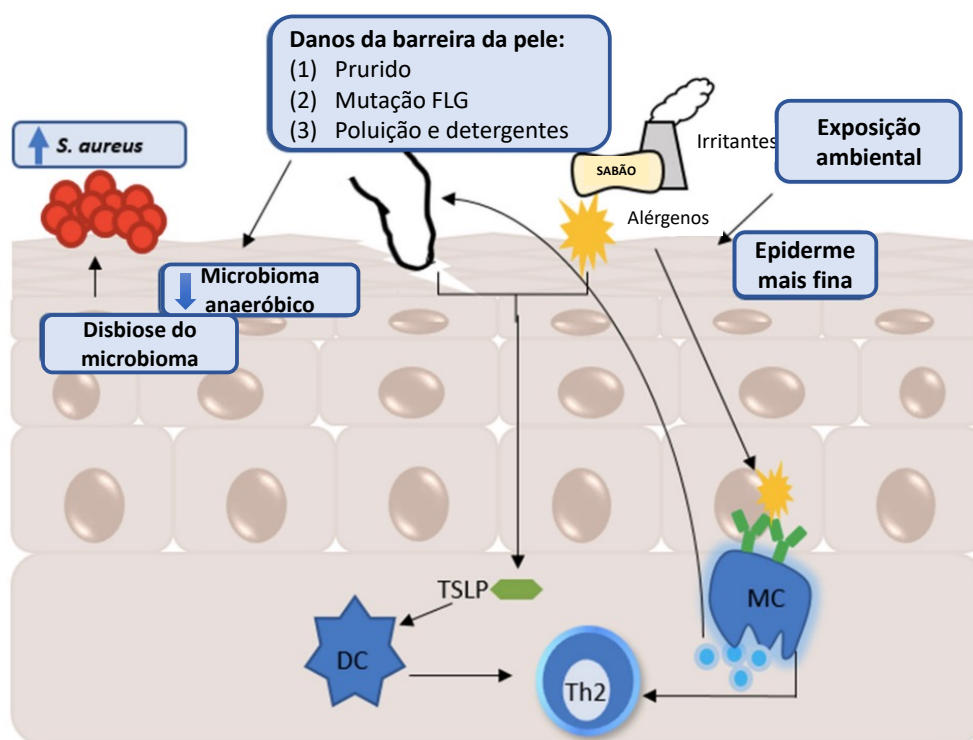


Figura 1. Modelo de desenvolvimento da DA. Figura extraída e adaptada de AFGHANI et al., 2022.

1.1.4 Tratamento

O tratamento da DA é definido de acordo com a gravidade da doença, estabelecida no diagnóstico através do escore para avaliação da gravidade da DA (SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis*) (ANTUNES et al., 2017). No Brasil, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre o cuidado da DA (BRASIL, 2022). O manejo terapêutico tem como objetivo diminuir ou mitigar sintomas clínicos

e prevenir o agravamento, a recorrência das crises e suas complicações, além de promover melhora na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, e, em todos os casos, é recomendado o uso contínuo de emolientes e evitar o contato com alérgenos e irritantes (LI et al., 2021).

Os tratamentos medicamentosos nas crises agudas são geralmente tópicos e incluem corticosteroides de baixa a alta potência, a depender da região acometida, inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4), como o crisaborol, ou inibidores de calcineurina (tacrolimo e pimecrolimo). Após a fase aguda, nos casos moderados, indica-se realizar a manutenção do tratamento com anti-inflamatório aplicado por dois dias seguidos uma vez na semana nas áreas afetadas, acompanhado do uso deliberado de hidratantes corporais, por tempo indeterminado (JOHNSON et al., 2019).

O tratamento sistêmico deve ser considerado em casos de DA severa e refratária, não controlada por via tópica, e é realizado com fármacos imunossupressores orais, frequentemente corticosteroides sistêmicos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetil e metotrexato, de forma limitada, devido ao alto risco de efeitos adversos (CARVALHO et al., 2017). Recentemente foi autorizado no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o uso do imunobiológico dupilumabe no tratamento da DA moderada a grave, mas seu custo ainda é elevado, o que limita seu uso (REIS; AARESTRUP, 2019),

1.2 Dermatite atópica e os lipídios da epiderme

O estrato córneo, a camada mais superior da pele, constitui a barreira cutânea protegendo o corpo contra a excessiva perda de água transepidérmica (TEWL) e fazendo a prevenção contra a entrada de substâncias exógenas através da pele (VAN SMEDEN; BOUWSTRA, 2016). Os corneócitos, células constituintes do estrato córneo, contêm filamentos de queratina, enzimas e água, e em sua camada mais externa, no envelope cornificado, proteínas densamente reticuladas, como filagrina, loricrina e involucrina. Um envelope lipídico, ligado a esta camada de proteínas, ajuda a limitar a absorção de substâncias pelos corneócitos. A matriz lipídica intercelular, estrutura contínua do estrato córneo formada pelos lipídios, é de grande importância para a barreira cutânea, pois é a principal via de penetração

para a difusão de substâncias através da pele (ARMENGOT-CARBO; HERNÁNDEZ-MARTÍN; TORRELO, 2015; VAN SMEDEN; BOUWSTRA, 2016).

Os lipídios que constituem a barreira cutânea são, em sua maioria, ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol, formando uma matriz lipídica organizada em corpos lamelares, localizados entre os corneócitos (HUET et al., 2018). Na manifestação da DA, há desorganização desta matriz lipídica, levando à alteração da barreira epidérmica. Nota-se disfunção no metabolismo desses principais lipídios na pele, lesionada e não lesionada, dos acometidos pela doença (HUET et al., 2018; VAN SMEDEN; BOUWSTRA, 2016). Na DA, a disfunção da permeabilidade da barreira está associada com a redução de ceramidas de cadeia longa e aumento das ceramidas de cadeia curta, aumento de ácidos graxos livres (AGL) de cadeia curta, desequilíbrio no conteúdo de colesterol e sulfato de colesterol e níveis reduzidos de triglicerídios na epiderme (BHATTACHARYA et al., 2019).

1.3 Receptores envolvidos na síntese de lipídeos e manutenção da função de barreira da pele.

Agonistas de receptores envolvidos na regulação do metabolismo de lipídios têm sido investigados como possível tratamento para DA, como receptor ativado por proliferador de peroxissomo alfa (PPAR α) (DE BELILOVSKY et al., 2011), receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama (PPAR γ) (ESPINOZA et al., 2020), receptor X hepático (LXR) (CZARNOWICKI et al., 2018), e receptores de canabinoides (OLÁH et al., 2017). Nesses estudos foi observado o potencial desses receptores como alvos para novas opções de tratamento para alívio dos sintomas clínicos da enfermidade, através da reparação da barreira lipídica epidérmica.

O metabolismo de lipídios está intimamente ligado à função de barreira da pele, uma vez que a função de permeabilidade do estrato córneo é determinada pelos lipídios extracelulares. Isso explica o interesse em investigar os efeitos de ligantes de receptores envolvidos na modulação do metabolismo de lipídios no tratamento da disfunção da barreira da pele (SCHMUTH et al., 2014).

PPAR α e PPAR γ são expressos em queratinócitos suprabasais, onde participam na diferenciação da epiderme e no metabolismo de lipídios. Embora na DA a expressão de PPAR γ não esteja alterada, a expressão gênica de PPAR α é

regulada negativamente na pele lesionada, promovendo a expressão de mediadores inflamatórios pelos queratinócitos e por células do sistema imune, e induz a regeneração tecidual ao favorecer a proliferação de queratinócitos na recuperação da barreira epidérmica (MINZAGHI; PAVEL; DUBRAC, 2019). Segundo Schmuth e colaboradores (2014), na homeostase da epiderme, ambas isoformas são ativadas por ligantes endógenos comuns e distintos, como o ácido alfa linoleico e o ácido linoleico, e a ativação desses receptores produz na epiderme efeitos antiproliferativos, promoção da diferenciação, aceleração da recuperação da barreira, aumento da síntese de lipídios, aumento da formação de corpos lamelares, processamento de lipídios e normalização do pH, ao agir sobre proteínas estruturais filagrina, loricrina, involucrina e enzimas β -glucocerebrosidase e TGase 1. PPAR α , particularmente, exibe efeitos benéficos no tratamento da inflamação na DA, na modulação da produção de citocinas IL-1 α (interleucina-1 alfa) e IL-1 β (interleucina-1 beta), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-6 e IL-8 (SCHMUTH et al., 2014).

Ligantes sintéticos de PPAR α e PPAR γ desenvolvidos e aprovados para o tratamento de desordens lipídicas e diabetes, como fibratos ativadores de PPAR α e tiazolidinadionas (TZD) agonistas de PPAR γ , como a pioglitazona, são de grande interesse para o uso em doenças dermatológicas onde há alteração lipídica, por via tópica e sistêmica (SCHMUTH et al., 2014).

Na pele humana, as duas isoformas de LXR (LXR α e LXR β) são expressas ao longo de toda a epiderme e, apesar de seu status na DA ainda não ter sido elucidado, seus efeitos benéficos na função de barreira da epiderme e na inflamação são atribuídos a seus efeitos no metabolismo de lipídios, e portanto, ligantes desses receptores podem ser estratégias terapêuticas para a DA (MINZAGHI; PAVEL; DUBRAC, 2019). LXR age na homeostase da epiderme, pela diferenciação da epiderme via involucrina, no metabolismo de lipídios, por ABCA12 e β -glucocerebrosidase, e na inflamação ao ser ativado por derivados de colesterol, levando à regulação negativa de citocinas inflamatórias e melhorando os sintomas inflamatórios de DA na diminuição da produção de IL-1 and TNF- α por queratinócitos (SCHMUTH et al., 2014).

A pele apresenta seu próprio sistema endocanabinoide (ECS), e em queratinócitos da epiderme estão localizados os receptores de canabinoide tipo 1

(CB1R) e tipo 2 (CB2R), que, ao serem ativados por canabinoides endógenos, 2-araquidoinil-glicerol (2-AG) e anandamida (AEA), atuam na manutenção da homeostase e da função de barreira da pele e têm sido investigados no tratamento de DA, uma vez que endocanabinoides atuam na regulação de genes envolvidos na regulação da síntese lipídica (MARTINS et al., 2022).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever de forma sistemática, a partir de dados pré-clínicos disponíveis na literatura, os efeitos de agonistas de receptores envolvidos no metabolismo de lipídios da pele na dermatite atópica.

2.2 Objetivos específicos

Descrever os efeitos de agonistas de PPAR α , PPAR γ , LXR e CBR na barreira de permeabilidade cutânea na dermatite atópica.

Descrever os efeitos das intervenções na síntese lipídica, na regulação de marcadores de diferenciação da epiderme e na inflamação.

Avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos *in vivo* incluídos na revisão.

3. METODOLOGIA

3.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática foi conduzida e relatada de acordo com o *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (PAGE et al., 2021). Dois protocolos de revisão foram registrados para esta dissertação, na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) (números de registro: CRD42022347889 e CRD42022347903).

3.2 Critérios de elegibilidade

A pergunta da pesquisa que norteou a elaboração da revisão sistemática foi: Quais os efeitos de agonistas de receptores envolvidos na regulação do metabolismo de lipídios da pele em modelos de dermatite atópica?

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos realizados com o objetivo de analisar o efeito de agonistas de PPAR α , PPAR γ , CBR e LXR, direcionados à dermatite atópica em estudos *in vitro* e *in vivo*. Somente estudos publicados em alfabeto romano foram selecionados. A busca foi realizada sem restrições de tempo e idioma. A pergunta de pesquisa foi construída no formato PICOS (população, intervenção, comparação, desfecho, desenho do estudo) com os seguintes critérios de inclusão: (i) população: queratinócitos *in vitro* e modelos murinos *in vivo* de dermatite atópica; (ii) intervenção: agonistas de PPAR α ou PPAR γ ou CBR ou LXR em quaisquer tempos de tratamento, frequências e dosagens; (iii) comparação: células ou murinos não tratados com os agonistas, ou tratados com um outro composto para comparação; (iv) desfecho primário: efeitos na homeostase da permeabilidade da barreira da pele; (v) desfechos secundários: estimulação da síntese lipídica; regulação positiva de marcadores de diferenciação da epiderme; efeitos anti-inflamatórios (por exemplo, diminuição da infiltração de células inflamatórias, regulação negativa da expressão gênica de citocinas inflamatórias); (vi) desenho do estudo: estudos controlados *in vivo* e estudos *in vitro* com *baseline* comparável (XIAO et al., 2013).

3.2.2 Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: (1) estudos que não se encaixavam na estratégia PICOS (modelos animais experimentais não murinos; estudos *ex vivo*; estudos *in silico*; estudos clínicos; estudos *in vitro* com células que não queratinócitos humanos; modelos murinos de dermatite atópica e queratinócitos cultivados tratados com outros tratamentos que não agonistas de PPAR α , PPAR γ , CBR ou LXR; estudos que não relataram pelo menos um dos desfechos predefinidos nesta revisão; estudos experimentais sem grupo controle; estudos de caso, estudos cruzados); (2) revisões da literatura, cartas, resumos de congressos, capítulos de livros e opiniões pessoais; (3) estudos os quais a cópia completa do artigo não estava disponível.

3.3 Fontes de informação e estratégias de busca

As bases de dados bibliográficas eletrônicas MEDLINE via PubMed, EMBASE, LILACS, Scopus e Web of Science, além do Google Acadêmico para literatura cinzenta, foram pesquisadas em 2021, sendo a busca atualizada em 28 de fevereiro de 2022. O OpenGrey, também foi consultado para literatura cinzenta nas buscas iniciais em 2021, mas a busca nessa base de dados não foi atualizada devido ao encerramento das atividades da plataforma no início do ano de 2022. A estratégia de busca incluiu termos relacionados à “dermatite atópica”, “eczema”, “agonista de PPAR α ”, “agonista de PPAR γ ”, “agonista de CBR” e “agonista de LXR”, conforme apresentado na Tabela 1. Além disso, as listas de referência dos estudos incluídos foram selecionadas manualmente para outros estudos elegíveis que poderiam ter sido perdidos durante as buscas nas bases de dados eletrônicas. Nenhuma restrição de tempo e idioma foi aplicada nas buscas. O aplicativo Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) foi usado para remover artigos duplicados e facilitar a seleção de artigos para inclusão na revisão.

Tabela 1. Estratégia de busca da revisão sistemática (continua).

Base de dados	Busca Última atualização em 28 de fevereiro de 2022
PubMed	#1 (atopic dermatitis OR atopic eczema OR eczema) #2 (ppar OR ppar alpha OR peroxisome proliferator-activated receptor alpha OR ppar alpha agonist OR ppar agonist OR peroxisome proliferator-activated receptors agonist OR peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist) #3 (ppar OR ppar gamma OR peroxisome proliferator-activated receptor gamma OR ppar gamma agonist OR ppar agonist OR peroxisome proliferator-activated receptors agonist OR peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist) #4 (liver x receptor OR liver x receptor activation OR liver x receptor agonist) #5 (cannabinoid receptor OR cannabinoid receptor activation OR cannabinoid receptor agonist OR cannabinoid receptor modulator) #6 #1 AND #2 #7 #1 AND #3 #8 #1 AND #4 #9 #1 AND #5
Web of Science (Articles)	#1 TS=("atopic dermatitis" OR "atopic eczema" OR eczema) #2 TS=(ppar OR "ppar alpha" OR "peroxisome proliferator-activated receptor alpha" OR "ppar alpha agonist" OR "ppar agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptors agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist") #3 TS=(ppar OR "ppar gamma" OR "peroxisome proliferator-activated receptor gamma" OR "ppar gamma agonist" OR "ppar agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptors agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist") #4 TS=("liver x receptor" OR "liver x receptor activation" OR "liver x receptor agonist" OR "liver x receptors agonists") #5 TS=("cannabinoid receptor" OR "cannabinoid receptor activation" OR "cannabinoid receptor agonist") #6: #1 AND #2 #7: #1 AND #3 #8: #1 AND #4 #9: #1 AND #5
LILACS	("dermatite atópica" OR "eczema" OR "eczema atópico") AND ("Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissomo" OR "ppar" OR "agonista ppar") ("dermatite atópica" OR "eczema" OR "eczema atópico") AND ("receptor x hepático" OR "receptor x do fígado" OR "agonista receptor x hepático" OR "agonista receptor x do fígado") ("dermatite atópica" OR "eczema" OR "eczema atópico") AND ("receptor de canabinoide" OR "Receptor CB1 de Canabinoide" OR "receptor CB2 de canabinoide" OR "agonistas de receptores de canabinoides")

Tabela 1. Estratégia de busca da revisão sistemática (continuação).

Scopus	#1 ALL ("atopic dermatitis" OR "atopic eczema" OR eczema) #2 TITLE-ABS-KEY (ppar OR "ppar alpha" OR "peroxisome proliferator-activated receptor alpha" OR "ppar alpha agonist" OR "ppar agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptors agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist") #3 TITLE-ABS-KEY (ppar OR "ppar gamma" OR "peroxisome proliferator-activated receptor gamma" OR "ppar gamma agonist" OR "ppar agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptors agonist" OR "peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist") #4 TITLE-ABS-KEY ("liver x receptor" OR "liver x receptor activation" OR "liver x receptor agonist" OR "liver x receptors agonists") #5 TITLE-ABS-KEY ("cannabinoid receptor" OR "cannabinoid receptor activation" OR "cannabinoid receptor agonist") #6 #1 AND #2 #7 #1 AND #3 #8 #1 AND #4 #9 #1 AND #5
Embase	#1 'atopic dermatitis'/exp OR 'eczema'/exp #2 'peroxisome proliferator activated receptor'/exp OR 'peroxisome proliferator activated receptor alpha'/exp OR 'peroxisome proliferator activated receptor alpha agonist'/exp #3 'peroxisome proliferator activated receptor'/exp OR 'peroxisome proliferator activated receptor gamma'/exp OR 'peroxisome proliferator activated receptor gamma agonist'/exp #4 'liver x receptor'/exp OR 'liver x receptor agonist'/exp #5 'cannabinoid receptor'/exp OR 'cannabinoid receptor agonist'/exp OR 'cannabinoid receptor affecting agent'/exp #6 #1 AND #2 #7 #1 AND #3 #8 #1 AND #4 #9 #1 AND #5
Grey Literature	
Google Scholar	("atopic dermatitis" OR eczema) AND ("ppar alpha" OR "peroxisome proliferator-activated receptor alpha" OR "peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist") ("atopic dermatitis" OR eczema) AND ("ppar gamma" OR "peroxisome proliferator-activated receptor gamma" OR "peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist") ("atopic dermatitis" OR eczema) AND ("liver x receptor" OR "liver x receptor agonist") ("atopic dermatitis" OR eczema) AND ("cannabinoid receptor" OR "cannabinoid receptor 1" OR "cannabinoid receptor 2" OR "cannabinoid receptor agonist")
Open Grey (busca em 2021)	("atopic dermatitis" OR eczema) AND (ppar OR lxr OR cbr) ("atopic dermatitis" OR eczema) AND ("peroxisome proliferator activated receptor") ("atopic dermatitis" OR eczema) AND ("liver x receptor") ("atopic dermatitis" OR eczema) AND ("cannabinoid receptor")

3.4 Seleção dos estudos

Os artigos foram selecionados em duas fases. Na fase 1, os títulos e resumos de todas as referências de bases de dados eletrônicas identificadas foram revisadas por dois autores Karla Braz Lopes (KBL) e Hanna Santana de Almeida (HAS) de forma independente. Um terceiro autor (SGA) foi envolvido quando necessário para chegar a uma decisão final. Quaisquer estudos que não preenchiam os critérios de inclusão foram descartados. Na fase 2, os mesmos dois revisores (KBL e HAS) avaliaram independentemente os artigos completos para confirmar sua elegibilidade, aplicando os mesmos critérios de seleção. Qualquer discordância foi resolvida por discussão e acordo mútuo entre os três revisores. A seleção final foi baseada no texto completo da publicação.

3.5 Processo de coleta de dados

Uma calibração inicial com a extração independente de dados de 5 artigos foi realizada por dois revisores (KBL e HAS) e, após conferência e discussão, os dados dos demais artigos incluídos foram extraídos por um revisor (KBL) e conferidos pelo segundo revisor (HAS). Os dados extraídos dos artigos elegíveis incluíram sobrenome dos autores, ano de publicação, país, *design* do estudo, modelo animal, intervenção de interesse, medidas de desfechos, resultados e principais conclusões.

3.6 Risco de viés e avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação do risco de viés dos estudos *in vivo*, foi realizada através da ferramenta de risco de viés SYRCLE's (HOOIJMANS et al., 2014). Uma versão adaptada do *checklist* CAMARADES (MACLEOD et al., 2005) foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos *in vivo*, de acordo com os critérios apresentados na Tabela 2. A avaliação dos artigos foi realizada individualmente por dois autores (KBL e HAS), e ambos entraram em concordância após discussão.

3.7 Medidas dos resultados

Um formato dicotômico foi adotado na apresentação dos dados de todos os desfechos. Desfecho primário: efeitos na homeostase da permeabilidade da barreira da pele (sim/não). Desfechos secundários: estimulação da síntese lipídica (sim/não); regulação positiva de marcadores de diferenciação da epiderme (sim/não); efeitos anti-inflamatórios (por exemplo, diminuição da infiltração de células inflamatórias, regulação negativa da expressão gênica de citocinas inflamatórias) (sim/não). O uso de unidades de medida continua não foi possível devido à heterogeneidade da apresentação dos resultados nos estudos e da falta de dados quantitativos para comparação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Seleção dos estudos

Um diagrama de fluxo com o processo de identificação e critérios de seleção dos estudos é apresentado na [Figura 2](#). A pesquisa abrangente retornou 2.117 artigos, identificados nas cinco bases de dados. Foram obtidas as 150 primeiras referências em pesquisa no Google Scholar para cada linha de pesquisa da estratégia de busca (total 600 referências), o OpenGrey mostrou 2 resultados. Após a remoção das duplicatas no Rayyan, 1.348 títulos e resumos foram selecionados para análise. Destes, 1.291 foram excluídos após leitura de títulos e resumos. 57 artigos foram selecionados para leitura de seu texto completo.

Após extensa revisão, 27 estudos (CHA et al., 2016, CHA et al., 2017; CHIBA et al., 2012; DAHTEN et al., 2008; DEMERJIAN et al., 2006; ESPINOZA et al., 2020; HATANO et al., 2010, HATANO et al., 2011; JUNG et al., 2018; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KATSUYAMA et al., 2017; KIM, 2019; KIM; KIM; KIM, 2013; KIM et al., 2018, KIM et al., 2020, KIM et al., 2012, KIM et al., 2015; LEE et al., 2015; NAM et al., 2016; OLÁH et al., 2017; RIVIER et al., 2000; SHIN et al., 2021; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008; VENKATRAMAN et al., 2004; WALLMEYER et al., 2015; YANG; MIN; HONG, 2017; YANG et al., 2017) foram incluídos nesta análise descritiva. As razões para a exclusão de 30 artigos são mostradas na [Tabela 11](#) no Apêndice.

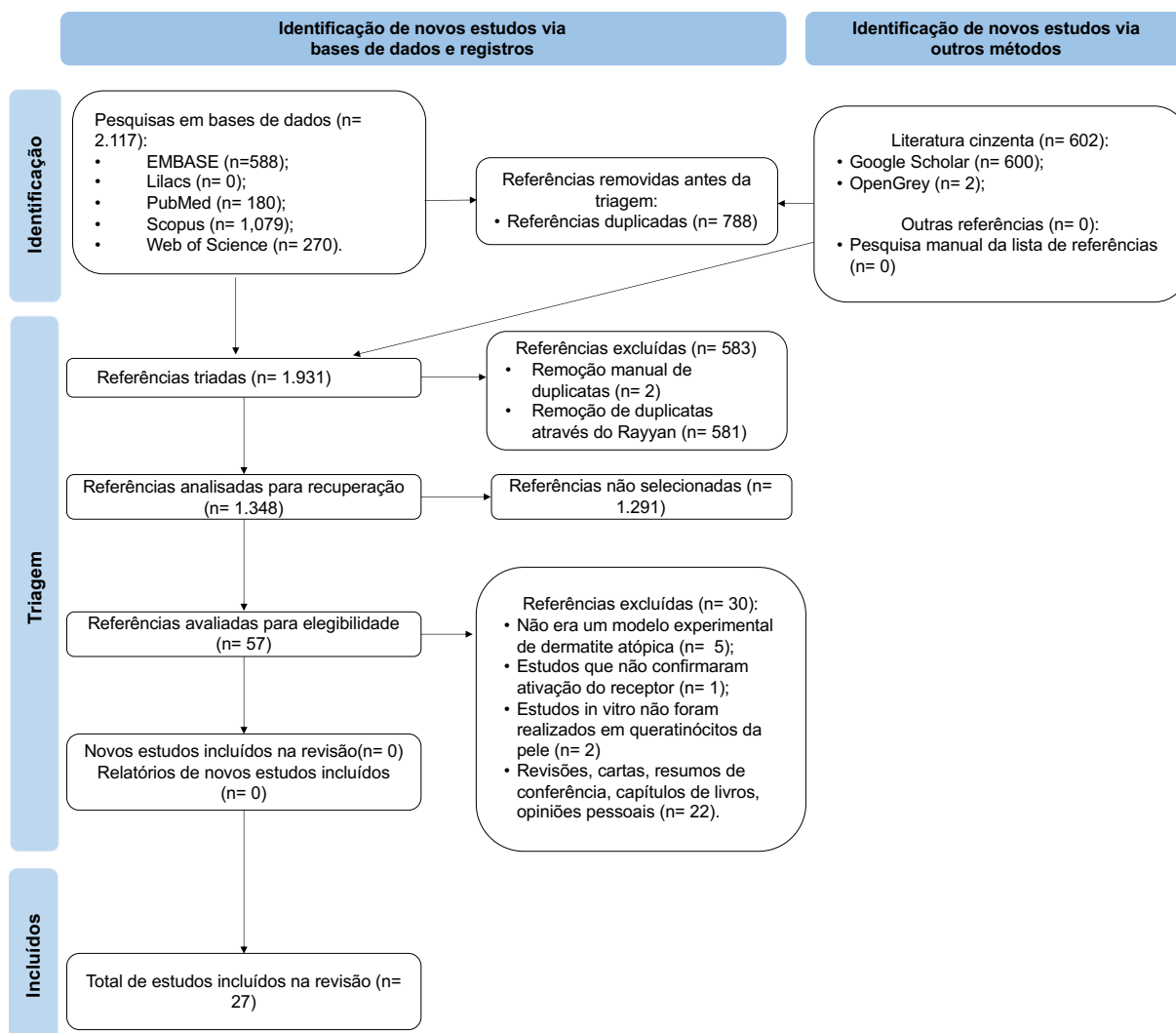


Figura 2. Diagrama de fluxo de pesquisa na literatura e critérios de seleção. Adaptado do PRISMA (PAGE et al., 2021).

4.2 Características dos estudos

Todos os artigos incluídos foram publicados em inglês, entre os anos de 2000 e 2021. Os estudos foram realizados em oito países diferentes. Treze estudos foram desenvolvidos na Coreia do Sul (CHA et al., 2016, CHA et al., 2017; JUNG et al., 2018; KIM, 2019; KIM; KIM; KIM, 2013; KIM et al., 2018, KIM et al., 2020, KIM et al., 2012, KIM et al., 2015; LEE et al., 2015; NAM et al., 2016; SHIN et al., 2021; YANG; MIN; HONG, 2017), quatro nos Estados Unidos da América (DEMERJIAN et al., 2006; HATANO et al., 2010, 2011; VENKATRAMAN et al., 2004), três no Japão (CHIBA et al., 2012; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KATSUYAMA et al., 2017), dois na França (RIVIER et al., 2000; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008), dois na

Alemanha (DAHTEN et al., 2008; WALLMEYER et al., 2015), um na China (YANG et al., 2017), um na Espanha (ESPINOZA et al., 2020) e um na Hungria (OLÁH et al., 2017).

Onze dos estudos incluídos avaliaram efeitos de agonistas de PPAR α (CHIBA et al., 2012; HATANO et al., 2010, HATANO et al., 2011; JUNG et al., 2018; KATSUYAMA et al., 2017; KIM, 2019; KIM; KIM; KIM, 2013; LEE et al., 2015; RIVIER et al., 2000; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008; WALLMEYER et al., 2015), onze desenvolveram estudos com agonistas de PPAR γ (CHIBA et al., 2012; DAHTEN et al., 2008; DEMERJIAN et al., 2006; ESPINOZA et al., 2020; HATANO et al., 2010; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2012; VENKATRAMAN et al., 2004; WALLMEYER et al., 2015; YANG et al., 2017), cinco utilizaram ativadores de LXR como intervenção (CHA et al., 2016, CHA et al., 2017; HATANO et al., 2010; KIM et al., 2018; YANG; MIN; HONG, 2017) e outros cinco investigaram efeitos de agonistas de CBR (KIM et al., 2020, 2015; NAM et al., 2016; OLÁH et al., 2017; SHIN et al., 2021).

Quanto à abordagem utilizada, dezoito estudos realizaram estudos *in vivo* (CHA et al., 2016, CHA et al., 2017; CHIBA et al., 2012; DAHTEN et al., 2008; DEMERJIAN et al., 2006; ESPINOZA et al., 2020; HATANO et al., 2010, HATANO et al., 2011; JUNG et al., 2018; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2018, KIM et al., 2012, KIM et al., 2015; LEE et al., 2015; NAM et al., 2016; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008; YANG; MIN; HONG, 2017), oito fizeram estudos apenas *in vitro* (KATSUYAMA et al., 2017; KIM, 2019; KIM; KIM; KIM, 2013; OLÁH et al., 2017; RIVIER et al., 2000; SHIN et al., 2021; VENKATRAMAN et al., 2004; WALLMEYER et al., 2015), e apenas um utilizou ambas as abordagens metodológicas (KIM et al., 2020). Um resumo da distribuição da quantidade de estudos incluídos por tipo de receptor-alvo e abordagem metodológica é apresentado na Figura 4. Alguns artigos realizaram intervenções em mais de um receptor (CHIBA et al., 2012; HATANO et al., 2010; WALLMEYER et al., 2015).

De acordo com os critérios de inclusão previamente definidos, foram incluídos estudos *in vivo* controlados ou randomizados controlados em modelos murinos de dermatite atópica e estudos *in vitro* que envolveram culturas celulares de

queratinócitos da pele ou modelos equivalentes de pele humana reconstruída, que fizeram comparação com grupos controle.

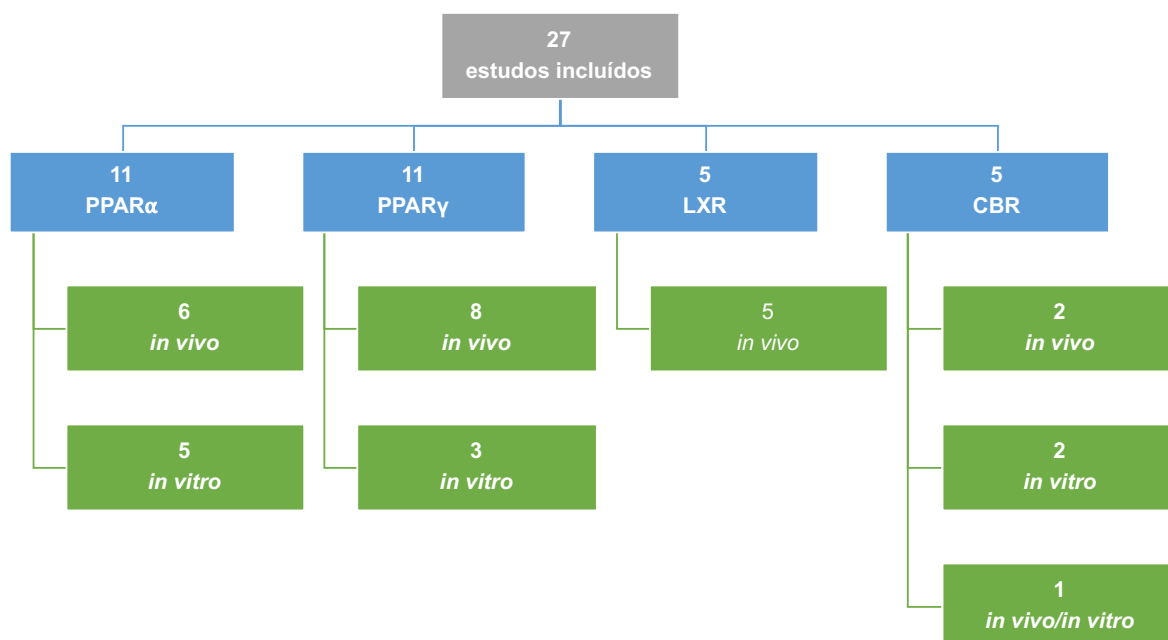


Figura 3. Diagrama da distribuição da quantidade de estudos por alvo da intervenção e tipo de estudo.

4.3 Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos

A avaliação da qualidade das publicações dos estudos *in vivo*, demonstrada na [Tabela 2](#), resultou em pontuações variando de 2/10 a 7/10, com média de 4,2 pontos. Apenas uma das publicações (JUNG et al., 2018) não foi revisada por pares. Sete estudos informaram controle de temperatura no alojamento dos animais e nenhum deles mencionou realizar cálculo de tamanho amostral. Poucos artigos relataram a randomização da alocação de animais para tratamento e controle (KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2020; NAM et al., 2016; YANG et al., 2017), e nenhum deles declarou o cegamento dos pesquisadores no momento da indução da DA. Apenas três informaram a investigação cega de resultados pelos investigadores (KARUPPAGOUNDER et al., 2015; YANG; MIN; HONG, 2017; YANG et al., 2017).

Quatro trabalhos utilizaram anestésicos sem atividade significativa nos receptores LXR ou CBR em camundongos (CHA et al., 2016, CHA et al., 2017; KIM et al., 2018, KIM et al., 2020), o restante dos artigos não informou qual foi o procedimento realizado na eutanásia dos animais. Três (DEMERJIAN et al., 2006; LEE et al., 2015; NAM et al., 2016) dos dezenove estudos avaliados não manifestaram estar em conformidade com os regulamentos de bem-estar animal e cinco artigos (DEMERJIAN et al., 2006; JUNG et al., 2018; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2018; NAM et al., 2016) não declararam potencial conflito de interesse.

Conforme julgamento detalhado na [Tabela 3](#), o risco de viés foi classificado como incerto para a maioria dos estudos avaliados através da ferramenta de risco de viés do SYRCLE (HOOIJMANS et al., 2014). Entre os dezenove estudos avaliados, quinze apresentaram alto risco para geração de sequência de alocação, pois não declararam aleatoriedade na alocação dos animais, nos outros quatro estudos não foi esclarecido se houve um método para geração de sequência aleatória dos camundongos (KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2020; NAM et al., 2016; YANG et al., 2017). O risco de viés quanto às características basais foi considerado baixo para a maioria das referências, exceto para três estudos que não deixaram claro se a distribuição dos animais entre os grupos experimentais e controle foi feita de forma balanceada, por usarem animais em uma ampla faixa de idade (HATANO et al., 2011), ou não mencionarem sexo e idade dos camundongos (KIM et al., 2015; NAM et al., 2016).

Nenhum dos relatórios deixou claro se houve cegamento durante a alocação dos camundongos nos grupos experimentais, ou se o alojamento foi feito de forma aleatória. A randomização dos animais para avaliação dos resultados também não foi relatada nos artigos incluídos, e não foi possível aferir se algum dos estudos estava livre de erros de unidade de análise.

Nenhum artigo relatou cegamento no momento da intervenção recebida pelos animais nos experimentos. Quanto ao cegamento na investigação dos resultados, não foi possível classificar o risco de viés de detecção de nenhum trabalho. Apesar de três estudos (KARUPPAGOUNDER et al., 2015; YANG; MIN; HONG, 2017;

YANG et al., 2017) informarem o cegamento dos avaliadores dos desfechos, faltaram informações sobre o processo.

Os investigadores não deixaram claro se todos os animais de todos os grupos experimentais foram incluídos nas análises dos resultados. O risco de viés de relatório foi classificado como baixo na maioria dos artigos avaliados. Em dois artigos (KIM et al., 2015; NAM et al., 2016) não estava descrito na metodologia como foram realizados alguns dos desfechos apresentados nos resultados.

Tabela 2. Qualidade metodológica de estudos *in vivo* avaliada por lista de verificação adaptada do CAMARADES (MACLEOD et al., 2005).

Estudo	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	Total
Cha et al., 2016	S	I	N	I	I	S	S	N	S	S	5
Cha et al., 2017	S	I	N	I	I	S	S	N	S	S	5
Chiba et al., 2012	S	I	N	I	I	I	S	N	S	S	4
Dahten et al., 2008	S	I	N	I	I	I	S	N	S	S	4
Demerjian et al., 2006	S	I	N	I	I	I	S	N	I	N	2
Espinoza et al., 2020	S	I	N	I	I	I	S	N	S	S	4
Hatano et al., 2010	S	I	N	I	I	I	S	N	S	S	4
Hatano et al., 2011	S	I	N	I	I	I	S	N	S	S	4
Jung et al., 2018	N	S	N	I	I	I	S	N	S	N	3
Karuppagounder et al., 2015	S	S	S	I	S	I	S	N	S	N	6
Kim et al., 2015	S	I	N	I	I	I	I	N	S	S	3
Kim et al., 2012	S	S	N	I	I	I	S	N	S	S	5
Kim et al., 2020	S	S	S	I	I	S	S	N	S	S	7
Kim et al., 2018	S	I	N	I	I	S	S	N	S	N	4
Lee et al., 2015	S	S	N	I	I	I	S	N	I	S	4
Nam et al., 2016	S	I	S	I	I	I	I	N	I	N	2
Staumont-Sallé et al., 2008	S	I	N	I	I	I	S	N	S	S	4
Yang; Min; Hong, 2017	S	S	N	I	S	I	S	N	S	S	6
Yang et al., 2017	S	S	S	I	S	I	S	N	S	S	7

Legenda: S, Sim; N, Não; I, Incerto/Não está claro; (1) publicação revisada por pares; (2) controle de temperatura; (3) Alocação aleatória para tratamento ou controle; (4) indução cega de DA; (5) investigação cega dos resultados; (6) uso de anestésico sem atividade intrínseca significativa em PPAR α , PPAR γ , LXR e CBR; (7) modelo animal (espécie, idade, sexo, doença induzida simula dermatite crônica; (8) cálculo de tamanho da amostra; (9) conformidade com os regulamentos de bem-estar animal; (10) declaração de potencial conflito de interesses.

Tabela 3. Risco de viés de estudos individuais *in vivo* avaliados por critérios do SYRCLE's RoB (HOOIJMANS et al., 2014).

Estudo	Tipos de viés									
	Viés de seleção			Viés de performance		Viés de detecção		Viés de atrito	Viés de relatório	Outros
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Cha, 2016	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Cha, 2017	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Chiba, 2012	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Dahten, 2008	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Demerjian, 2006	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Espinoza, 2020	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Hatano, 2010	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Hatano, 2011	N	I	I	I	I	I	I	I	S	I
Jung et al., 2018	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Karuppagounder, 2015	I	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Kim, 2015	N	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Kim, 2012	N	I	I	I	I	I	I	I	S	I
Kim, 2020	I	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Kim, 2018	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Lee et al., 2015	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Nam, 2016	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Staumont-Salle, 2008	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Yang; Min; Hong, 2017	N	S	I	I	I	I	I	I	S	I
Yang, 2017	I	S	I	I	I	I	I	I	S	I

Legenda: S, Sim; N, Não; I, Incerto/Não está claro; (1) Geração da sequência de alocação; (2) Características basais dos animais; (3) Ocultação de alocação; (4) Alojamento aleatório (5) Cegamento do cuidador e/ou do pesquisador (6) Randomização da avaliação dos resultados; (7). Cegamento do investigador dos resultados; (8) Dados incompletos dos resultados (9) Relatório seletivo dos resultados; (10) Outras fontes de vieses.

4.4 Resultados individuais dos estudos

4.4.1 Estudos *in vivo*

Para modelo animal nos estudos *in vivo*, quatro artigos incluídos utilizaram camundongos BALB/c, em sete estudos camundongos *hairless* (SKH1; hr/hr, hr-Kud) foram utilizados, e nove artigos utilizaram camundongos NC/Nga, sendo que em dois deles os animais eram livres de patógenos específicos. Camundongos fêmeas foram a preferência na maioria dos experimentos. Um resumo dos métodos de indução de DA utilizados em nos estudos *in vivo* é apresentado na Figura 4.

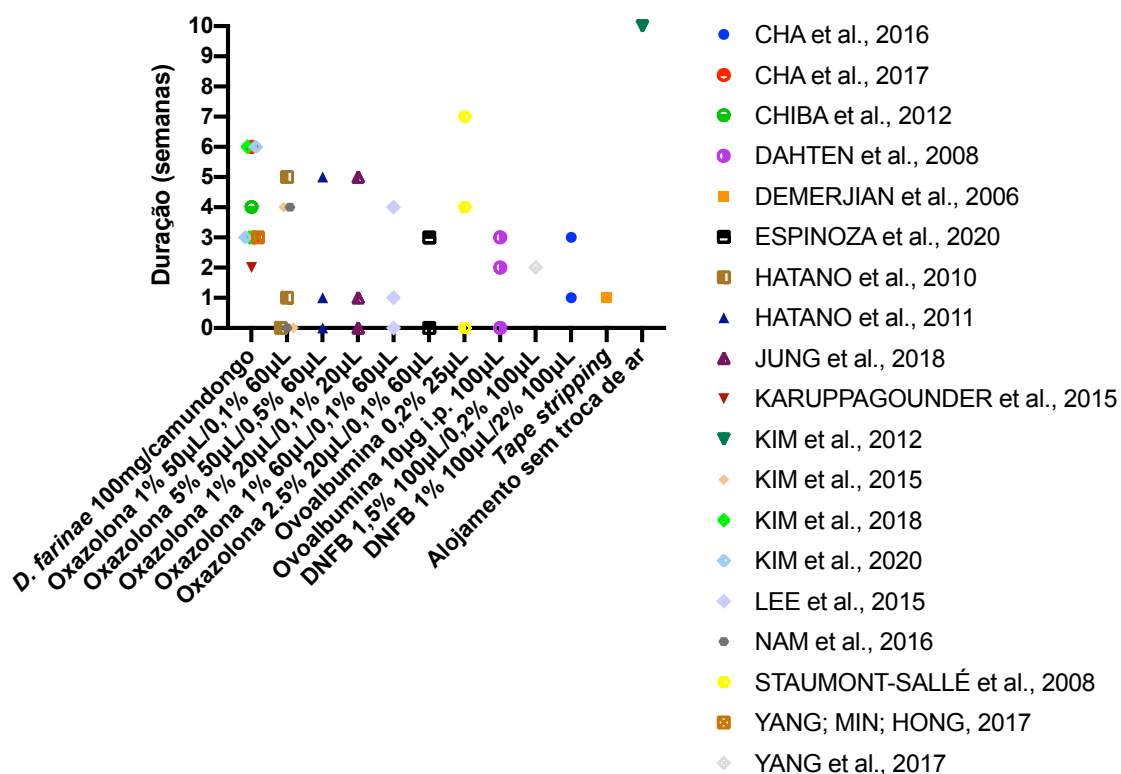


Figura 4. Métodos de indução de DA nos estudos com camundongos

A dermatite crônica foi induzida nos camundongos por sensibilização única tópica com oxazolona (1%, 2,5% ou 5%), seguida de aplicações da mesma substância em concentrações menores (0,1% ou 0,5%) por tempo prolongado para estabelecer a cronicidade da condição na pele dos animais. Alguns estudos induziram a DA através da aplicação tópica de preparações com 100 mg de extrato

do ácaro *Dermatophagoides farinae*. Dois artigos descreveram a indução com ovoalbumina, 0,2% em solução tópica (STAUMONT-SALLÉ et al., 2008) ou 10 µg em injeção intraperitoneal (DAHTEN et al., 2008). Dois outros estudos aplicaram 2,4-dinitrofluorobenzeno (DNFB) (1% e 2% ou 1,5% e 0,2%) por via tópica em seus modelos. Um estudo (DEMERJIAN et al., 2006) promoveu os sintomas da doença através de repetidas aplicações de fita celofane (*tape stripping*) nos flancos dos animais, duas vezes ao dia por cinco dias, e um outro (KIM et al., 2012) manteve camundongos de pele seca alojados em condições laboratoriais sem filtração de ar durante as dez semanas de duração da intervenção.

Foram observados sintomas clínicos de DA em todos os animais sensibilizados com oxazolona (ESPINOZA et al., 2020; HATANO et al., 2010, 2011; JUNG et al., 2018; KIM et al., 2020, 2015; LEE et al., 2015; NAM et al., 2016), *D. farinae* (CHA et al., 2017; CHIBA et al., 2012; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2018; YANG; MIN; HONG, 2017), ovoalbumina (DAHTEN et al., 2008; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008) ou DNFB (CHA et al., 2016; YANG et al., 2017), e também nos animais submetidos a *tape stripping* (DEMERJIAN et al., 2006) e nos camundongos com característica de pele seca (KIM et al., 2012). A DA crônica foi estabelecida em todos os modelos de indução da doença em camundongos.

A intervenção foi realizada antes (CHA et al., 2016, 2017; KIM et al., 2018, 2020) da indução, ou em simultâneo, sendo iniciada após uma semana (CHIBA et al., 2012), duas (ESPINOZA et al., 2020; KIM et al., 2015; NAM et al., 2016), três (HATANO et al., 2010, 2011), ou quatro (LEE et al., 2015) semanas da sensibilização dos animais, durante todo o período (JUNG et al., 2018; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2012; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008; YANG; MIN; HONG, 2017) do estabelecimento da condição, ou nos últimos 3 dias (DEMERJIAN et al., 2006) de indução. Um estudo (DAHTEN et al., 2008), realizou intervenção em um grupo dois dias antes, 21 dias em simultâneo e por 14 dias após a indução, e em outro grupo após o fim da indução por 34 dias. Os resumos das características dos estudos individuais *in vivo* estão apresentados na [Tabela 4](#), [Tabela 5](#), [Tabela 6](#) e [Tabela 7](#).

4.4.1.1 Agonistas de PPAR α

Os tratamentos com os agonistas de PPAR α foram administrados por via tópica, no local de indução das lesões de DA, na pele dos camundongos (Tabela 4). WY14643 foi aplicado em animais de três estudos na concentração de 10 mmol/L: 200 μ L/dia por três semanas (CHIBA et al., 2012), 20 μ L, duas vezes ao dia por 4 dias (HATANO et al., 2010) ou 60 μ L, duas vezes ao dia por 4 dias ou por 3 dias após tratamento com 0,05% de propionato de clobetasol (HATANO et al., 2011). Vinte e cinco μ L do agonista WY14643 a 50 μ mol/L foram administrados por três períodos de uma semana, com intervalos de duas semanas entre as aplicações, antes da aplicação de adesivo com ovoalbumina (STAUMONT-SALLÉ et al., 2008). Hatano e colaboradores (2010) também investigaram os efeitos de GW7647 (10 mmol/L) e clofibrato (1 mmol/L), 20 μ L, duas vezes ao dia por 4 dias. Eupatilina a 1,5% ou 3,0% foi administrada duas vezes ao dia por quatro semanas (JUNG et al., 2018) e uma mistura de lipídios fisiológicos contendo a pseudoceramida PC-9S (miristoil/palmitoiloxoestearamida/aracamida ácido metileicosanoico), a 0,6 ou 1,2%, foi aplicada duas vezes ao dia por 4 dias ou por três dias na concentração de 1,2% de PC-9S após aplicação de propionato de clobetasol ou butirato de clobetasona (LEE et al., 2015).

Os estudos que avaliaram os efeitos de WY14643 observaram que o agonista preveniu (CHIBA et al., 2012; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008) ou reverteu (HATANO et al., 2010) o aumento da espessura epidérmica provocada nos animais pela oxazolona, pomada de extrato de *D. farinae* ou por adesivos contendo solução de ovoalbumina nos estudos em que esta medida foi reportada. A perda de água transepidérmica foi reduzida em dois estudos que utilizaram o agonista de forma terapêutica (HATANO et al., 2010, 2011), mas a perda de água não foi alterada em um dos estudos (STAUMONT-SALLÉ et al., 2008) que aplicou WY1463 simultaneamente à ovoalbumina.

Tabela 4. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de PPAR α (n=6) (continua).

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Chiba et al., 2012, Japão	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos NC/Nga	Fêmea	-	8-9 semanas	Pomada de DfE (100 mg; tópica, 2x/semana por 4 semanas)	Co-tratado 10 mmol/L WY14643 (tópica, 200 μ L/dia após 1 semana de indução por 3 semanas)	↓ espessura epidérmica ↓ infiltração de células inflamatórias ↓ eosinofilia ↓ densidade de mastócitos ↓ IgE sérico • aumento sérico de TARC não foi prevenido • baixa expressão de PPAR α mRNA foi revertida	Agonista de PPAR α tópico pode ser uma estratégia terapêutica potencial para doenças inflamatórias da pele, como a DA.
Hatano et al., 2010, Estados Unidos	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos <i>Hairless</i> (hr/hr)	Fêmea	-	6-8 semanas	Sensibilização com 1% Ox (aplicação tópica única, 50 μ L). Após 1 semana, 0,1% Ox (tópica, 60 μ L, 1x/dia a cada 2 dias por 4 semanas)	10 mmol/L WY14643, 10 mmol/L GW7647, 1 mmol/L clofibrato (20 μ L 2x/dia por 4 dias)	↓ espessura epidérmica ↓ células PCNA+ ↓ TEWL ↓ pH superficial ↑ hidratação do EC ↓ eosinofilia ↓ densidade de mastócitos ↓ TARC sérico ↓ células CRTH2+ ↓ IL-1 α ↓ TNF- α	Ativadores PPAR α podem ser úteis para o tratamento da DA em humanos.

Legenda: ↓: diminuição/regulação negativa; ↑: aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; DfE: extrato de *Dermatophagoides farinae*; Ox: oxazolona; TARC: quimiocina do timo regulada por ativação; Ig: imunoglobulina; pH: potencial hidrogeniônico; PPAR α : receptor ativado por proliferador de peroxissomo-alfa; IL-1 α : interleucina-1 alfa; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; PCNA+: antígeno nuclear de proliferação celular positivo; TEWL: perda de água transepidérmica; EC: estrato córneo; CRTH2+: molécula homóloga ao receptor quimioatraente expresso em células Th2.

Tabela 4. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de PPAR α (n=6) (continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Hatano et al., 2011, Estados Unidos	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos <i>Hairless</i> (Hr/Kud)	Fêmea	-	12-48 semanas	Sensibilização com 5% Ox em acetona (aplicação tópica por 2 dias, 50 μ L). Após 1 semana, 0,5% Ox em etanol (tópica, 60 μ L, 1x/dia a cada 2 dias por 4 semanas)	10 mmol/L WY14643 (60 μ L 2x/dia for 4 dias); 0.05% propionato de clobetasol (60 μ L, 2x no dia 1) + sequência de 10 mmol WY14643 (60 μ L 2x/dia por 3 dias)	WY14643: ↓TEWL em DA moderada ↓infiltração de linfócitos CD3+ GC + WY14643: ↓TEWL em DA severa ↓infiltração de linfócitos CD3+ ↓espessura epidérmica ↓crise rebote ↑filagrina ↑involucrina ↑loricrina	A combinação de GC tópico e um ativador PPAR α pode ser uma estratégia eficaz para o tratamento de DA humano.
Jung et al., 2018, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos Balb/c	Fêmea	-	6 semanas	Sensibilização com 1% Ox em acetona/azeite de oliva (4:1) (aplicação tópica única, 20 μ L). Após 1 semana, 0,1% Ox (tópica, 20 μ L, 2x/dia por 4 semanas)	Eupatilina, 1.5% ou 3.0% (tópica, 2x/dia por 4 semanas)	↑expressão de mRNA de PPAR α ↓espessura epidérmica ↓densidade de mastócitos ↓IL-4, IL-33 e IL-25 ↓IgE sérico ↓TNF α ↓IFN γ ↓IL-1 β ↓TSLP ↑filagrina ↑loricrina	Eupatilina pode ser candidata ao tratamento da DA.

Legenda: ↓: diminuição/regulação negativa; ↑: aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; Ox: oxazolona; PPAR α : receptor ativado por proliferador de peroxissomo-alfa; IL: interleucina; Ig: imunoglobulina; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IFN γ : Interferon gama; IL-1 β : interleucina-1 beta; TSLP: linfopoietina estromal tímica; TEWL: perda de água transépidermica; EC: estrato córneo; CRTH2+: molécula homóloga ao receptor quimioatraente expresso em células Th2; GC: glicocorticoide.

Tabela 4. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de PPAR α (n=6) (continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Lee et al., 2015, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos SKH-1 <i>hairless</i> (h/h)	Fêmea	-	6-8 semanas	Sensibilização com 1% Ox em acetona (aplicação tópica por 2 dias, 60 μ L). Após 1 semana, 0,1% Ox (tópica, 60 μ L, 1x/dia a cada 2 dias por 20 dias)	PLM com PC-9S, 0,6 ou 1,2% (tópica, 2x/dia por 4 dias); propionato ou butirato de clobetasol (tópica, 2x/dia por 4 dias) + 1,2 % PLM com PC-9S (2x/dia no mesmo local por 3 dias)	PC-9S: ↑expressão de mRNA e proteína de PPAR α ↓TEWL ↓pH superficial ↓células inflamatórias totais ↓densidade de mastócitos ↑expressão de AMPs GC + PC-9S ↓TEWL ↓células inflamatórias totais ↑taxa de recuperação da barreira da pele ↑loricrina	A expressão PPAR α induzida por pseudo-ceramidas, como PC-9S, fornece um novo mecanismo para alcançar propriedades anti-inflamatórias, melhoria da permeabilidade e função de barreira antimicrobiana e prevenir efeitos adversos de GC tópicos.
Staumont-Sallé et al., 2008, França	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos BALB/cJ	Fêmea		8-12 semanas	Adesivos com solução 0.2% OVA (25 μ L, por 3 períodos de 1 semana com intervalos de 2 semanas entre as aplicações)	50 μ mol/L WY14643 (25 μ L, tópica, antes da aplicação dos adesivos)	↓espessura epidérmica ↓células T CD4+ dérmicas ↓eosinofilia ↓densidade de mastócitos •camada lipídica neutra não foi alterada •TEWL induzida não foi alterada ↓inflamação pulmonar ↓IL-1 β , IL-31, IL-4 e IFN γ ↓CCL11 e NF κ B 1 e 2 •expressão de IL-5 e produção de IgE e IgG1 não foram afetadas	Agonistas de PPAR α podem ser potencial estratégia terapêutica para tratar DA.

Legenda: ↓ diminuição/regulação negativa; ↑ aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; Ox: oxazolona; OVA: ovoalbumina; PLM: mistura de lipídios fisiológicos; PC-9S: miristoil/palmitoiloxostearamida/ aracamida ácido metileicosanoico; PPAR α : receptor ativado por proliferador de peroxissomo-alfa; IL: interleucina ; IL-1 β : interleucina-1 beta; IFN γ : Interferon gama; AMPs: peptídeos antimicrobianos TEWL: perda de água transépidermica; GC: glicocorticoide; NF κ B : fator nuclear kappa B; pH: potencial hidrogeniônico; Ig: imunoglobulina.

O agonista WY1463 diminuiu a infiltração de células inflamatórias no epitélio dos animais em todos os estudos que o avaliaram (CHIBA et al., 2012; HATANO et al., 2010, 2011; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008), e foi capaz de reduzir a expressão das citocinas inflamatórias IL-1 α , TNF- α (HATANO et al., 2010), IL-1 β , IL-31, IL-4 e IFN γ (STAUMONT-SALLÉ et al., 2008). WY14643 modificou a composição lipídica da pele em camundongos com DA induzida por ovoalbumina (STAUMONT-SALLÉ et al., 2008), com diminuição dos níveis de AGL e conteúdo das ceramidas 2, 3 e 6,

Hatano e colaboradores (2011) reportaram a diminuição da espessura da epiderme no grupo em que o agonista WY14643 foi utilizado sequencialmente à aplicação do glicocorticoide propionato de clobetasol. Neste tratamento foi reportado que a aplicação sequencial de clobetasol e WY14643 evitou a crise rebote, característica de tratamentos com glicocorticoide, e promoveu o aumento das proteínas estruturais da epiderme, filagrina, involucrina e loricrina.

A aplicação de eupatilina em camundongos BALB/c sensibilizados com oxazolona, promoveu o aumento da expressão gênica de PPAR α , diminuiu a espessura da epiderme e a densidade de mastócitos no tecido. Filagrina e loricrina tiveram seus níveis elevados e houve redução de citocinas pró-inflamatórias em comparação ao grupo não-tratado (JUNG et al., 2018).

A pseudoceramida sintética PC-9S (miristoil/palmitoiloxostearamida/aracamida ácido metileicosanoico) foi analisada incorporada em uma mistura de lipídios fisiológicos, sozinha ou sequencialmente à aplicação de propionato de clobetasol ou butirato de clobetasol. Sozinha, a PC-9S aumentou significativamente a expressão de PPAR α na epiderme de camundongos SKH-1 sensibilizados com oxazolona. Foram observados redução de pH superficial e de TEWL, diminuição da infiltração de mastócitos e prevenção da redução da expressão de peptídeos antimicrobianos na pele dos animais. Na co-aplicação com glicocorticoides superpotentes, PC-9S reverteu os efeitos induzidos pelo tratamento com glicocorticoides, como aumento de TEWL, afinamento da epiderme e diminuição de loricrina. Nestes estudo a aplicação do antagonista GW6471 confirmou os efeitos da pseudoceramida pela ativação de PPAR α (LEE et al., 2015).

O agonista GW7647 mostrou um comportamento semelhante aos efeitos produzidos por WY14643 já descritos aqui, tendo desempenho melhor quanto à

melhora da hidratação do EC (HATANO et al., 2010). No mesmo estudo, clofibrato falhou em melhorar os sintomas clínicos da DA na pele dos camundongos.

4.4.1.2 Agonistas de PPAR γ

Quanto aos agonistas de PPAR γ (Tabela 5), os tratamentos foram administrados por via tópica, intraperitoneal ou oral. A ciglitazona (10 mmol/L) foi investigada de forma tópica em três estudos em que foram administrados 200 μ L/dia por três semanas (CHIBA et al., 2012), 30 μ L duas vezes ao dia por três dias (DEMERJIAN et al., 2006) e 20 μ L duas vezes ao dia por quatro dias (HATANO et al., 2010). Por injeção intraperitoneal, a ciglitazona foi aplicada na dose de 4 mg/kg a cada dois dias por cinco semanas durante a indução da DA, e por mais cinco semanas após o fim da indução (DAHTEN et al., 2008). Hatano e colaboradores (2010) também observaram o comportamento do agonista GW1929 (10 mmol/L) administrando topicamente 20 μ L duas vezes ao dia por quatro dias nos animais. Demerjian e colaboradores (2006), também avaliaram 30 μ L de troglitazona a 1 mmol/L, aplicando-a no flanco dos animais por duas vezes ao dia por três dias. Ainda por via tópica, 30 μ L de uma nanoformulação de pioglitazona foi administrada em um grupo de animais por 9 dias (ESPINOZA et al., 2020).

Foram administrados agonistas de PPAR γ por via oral em camundongos NC/Nga: ácido tânico (80 mg/kg/dia) (KARUPPAGOUNDER et al., 2015), 1,0% de extrato de sericina ou 1,0% de extrato de fibroína inseridos como suplemento na dieta dos animais por 10 semanas, e ácido pseudolárico B (5, 10 e 20 mg/kg) (YANG et al., 2017).

Tabela 5. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de PPAR γ (n=8) (continua)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Chiba et al., 2012, Japão	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos NC/Nga	Fêmea	-	8-9 semanas	Pomada de DfE (100 mg; tópica, 2x/semana por 4 semanas)	Co-tratado: 10 mmol/L Ciglitazona (200 μ L/dia após 1 semana de indução por 3 semanas)	• não foi observada melhora na espessura epidérmica • não houve alteração na infiltração de células inflamatórias • não houveram efeitos significativos nos níveis de TARC e IgE • expressão de PPARγ similar entre camundongos normais e com DA.	O tratamento tópico com ciglitazona, agonista PPAR γ seletivo, não preveniu sintomas clínicos de DA ou amenizou a infiltração de células inflamatórias no modelo animal.
Dahten et al., 2008, Alemanha	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos BALB/c	Fêmea	-	8 semanas	Sensibilização com 10 μ g OVA adsorvida a 10 μ g Al(OH) ₃ (100 μ L, intraperitoneal, nos dias 1, 14, e 21)	Preventivo: Ciglitazona (4 mg/kg, a cada 2 dias, intraperitoneal, 2 dias antes da sensibilização até o dia 35) Terapêutico: Ciglitazona (4 mg/kg, a cada 2 dias intraperitoneal, do dia 35 até 69)	↓ espessura epidérmica ↓ infiltração de células inflamatórias ↓ linfócitos dérmicos ↓ densidade de mastócitos ↓ IgE sérico	Os autores sugerem que a ciglitazona agonista PPAR γ é uma possível aplicação no tratamento de doenças alérgicas, incluindo a DA por seus efeitos anti-inflamatórios no desenvolvimento de inflamação alérgica da pele.

Legenda: ↓: diminuição/regulação negativa; ↑: aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; DfE: extrato de *D. farinae*; OVA: ovoalbumina; TARC: quimiocina do timo regulada por ativação; Ig: imunoglobulina; PPAR γ receptor ativado por proliferador de peroxissomo-gama;

Tabela 5. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de PPAR γ (n=8) (Continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Demerjian et al., 2006, Estados Unidos	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos SKH-1 <i>hairless</i>	Fêmea	-	8-10 semanas	Repetidas aplicações de fita celofane nos flancos até TEWL alcançar 8–10 mg/cm ² /h (2x/dia por 5 dias)	10 mmol/L ciglitazona, ou 1mmol/L troglitazona (30 μ L, tópica, em um flanco, 2x/dia, nos últimos 3 dias)	↓ espessura epidérmica ↑ filagrina ↑ involucrina ↓ células PCNA+	O tratamento com TZDs diminuiu a proliferação de queratinócitos e estimulou a diferenciação de epiderme de camundongo em um modelo hiperproliferativo.
Espinoza et al., 2020, Espanha	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos SKH-1 <i>hairless</i>	Fêmea	-	7-9 semanas	Sensibilização com 2,5% Ox em acetona (aplicação tópica única, 20 μ L). Após 1 semana, 0,1% Ox (tópica, 60 μ L, diária por 16 dias).	30 μ L PGZ-NE (30 μ L, tópica, nos últimos 9 dias)	↓ espessura epidérmica ↓ TEWL ↑ elasticidade da pele ↑ hidratação do EC ↓ TNF- α ↓ IL-6 ↓ IL-17	A formulação PGZ-NE poderia ser usada como uma opção terapêutica promissora para o tratamento de DA via aplicação tópica nas áreas afetadas.

Legenda: ↓: diminuição/regulação negativa; ↑: aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; Ox: oxazolona; PGZ-NE: pioglitazona nanoemulsão; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL: interleucina; PPAR γ : receptor ativado por proliferador de peroxissomo-gama; PCNA+: antígeno nuclear de proliferação celular positivo; TEWL: perda de água transépidermica; TZD: tiazolinedionas

Tabela 5. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de PPAR γ (n=8) (Continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Hatano et al., 2010, Estados Unidos	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos <i>Hairless</i> (hr/hr)	Fêmea	-	6-8 semanas	Sensibilização com 1% Ox (aplicação tópica única, 50 μ L). Após 1 semana, 0.1% Ox (tópica, 60 μ L, 1x/dia a cada 2 dias por 4 semanas)	10 mmol/L GW1929 10 mmol/L Ciglitazona (20 μ L, após 10 exposições, 2x/dia por 4 dias)	• não foi observada melhora na espessura epidérmica • não houve alteração na infiltração de células inflamatórias • TEWL, pH superficial e hidratação do EC não mudaram • eosinofilia (ciglitazona) • densidade de mastócitos não foi alterada • não houveram efeitos significativos nos níveis de TARC e densidade de células CRTH2+ • $\downarrow$ IL-1α (ciglitazona) • $\downarrow$ TNF-α (ciglitazona)	Nenhum dos ativadores de PPAR γ apresentou ampla eficácia por via tópica. Os autores acreditam que pode haver a possibilidade de ação sistêmica com estes agentes.
Karuppagounder et al., 2015, Japão	<i>in vivo</i> controlado randomizado	Camundongos NC/Nga livre de patógenos específicos	Fêmea	-	6 semanas	Creme de DfE (100 mg, tópica, 2x/semana por 2 semanas)	Ácido tânico (80 mg/kg/dia, oral por 2 semanas)	• $\downarrow$ espessura epidérmica • $\downarrow$ densidade de mastócitos • $\downarrow$ acumulação de neutrófilos • $\uparrow$ expressão de PPARγ • $\downarrow$ HMGB1 e RAGE • $\downarrow$ p-ERK e p-NFκB • $\downarrow$ IL-1β, TNF-α, IFNγ e IL-4 • $\downarrow$ TNFR1, COX2 e IgE	O ácido tânico preveniu a resposta inflamatória nos animais em efeito que pode ser mediado por sua capacidade de aumentar a expressão de PPAR γ

Legenda: $\downarrow$: diminuição/regulação negativa; $\uparrow$: aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; Ox: oxazolona; DfE: extrato de *D. farinae*; TARC: quimiocina do timo regulada por ativação; PPAR γ : receptor ativado por proliferador de peroxissomo-gama; IL: interleucina; IL-1 α : interleucina-1 alfa; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; TEWL: perda de água transépidermica; pH: potencial hidrogeniônico; EC: estrato córneo; CRTH2+: molécula homóloga ao receptor quimioatraente expresso em células Th2; IFN γ : Interferon gama; HMGB1: proteína de alta mobilidade do grupo 1; RAGE: receptor para produtos finais de glicação avançada; p-ERK: proteína quinase regulada por estímulos extracelulares fosforiladas; p-NF κ B: fator nuclear kappa B fosforilado; Ig: imunoglobulina; TNFR1: receptor do TNF 1; COX2: ciclo-oxigenase 2.

Tabela 5. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de PPAR γ (n=8) (Continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Kim et al., 2012, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos NC/Nga	Macho	-	5 semanas	Animais de pele seca mantidos em condições laboratoriais convencionais sem filtração de ar (10 semanas)	1% de extrato de sericina (grupo S) ou fibroína (grupo F) como suplemento de dieta (oral, por 10 semanas)	Grupo S: ↑hidratação da epiderme ↑caspase-14 Grupo F: •não promoveu hidratação da epiderme ↓caspase-14 Grupos S e F: ↑filagrina ↑expressão protéica PPAR γ e PAD3	A proteína da seda sericina auxilia no tratamento de condições de pele seca como a DA, como potencial agente terapêutico ou adjunto a terapias convencionais.
Yang et al., 2017, China	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos NC/Nga livre de patógenos específicos	Fêmea	-	6 semanas	Sensibilização com 1,5% DNFB em acetona/azeite de oliva (3:1) (100 μ l, tópica, 1x/dia dias 1, 4 e 7. Dias 10 e 13, 0,2% DNFB (100 μ L)	Ácido pseudolárico B (oral, 5, 10 e 20 mg/kg)	↓espessura epidérmica ↓densidade de mastócitos ↓acumulação de neutrófilos ↓eosinofilia ↓IL-1 β e TNF- α e IgE ↓IL-17 sérica ↓IL-22 sérica ↓expressão de genes relacionados a IL-17/IL-22 ↓células Th17 ↑expressão de PPAR γ	Os resultados sugerem que o ácido pseudolárico tem potencial como candidato terapêutico de origem fitoterápica para DA.

Legenda: ↓ diminuição/regulação negativa; ↑ aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; DNFB: 2,4-dinitrofluorobenzeno; PPAR γ : receptor ativado por proliferador de peroxissomo-gama; IL: interleucina; IL-1 β : interleucina-1 beta TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IFN γ : Interferon gama; Ig: imunoglobulina; PAD3: peptidilarginina deiminase-3.

A ciglitazona, administrada por via tópica em camundongos NC/Nga, não reverteu os efeitos de aumento da espessura dérmica e infiltração de células inflamatórias promovidos por pomada de *D. farinae* (CHIBA et al., 2012). Ciglitazona não apresentou ampla eficácia por via tópica no estudo de Hatano e colaboradores (HATANO et al., 2010), falhando em promover melhora nas lesões de DA, mas causou uma diminuição de níveis de eosinófilos e citocinas IL-1 α e TNF- α , analisados por imuno-histoquímica.

Em estudo em que a ciglitazona foi administrada por via intraperitoneal houve melhores resultados, como a diminuição da espessura epidérmica, efeitos anti-inflamatórios, com a redução da infiltração de células inflamatórias, além de menor nível de IgE sérico (DAHTEN et al., 2008).

Em camundongos SKH-1, em que foi utilizado um método de aplicações repetidas de fita de celofane (*tape stripping*) para promover perda de água transepidérmica, e onde foram analisados os efeitos tópicos de duas TZD, ciglitazona e troglitazona, os investigadores observaram diminuição da espessura da epiderme, em 47% e 63%, respectivamente, em comparação com o grupo não-tratado. Os agonistas também promoveram a redução de células inflamatórias, além do aumento de filagrina e involucrina (DEMERJIAN et al., 2006).

A pioglitazona, outra TZD, incorporada a uma nanoformulação e aplicada topicamente, segundo os autores, levou à melhora geral da pele de camundongos, reverteu os efeitos provocados pela oxazolona, promovendo a diminuição da espessura epidérmica, aumento da hidratação do EC e da elasticidade da pele, e a redução de TEWL e da expressão de citocinas TNF- α , IL-6 e IL-17 (ESPINOZA et al., 2020).

Administrado por via oral, o ativador de PPAR γ ácido tânico, preveniu os sintomas clínicos induzidos por ácaro em camundongos NC/Nga livres de patógenos específicos, causando menor espessura epidérmica, baixa infiltração de mastócitos e neutrófilos e inibição da inflamação pela via de sinalização NF κ B (KARUPPAGOUNDER et al., 2015).

Kim e colaboradores (2012) alimentaram camundongos de pele seca com dietas suplementadas com fibroína e sericina por dez semanas. Em ambos os

grupos, houve aumento da expressão proteica de PPAR γ e filagrina. Sericina apresentou melhor resultado de hidratação do EC (KIM et al., 2012).

Ácido pseudolárico inibiu os efeitos da dermatite crônica em modelos de DNFB, de forma dose dependente. Diminuição da espessura da epiderme, da quantidade de mastócitos, neutrófilos e eosinófilos e redução de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α , IL-17 e IL-22, além de aumento da expressão de PPAR γ , foram os efeitos relatados por Yang e colaboradores (2017).

4.4.1.3 Agonistas de LXR

Os tratamentos com ativadores de LXR foram administrados por via oral em três estudos e aplicados topicamente em outros dois estudos (Tabela 6). Um extrato de *Coptidis rhizoma* e *Glycyrrhiza uralensis* (20 mg/kg) foi oferecido em uma dieta rica em gordura, por 3 dias antes da indução da DA (CHA et al., 2016; KIM et al., 2018). Óleo de linhaça fermentado (0,2 g/kg/dia) foi dado a camundongos por três semanas (YANG; MIN; HONG, 2017). Extrato de *Coptis japonica* Makino e *Glycyrrhiza uralensis* Fischer foi aplicado por via tópica para avaliar o efeito preventivo em um estudo (CHA et al., 2017). T0901317, 22(R)-hidroxicolesterol e GW3965 foram aplicados na pele de camundongos (20 μ L, 10 mmol/L) duas vezes ao dia por quatro dias (HATANO et al., 2010).

Um extrato de plantas de *Coptidis rhizoma* e *Glycyrrhiza uralensis* foi ofertado junto a uma dieta rica em gordura a camundongos Nc/Nga em dois estudos, a fim de investigar o efeito da preparação na manutenção da barreira lipídica da pele. Administrado 25 dias antes da indução da DA com DNFB (CHA et al., 2016), foram observados aumento de reações positivas de ativação de LXR e diminuição em 54% de reações positivas de PKC. Além disso, foi relatado que houve prevenção da diminuição da lamela lipídica intercelular. Kim e colaboradores (2018) administraram o extrato 18 dias antes da indução da DA com pomada de *D. farinae* e observaram aumento de reação positiva de Lass2, enzima relacionada à síntese de ceramidas, na epiderme que também apresentou espessura reduzida. Os autores ainda relataram o aumento das proteínas filagrina, involucrina e loricrina e menor reação positiva de PKC na epiderme.

Tabela 6. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de LXR (n=5) (continua)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Cha et al., 2016, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos NC/Nga	Macho	13-15 g	3 semanas	Sensibilização com 1% DNFB in acetona/azeite de oliva (4:1) (aplicação tópica única, 100 µL). Após 1 semana 2% DNFB (tópica, 1x/semana por 2 semanas, 100 µL)	Dieta rica em gordura + extrato de <i>Coptidis Rhizoma</i> e <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (oral, 20mg/kg, por 3 dias, 25 dias antes da indução da DA)	↓ espessura epidérmica ↓ infiltração de células inflamatórias ↓ IL-4 ↑ LXR ↓ PKC ↓ Substância P ↓ MMP-9 ↓ mastócitos degranulados ↓ TNF-α, p-IkB ↓ iNOS e COX-2 ↓ Bcl-2 ↑ caspase-3 clivada	O tratamento com o extrato de <i>C. Rhizoma</i> e <i>G. uralensis</i> pode ser uma abordagem terapêutica preventiva no manejo da DA.
Cha et al. 2017, Coreia do Sul	<i>in vivo</i>	Camundongos NC/Nga	Macho	13-15 g	4 semanas	Pomada de DfE (100 mg; tópica, 2x/semana por 6 semanas com 1 semana de intervalo após 3 semanas)	Extrato de <i>Coptis japonica</i> Makino e <i>G. uralensis</i> Fischer (tópica, por 3 dias antes da indução da DA)	↓ espessura epidérmica ↑ LXR ↓ PKC ↑ filagrina ↓ IL-4 e IL-13 ↓ STAT-6, CD40 ↓ FcεRI e Substância P ↓ MMP-9 e 5-HT ↑ mastócitos granulados ↓ p-IkB e iNOS ↓ NFκB p65 ↑ células apoptóticas	O extrato de ervas suprimiu o desenvolvimento de sintomas de DA e tem potencial uso como tratamento preventivo.

Legenda: ↓ diminuição/regulação negativa; ↑ aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; DfE: extrato de *D. farinae*; DNFB: 2,4-dinitrofluorobenzeno; LXR: receptor X do fígado; IL: interleucina; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; PKC: proteína quinase C; MMP-9: metaloproteinase de matriz-9; p-IkB i kappa B quinase fosforilado; iNOS: óxido nítrico sintase induzida; COX2: ciclo-oxigenase 2; STAT-6: transdutor de sinal e ativador de transcrição-6; FcεRI: Receptor de IgE de alta afinidade; p-NFκB: fator nuclear kappa B fosforilado; Bcl-2: proteína intra-citoplasmática que inibe a apoptose; 5-HT: serotonina.

Tabela 6. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de LXR (n=5) (Continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Hatano et al., 2010, Estados Unidos	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos Hairless (hr/hr)	Fêmea	-	6-8 semanas	Sensibilização com 1% Ox (aplicação tópica única, 50 µL). Após 1 semana, 0.1% Ox (tópica, 60 µL, 1x/dia a cada 2 dias por 4 semanas)	10 mmol/L T0901317, 10 mmol/L 22(R)-hidroxicoesterol, 10 mmol/L GW3965 (20 µL 2x/dia por 4 dias)	T0901317: ↑ secreção de corpos lamelares ↓ atividade de serina protease ↓ eosinofilia ↓ densidade de mastócitos ↓ TARC sérico ↓ células CRTH2+ ↓ IL-1α e TNF-α T0901317 e GW3965: ↓ espessura epidérmica ↓ células PCNA+ ↓ TEWL e pH superficial T0901317, GW3965 e 22(R)-hidroxicoesterol: ↑ hidratação do EC	Ativadores LXR mostraram efeitos benéficos em modelos animais e podem ser úteis para o tratamento da DA em humanos.
Kim et al., 2018, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos NC/Nga	Macho	14,3± 0,3 g	3 semanas	Pomada de DfE (100 mg; tópica, 2x/semana por 6 semanas com 1 semana de intervalo após 3 semanas)	Dieta rica em gordura + extrato de <i>C. rhizoma</i> e <i>G. uralensis</i> (oral, 20 mg/kg, por 3 dias, 18 dias antes da indução da DA)	↓ espessura epidérmica • manutenção da densidade de fibras de colágeno ↑ Lass2 ↑ filagrina ↑ involucrina ↑ loricrina ↑ ASM ↑ LXR ↓ PKC ↓ IL-4 ↓ STAT6	O tratamento do extrato de ervas foi capaz de manter a barreira lipídica e reduzir a inflamação em camundongos obesos com DA.

Legenda: ↓ diminuição/regulação negativa; ↑ aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; Ox: oxazolona; DfE: extrato de *D. farinae*; TARC: quimiocina do timo regulada por ativação; LXR: receptor X do fígado; IL-1α: interleucina-1 alfa; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; PCNA+: antígeno nuclear de proliferação celular positivo; TEWL: perda de água transepidermica; STAT-6: transdutor de sinal e ativador de transcrição-6; CRTH2+: molécula homóloga ao receptor quimioatraente expresso em células Th2; ASM: esfingomielinase ácida; PKC: proteína quinase C; Lass2: ceramida sintase 2.

Tabela 6. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de LXR (n=5) (Continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Yang, Min, and Hong, 2017, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado randomizado	Camundongos NC/Nga	Macho	18-20 g	6 semanas	DfE bruto (100 mg, tópica, 6x/semana por 3 semanas)	Óleo de linhaça fermentado (0,2 g/kg/dia, oral, por 3 semanas)	↓ espessura epidérmica ↓ p-ERK 1/2 ↓ infiltração de linfócitos ↑ densidade de fibras de colágeno ↓ mastócitos degranulados ↓ FcεRI ↓ Substância P ↓ MMP-9 ↓ 5-HT ↓ TNF-α ↓ iNOS ↓ NFκB p65 ↓ COX-2 ↓ IL-4 ↓ IL-6 ↑ LXR ↓ PKC	O tratamento com o óleo foi capaz de aliviar os sintomas da DA em camundongos, recuperando a função de barreira cutânea.

Legenda: ↓ : diminuição/regulação negativa; ↑ : aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; DfE: extrato de *D. farinae*; IL: interleucina; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; iNOS: óxido nítrico sintase induzida; COX2: ciclo-oxigenase-2; NFκB: fator nuclear kappa B; LXR: receptor X do fígado; PKC: proteína quinase C; 5-HT: serotonina; FcεRI: Receptor de IgE de alta afinidade; MMP-9: metaloproteinase de matriz-9; p-ERK: proteína quinase regulada por estímulos extracelulares fosforilada.

Em outro tratamento preventivo utilizando extrato de *Coptis japonica* Makino e *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, por via tópica, os níveis de LXR foram aumentados em 36% na epiderme, bem como a quantidade de filagrina (264%), e os níveis de PKC foram reduzidos em 81% no grupo dos camundongos tratados em comparação ao que não recebeu tratamento. Os autores afirmam que o extrato preveniu o desenvolvimento da inflamação pela regulação negativa da ativação de mastócitos e de citocinas pró-inflamatórias (CHA et al., 2017).

Os agonistas sintéticos de LXR, T0901317 e GW3965, e o agonista endógeno 22(R)-hidroxicolesterol foram avaliados por Hatano e colaboradores (2010). Ambos agonistas sintéticos foram relacionados à menor espessura da epiderme, diminuição de TEWL, pH superficial e menor número de células PCNA+. Mais resultados positivos foram relatados para a administração de T0901317, com aumento da secreção de corpos lamelares, e a diminuição/regulação negativa da atividade de serina protease, infiltração de mastócitos e eosinófilos, células CRTH2+ e citocinas pró-inflamatórias IL-1 α e TNF- α . O agonista endógeno não foi relacionado a nenhum dos efeitos acima, nos experimentos realizados no estudo citado, apenas promoveu a hidratação do EC.

Os investigadores de outro estudo incluído nesta revisão (YANG; MIN; HONG, 2017) administraram óleo de linhaça fermentado a camundongos, para observar seus efeitos na função de barreira da pele de camundongos com sintomas de DA. Os autores relataram a recuperação da função de barreira através da redução da espessura epidérmica, diminuição da infiltração de células inflamatórias e regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias. A diminuição dos danos no espaço intercelular do estrato córneo também foi reportada.

4.4.1.4 Agonistas de CBR

Os camundongos receberam agonistas de CBR por via tópica em dois estudos (KIM et al., 2015; NAM et al., 2016) e por via oral em um outro (KIM et al., 2020) (Tabela 7). 1% de α -oleoil oleilamina serinol (α -OOS) tópico foi administrado durante a indução de DA com oxazolona duas vezes ao dia por nove dias (KIM et al., 2015). Em outro estudo (NAM et al., 2016), 1% de α -OOS também foi aplicado na pele de camundongos, e foi testado também 1% α -oleoil-oleoilamina-etanolamina (α -OOE), seguindo o mesmo regime do estudo anterior. No único estudo incluído

nesta revisão onde foram realizados estudos *in vivo* e *in vitro* (KIM et al., 2020), os camundongos receberam extrato de Douchi (20 mg/kg) por via oral, por três dias, três semanas antes da indução da DA.

Duas cetoaminas à base de ácido oleico, agonistas seletivos de CB1R, foram analisadas como tratamento em modelos animais de DA. Os resultados de um estudo (NAM et al., 2016) envolvendo α -OOE e α -OOS reportam a diminuição da espessura epidérmica, a inibição da infiltração de mastócitos e a redução dos níveis plasmáticos de histamina induzidos pela oxazolona, por ambos os agonistas de maneira semelhante. Os efeitos de α -OOS sobre CB1R foram relatados em outro estudo (KIM et al., 2015), onde houve redução da TEWL e do pH superficial, diminuição da espessura da epiderme e da expressão de IL-4.

O extrato de Douchi (*Glycine max* Merr fermentada) foi administrado em camundongos NC/Nga para investigar seus efeitos no sistema endocanabinoide, por conter genisteína, agonista não seletivo de CBR (KIM et al., 2020). Os investigadores sugerem que o uso do extrato promove a manutenção da homeostase da pele, ao prevenir o aumento da espessura da epiderme, aumentar os níveis de filagrina, involucrina e loricrina e reduzir os níveis de IL-4 e de proteínas quinases ativadas por mitógenos. A infiltração de células inflamatórias também foi sinalizada.

Tabela 7. Resumo das características descritivas dos estudos *in vivo* relacionados aos agonistas de CBR (n= 3)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Modelo animal	Sexo	Peso	Idade dos animais	Método de indução da DA	Intervenção	Resumo dos resultados	Principais conclusões
Kim et al., 2015, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado	Camundongos Balb/c e <i>hairless</i> (SKH-1)	-	-	-	Sensibilização com 1% Ox (aplicação tópica única, 50 µl). Após 1 semana 0,1% Ox (60 µl, tópica, 1x/dia a cada 2 dias por 10x)	1% α-OOS (tópica, início após 6ª aplicação de Ox, 2x/dia por 9 dias)	↓TEWL ↓pH superficial ↓espessura epidérmica ↓expressão de CB1R ↓IL-4	Os resultados do estudo sugerem que o tratamento tópico com agonistas CB1R pode ser uma opção terapêutica potencial para doenças inflamatórias da pele, incluindo DA.
Nam et al., 2016, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado	Camundongo <i>hairless</i> (SKH-1)	-	-	-	Sensibilização com 1% Ox em acetona (aplicação tópica única, 50 µl). Após 1 semana, 0,1% Ox (60 µl, tópica, 1x/dia a cada 2 dias por 10x)	1% α-OOE ou 1% α-OOS (tópica, início após 6ª aplicação de Ox, 2x/dia por 9 dias)	↓espessura epidérmica ↓infiltração de mastócitos ↓histamina sérica	CB1R pode ser útil como uma nova estratégia terapêutica para o tratamento de doenças alérgicas, como a DA.
Kim et al., 2020, Coreia do Sul	<i>in vivo</i> controlado randomizado e <i>in vitro</i>	Camundongo NC/Nga	Macho	14,3 ± 0,3 g cada	3 semanas	Extrato de DfE (100 mg; tópica, por 6 semanas com 1 semana de intervalo após 3 semanas)	Extrato de Douchi (20 mg/kg, oral, por 3 dias, 3 semanas antes da indução da DA)	↓angiogênese ↑filagrina ↑involucrina e loricrina ↑Lass2 ↓PKC e IL-4 ↓espessura epidérmica ↓migração de linfócitos ↓infiltração de células inflamatórias ↓p-ERK, p-JNK e p-mTOR	Os resultados sugerem que o extrato Douchi age no ECS para manter a homeostase da pele, pela manutenção da estrutura epidérmica e regulação negativa da inflamação.

Legenda: ↓ : diminuição/regulação negativa; ↑ : aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; Ox: oxazolona; DfE: extrato de *D. farinae*; CBR: receptor de canabinoide; CB1R: receptor de canabinoide-1; α-OOS: α-oleoil oleilamina serinol α-OOE: α-oleoil-oleoilamina-etanolamina IL: interleucina-; TEWL: perda de água transépidermica; PKC: proteína quinase C; p-JNK: quinases amino-terminais c-Jun fosforiladas; p-ERK: proteína quinase regulada por estímulos extracelulares fosforilada; p-mTOR: alvo mamífero da rapamicina fosforilado; ; Lass2: ceramida sintase 2; ECS:sistema endocanabinoide.

4.4.2 Estudos *in vitro*

Nos estudos com apenas ensaios *in vitro* incluídos nesta revisão, os experimentos foram realizados em modelos equivalentes de pele (KATSUYAMA et al., 2017; KIM, 2019; RIVIER et al., 2000; WALLMEYER et al., 2015), queratinócitos humanos normais (KATSUYAMA et al., 2017; KIM; KIM; KIM, 2013; SHIN et al., 2021; VENKATRAMAN et al., 2004) e em queratinócitos humanos imortalizados (células HaCaT) (OLÁH et al., 2017; SHIN et al., 2021). No único estudo que realizou ensaios *in vivo* e *in vitro*, foi utilizada uma cultura 3D de queratinócitos humanos em seus ensaios (KIM et al., 2020). Os dados extraídos dos artigos com ensaios *in vitro* estão resumidos na Tabela 8, Tabela 9 e Tabela 10. Foram usados os modelos de pele humana: equivalentes de epiderme humana reconstruída (KATSUYAMA et al., 2017), modelo equivalente de pele 3D, EpiDerm™ (KIM, 2019), epiderme reconstruída de células epidérmicas interfoliculares (RIVIER et al., 2000) e equivalentes de pele normal e *FLG siRNA* (WALLMEYER et al., 2015). Em dois estudos a cultura foi tratada previamente com 1,3 mmol/L (WALLMEYER et al., 2015), e 1,2 mmol/L de CaCl_2 (KIM; KIM; KIM, 2013). Células HaCaT foram pré-tratadas com o agente pró-inflamatório poly-(I:C) (20 µg/mL), para simular a inflamação que ocorre na pele humana (OLÁH et al., 2017), ou com IL-4 (50 ng/mL) (SHIN et al., 2021), para avaliar os níveis de ceramidas celulares.

Os estudos *in vitro* selecionados para serem incluídos nessa revisão investigaram efeitos dos agonistas PPAR α , PPAR γ e CBR. Não foram encontrados estudos *in vitro* tendo como alvo o LXR que se encaixassem nos critérios de elegibilidade desta revisão.

No que diz respeito aos tratamentos realizados nos estudos *in vitro*, as células foram incubadas com os seguintes tratamentos e concentrações dos agonistas de PPAR α : ascorbato de 3-O-laurilgliceril (VC-3LG) em queratinócitos humanos normais (10 µmol/L) e em equivalentes de epiderme reconstruída (10, 30 e 100 µg/mL) (KATSUYAMA et al., 2017); extrato de *Luffa cylindrica* (10, 50, 100 e 500 µg/mL) (KIM, 2019); ácido cafeico (100 e 200 µmol/L) (KIM; KIM; KIM, 2013); WY14643, usado em concentrações entre 25-75 µmol/L (RIVIER et al., 2000) ou 50 µmol/L (WALLMEYER et al., 2015).

Os estudos com agonistas de PPAR γ trataram as células com derivados tiazolidínicos do ácido α -lipoico: o protótipo hidrofóbico ditiolano, BP-1003 ou com seu derivado solúvel em água, BP-1017 (0,01, 0,1, 1, 10 e 20 $\mu\text{mol/L}$) (VENKATRAMAN et al., 2004), e ciglitazona (5 $\mu\text{mol/L}$) (WALLMEYER et al., 2015).

Células incubadas com agonistas de CBR receberam genisteína (1, 5, 10 $\mu\text{mol/L}$) (KIM et al., 2020); extrato de *Equinacea purpurea* em emulsão A/O (20 $\mu\text{g/mL}$) (OLÁH et al., 2017); e N-palmitoil serinol (10, 25, 50, 100, e 200 $\mu\text{mol/L}$) (SHIN et al., 2021).

4.4.2.1 Agonistas de PPAR α

As características dos estudos com agonistas de PPAR α são apresentadas na Tabela 8. O tratamento com VC-3LG em queratinócitos humanos normais estimulou a expressão de mRNA de PPAR α nas células incubadas com o composto por 24 h. Em equivalentes de epiderme reconstruída, VC-3LG foi aplicado topicamente a cada dois dias por 10 dias e a função de barreira da pele foi avaliada com medição de TEWL, que se mostrou reduzida de forma dose dependente, e com a medição dos níveis de ceramidas por HPTLC, que mostraram quantidades elevadas em comparação à cultura não-tratada (KATSUYAMA et al., 2017).

Extrato de *L. cylindrica*, proveniente de extração com dióxido de carbono modificado com co-solvente supercrítico, promoveu significativamente o aumento da síntese de involucrina em modelo de pele EpiDermTM, observado por análise imuno-histoquímica (KIM, 2019).

Queratinócitos humanos normais cultivados em meio contendo ácido cafeico em um estudo (KIM; KIM; KIM, 2013) mostraram resultados de baixa citotoxicidade nas concentrações utilizadas. O agonista de PPAR α mostrou efeitos substanciais na diferenciação da epiderme ao aumentar a formação do envelope cornificado de queratinócitos e elevar os níveis de expressão proteica de involucrina e TGase-1. Todos esses parâmetros mostraram níveis mais baixos quando comparados ao grupo de células pré-tratado com CaCl_2 .

Tabela 8. Resumo das características descritivas dos estudos *in vitro* com agonistas de PPAR α (n= 5)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Células	Pré-tratamento	Ensaio	Intervenção	Controle positivo/ Antagonista	Resumo dos resultados	Resumo dos resultados
Katsuyama et al., 2017, Japão	<i>in vitro</i>	Queratinócitos epidérmicos humanos normais Equivalentes de epiderme humana reconstruída	-	NHEKs: qPCR RHEEs: TEWL; extração de ceramidas	VC-3LG NHEKs: 10 μ mol/L (24 h). RHEEs: 10, 30 e 100 μ g/mL (tópica, a cada 48 h por 10 dias)	-	NHEKs: $\uparrow$ expressão de PPAR α mRNA RHEEs: $\downarrow$ TEWL $\uparrow$ espécies de ceramidas	VC-3LG pode reforçar a função da barreira através do aumento da síntese de ceramidas.
Kim, 2019, Coreia do Sul	<i>in vitro</i>	Modelo equivalente de pele 3D (EpiDermTM)	-	Análise imuno-histoquímica	Extrato de <i>L. cylindrica</i> , 10, 50, 100 e 500 μ g/mL	-	$\uparrow$ involucrina	O autor sugere que a LC tem agentes potenciais para melhorar as funções de barreira cutânea na DA.
Kim, Kim, and Kim, 2013, Coreia do Sul	<i>in vitro</i>	Queratinócitos humanos normais	1,2 mmol/L CaCl ₂	RT-PCR; Análise imuno-histoquímica	Ácido cafeico, 100 e 200 μ mol/L (48 h)	2% Triton X-100	$\uparrow$ formação de envelope cornificado $\uparrow$ involucrina $\uparrow$ TGase-1	O ácido cafeico pode melhorar a permeabilidade da função de barreira epidérmica para tratar xerose na pele com DA.

Legenda: $\downarrow$:diminuição/regulação negativa; $\uparrow$:aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; NHEKs; queratinócitos epidérmicos humanos normais RHEEs: equivalentes de epiderme humana reconstruída; qPCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real; 3D: tridimensional; CaCl₂: cloreto de cálcio; RT-PCR: transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase; PPAR α : Receptor ativado por proliferadores de peroxissomo alfa ;TEWL: perda de água transepidérmica ;VC-3LG: ascorbato de 3-O-laurilgliceril

Tabela 8. Resumo das características descritivas dos estudos *in vitro* com agonistas de PPAR α (n= 5) (Continuação)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Células	Pré-tratamento	Ensaio	Intervenção	Controle positivo/ Antagonista	Resumo dos resultados	Resumo dos resultados
Rivier et al., 2000, França	<i>in vitro</i>	Epiderme reconstruída de células epidérmicas interfoliculares de adultos	-	RT-PCR; Coloração por imunofluorescência; Densitometria de varredura; Determinação de atividade enzimática	WY14643, 25-75 μ mol/L (por 7 dias)	-	↑corpos lamelares ↑conteúdo lipídico neutro ↑sulfato de colesterol ↑éster de colesterol ↑ceramidas totais •aumento de triglicerídeos não foi estatisticamente significativo •a quantidade de glucosilceramidas, ácidos graxos livres, colesterol e lanosterol não foi alterada ↑ β -glucocerebrosidase ↑glicosilceramida sintase ↑SPT2 ↑HMG-CoA sintase ↑HMG-CoA redutase •nível de mRNA esteroide sulfatase não foi alterado ↑atividade de β -glucocerebrosidase e SPT	PPAR α está envolvido no controle da barreira lipídica epidérmica e seus agonistas seletivos podem ser benéficos no tratamento da DA.

Legenda: ↓ :diminuição/regulação negativa; ↑ :aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; RT-PCR: Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase; SPT: serina palmitoiltransferase; HMG-CoA: Hidroximetilglutaril coenzima a ; PPAR α receptor ativado por proliferadores de peroxissomo alfa.

Tabela 8. Resumo das características descritivas dos estudos *in vitro* com agonistas de PPAR α (n= 5) (Continuação)

Autores, ano	Desenho do estudo	Células	Pré-tratamento	Ensaio	Intervenção	Controle positivo /Antagonista	Resumo dos resultados	Resumo dos resultados
Wallmeyer et al., 2015, Alemanha	<i>in vitro</i>	Equivalentes de pele normal e FLG siRNA	1,3 μ mol/L CaCl ₂	Coloração com hematoxilina-eosina; imunofluorescência; qPCR; <i>Western blot</i> ; Análise de lipídios por HPTLC; Análise de AGL por HPLC; Teste de permeação cutânea	WY14643, 50 μ mol/L (a cada 48 h por 12 dias)	GW6471, 5mmol/L (1 h antes do tratamento)	↑filagrina ↑espessura do EC ↑espessura epidérmica ↑loricrina ↑involucrina ↑ordem da cadeia lipídica ↓níveis de AGL •colesterol, ceramidas e sulfato de colesterol não foram alterados •não foram observadas mudanças significativas em esfingomielina, glucosilceramidas e fosfolípidos ↓valores do coeficiente de permeabilidade aparente	O agonista de PPAR α WY14643 apresentou resultados de melhora da função da barreira cutânea.

Legenda: ↓ :diminuição/regulação negativa; ↑ :aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; CaCl₂: cloreto de cálcio; q-PCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real; HPTLC: Cromatografia em camada delgada de alta eficiência; HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência; AGL: ácidos graxos livres; EC: estrato córneo; PPAR α receptor ativado por proliferadores de peroxissomo alfa.

Na avaliação do ligante seletivo WY14643, na síntese de lipídios em modelo equivalente de pele cultivado em sete dias, no estudo mais antigo incluído nesta revisão (RIVIER et al., 2000), foram descritos o aumento de corpos lamelares e do conteúdo lipídico neutro de forma dose-dependente. O conteúdo de diferentes espécies lipídicas separadas por HPTLC foi quantificado por densitometria de varredura e mostrou quantidades significativamente elevadas de sulfato de colesterol (4,9 vezes), éster de colesteril (3,7 vezes) e ceramidas totais (3,1 vezes) com o tratamento. Aumento de triglicerídeos também foi notado, mas não foi considerado estatisticamente significativo. A quantidade de glucosilceramidas, ácidos graxos livres, colesterol e lanosterol não foi alterada. O ligante foi capaz de aumentar frações de ceramidas na pele reconstruída sem afetar o perfil geral de ceramidas. No quarto dia de incubação, a expressão das enzimas β -glucocerebrosidase, glicosilceramida sintetase e SPT2 estava elevada 2,5 vezes, 2,3 vezes e 2,1 vezes, respectivamente na epiderme em reconstrução. Na epiderme reconstruída, a expressão de esfingomielinase permaneceu inalterada, enquanto foram observados aumento da expressão de mRNA de HMG-CoA sintetase e de HMG-CoA redutase. O nível de mRNA de esteroide sulfatase não foi alterado. Por fim, Rivier e colaboradores (2000) observaram que a ativação de PPAR α levou ao aumento da síntese de ceramidas por aumentar a atividade de β -glucocerebrosidase e SPT.

Em outro estudo (WALLMEYER et al., 2015), WY14643 foi investigado em equivalentes de pele normal e deficiente de filagrina, com o objetivo de observar seus impactos na função de barreira cutânea, e seus efeitos em proteínas estruturais e na composição lipídica da pele. Após o tratamento, a quantidade de filagrina aumentou 2,3 vezes na pele normal e 3,5 vezes no modelo deficiente. A espessura epidérmica foi significativamente aumentada no modelo *FLG siRNA* após a suplementação. A expressão de loricrina (~2,4 vezes) e involucrina (2,9 vezes) também se elevaram neste modelo. Foi observada a normalização da organização da cadeia lipídica no modelo *FLG siRNA* tratado quando comparado ao modelo de pele normal. Os níveis de AGL, inicialmente elevados no modelo deficiente em filagrina comparados à pele normal ($21,5 \pm 2,4 \mu\text{g/mg}$ e $13,4 \pm 1,3 \mu\text{g/mg}$), foram reduzidos a $15,3 \pm 1,0 \mu\text{g/mg}$ e $9,7 \pm 1,2 \mu\text{g/mg}$ após o tratamento com WY14643. Outros lipídios, como colesterol, ceramidas e sulfato de colesterol, não foram

afetados pelo tratamento. Não foram observadas mudanças significativas em esfingomielina, glucosilceramidas e fosfolípidos. Em ensaio de permeação promovido por Wallmeyer e colaboradores (2015), valores do coeficiente de permeabilidade aparente reduzidos mostraram a melhora significativa da função de barreira cutânea em ambos modelos de pele estudados.

4.4.2.2 Agonistas de PPAR γ

Os mesmos experimentos realizados em modelos de pele normal e deficiente de filagrina descritos no tópico anterior (WALLMEYER et al., 2015), foram realizados com suplementação do agonista de PPAR γ , ciglitazona. Com este tratamento não houve alteração de filagrina (normal) ou viu-se a sua diminuição (*FLG siRNA*). A ciglitazona não alterou a espessura do EC ou a espessura epidérmica. Os níveis de involucrina e loricrina aumentaram, mas sem significância estatística para a última. Neste estudo não foram observadas mudanças na organização da cadeia lipídica ou redução significativa dos níveis de AGL. Não houveram alterações nos outros lipídios e não foram observadas mudanças significativas na atividade de enzimas do metabolismo lipídico. Por fim, os autores afirmam não ter havido alteração na permeabilidade da função de barreira.

Potentes agonistas de PPAR γ , BP-1003 e BP-1017, derivados do ácido α -lipico, inibiram a proliferação de queratinócitos em todas as concentrações testadas em um estudo (VENKATRAMAN et al., 2004), mostrando-se inclusive mais eficazes que a rosiglitazona neste teste. A remoção do meio contendo os agonistas resultou na retomada da proliferação, confirmando a baixa citotoxicidade desses compostos nas concentrações usadas. Em experimentos com outras células, efeitos dos agonistas foram observados na diferenciação celular de pré-adipócitos murino 3T3 e na inibição da produção de IL-2 em linfócitos. As características dos estudos com agonistas de PPAR γ são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo das características descritivas dos estudos *in vitro* com agonistas de PPAR γ (n=2)

Autores, ano, país	Desenho do estudo	Células	Pré-tratamento	Ensaio	Intervenção	Controle positivo/ Antagonista	Resumo dos resultados	Resumo dos resultados
Venkatraman et al., 2003, Estados Unidos	<i>in vitro</i>	Queratinócitos humanos normais	-	MTS	BP-1003 ou BP-1017 (0,01, 0,1, 1, 10 e 20 $\mu\text{mol/L}$, 6 dias de incubação)	Rosiglitazona	↓proliferação de queratinócitos	Resultado sugere potencial de derivados TZD à base de ácido lipóico para o tratamento de doenças inflamatórias e proliferativas da pele, como a DA.
Wallmeyer et al., 2015, Alemanha	<i>in vitro</i>	Equivalentes de pele normal e <i>FLG siRNA</i>	1,3 $\mu\text{mol/L}$ CaCl_2	Coloração com hematoxilina-eosina; imunofluorescência; qPCR; <i>Western blot</i> ; Análise de lipídios por HPTLC; Análise de AGL por HPLC; Teste de permeação cutânea	Ciglitazona, 5 $\mu\text{mol/L}$ (a cada 48 h por 12 dias)	GW9662, 1 $\mu\text{mol/L}$ (1 h antes do tratamento)	• não alterou (normal) ou ↓filagrina (<i>FLG siRNA</i>) • não alterou espessura epidérmica ↑loricrina (não estatística) ↑involucrina • não ordenou a cadeia lipídica • redução insignificante de AGL • não alterou lipídios • mudanças não significativas na atividade de enzimas • não houve alteração na função de barreira de permeabilidade	O agonista de PPAR γ ciglitazona falhou em termos de melhora da função da barreira cutânea.

Legenda: ↓:diminuição/regulação negativa; ↑:aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; CaCl_2 : cloreto de cálcio; q-PCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real; HPTLC: Cromatografia em camada delgada de alta eficiência; HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência; AGL: ácidos graxos livres; EC: estrato córneo; PPAR γ : receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama; TZD: tiazolinediona; *FLG siRNA*: gene da filagrina silenciado; MTS: 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio.

4.4.2.3 Agonistas de CBR

Os dados extraídos de estudos que trataram culturas celulares com agonistas CBR estão expostos na Tabela 10. Cultura de queratinócitos 3D foi tratada por 24 h com genisteína, um composto ativo isolado do extrato de Douchi, testado também *in vivo*, em estudo incluído nesta revisão (KIM et al., 2020), para avaliar o efeito do composto na formação da barreira lipídica. As avaliações de involucrina, feitas por *Western Blot*, mostraram o aumento de seus níveis de expressão de forma dose dependente através da ativação do sistema endocanabinoide.

Células HaCaT cultivadas em meio com poly-(I:C) foram tratadas com extrato de *Equinacea purpurea* em emulsão A/O por 3 h (OLÁH et al., 2017). Análise por qPCR mostrou a redução da expressão de IL-6 e IL-8 promovida pelo agente pró-inflamatório, e a diminuição da liberação biológica dessas citocinas foi observada por ELISA.

Em um modelo *in vitro* de inflamação com queratinócitos pré-tratados com IL-4 (SHIN et al., 2021), um análogo do endocanabinoide N-palmitoil etanolamina, N-palmitoil serinol, foi investigado na síntese de ceramidas epidérmicas. Houve diminuição significativa na viabilidade celular pelo tratamento com N-palmitoil serinol nas concentrações acima de 50 $\mu\text{mol/L}$, portanto foram aplicadas concentrações abaixo de 25 $\mu\text{mol/L}$ nos ensaios reportados. Análise LC-MS/MS revelou aumento significativo no teor de ceramidas totais em células normais após 4 h de exposição. No modelo de IL-4, o tratamento com o agonista aumentou o conteúdo de ceramidas diminuído pela citocina. N-palmitoil serinol aumentou significativamente a atividade das enzimas SPT, CerS2/3 e SMase, no modelo IL-4, enquanto que, em células normais, apenas a atividade de SPT foi modulada pelo agonista. O ligante particularmente aumentou o conteúdo de ceramidas contendo ácidos graxos de cadeia longa. Shin e colaboradores (2021) também observaram que a inibição de CB1R por AM-251 reduziu a estimulação de ceramidas totais induzidas por N-palmitoil serinol.

Tabela 10. Resumo das características descritivas dos estudos *in vitro* ou ensaios *in vitro* com agonistas de CBR (n= 3).

Autores, ano	Desenho do estudo	Células	Pré-tratamento	Ensaio	Intervenção	Controle positivo/Antagonista	Resumo dos resultados	Resumo dos resultados
Kim et al., 2020, Coreia do Sul	<i>in vivo e in vitro</i>	Queratinócitos humanos 3D	-	Western blot	Genisteína (1, 5, 10 µmol/L) por 24 h	-	↑involucrina	Genisteína, um dos ingredientes ativos do extrato de Douchi, atuou como um modulador ECS, podendo contribuir na formação da barreira lipídica da pele.
Oláh et al., 2017, Hungria	<i>in vitro</i>	HaCaT	poly-(I:C) (20 µg/mL)	qPCR; ELISA	Extrato de <i>Equinacea purpurea</i> em emulsão A/O (20 µg/mL, por 3 h ou 24 h)	-	↓IL-6 ↓IL-8	O extrato pode apresentar atividade anti-inflamatória substancial também <i>in vivo</i> . Modulação farmacológica do CB1R por endocanabinoide, ou seus análogos, pode ser estratégia terapêutica e/ou preventiva para condições de pele com diminuição de ceramidas, como a DA.
Shin et al., 2021, Coreia do Sul	<i>in vitro</i>	HaCaT; Queratinócitos humanos epidérmicos	IL-4 (50 ng/mL)	Análises por LC-ESI-MS/MS: Quantificação de lipídios; Atividade enzimática	N-palmitoil serinol (10, 25, 50, 100, and 200 µmol/L) por 24 h	inibidor AM-251	↑ceramidas totais ↑atividade de SPT ↑atividade de CerSs ↑Smases ↑ceramidas contendo ácidos graxos de cadeia longa ↓ceramidas totais por AM-251	

Legenda: ↓:diminuição/regulação negativa; ↑:aumento/regulação positiva; DA: dermatite atópica; #D: tridimensional; HaCaT: queratinócitos humanos imortalizados; q-PCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real ; ELISA: Ensaio de imunoabsorção enzimática; LC-ESI-MS/MS: Espectrometria de massa em tandem por ionização electrospray acoplada à cromatografia líquida A/O: água em óleo; SPT: Serina palmitoiltransferase CerSs; ceramida sintases SMases; Esfingomielina fosfodiesterases ECS; sistema endocanabinoide; CB1R: receptor de canabinoide 1.

4.5 Síntese dos resultados e discussão.

Os artigos *in vivo* incluídos nesta revisão sistemática exibiram uma média de qualidade da publicação de 4,2 pontos de um total de 10 pontos e a maioria dos critérios analisados para risco de viés classificados como incertos, apontando para baixa qualidade das publicações e tornando questionável a ausência de risco de viés, por não estarem bem descritas as informações que tornariam confiáveis os desfechos analisados. Revisões sistemáticas de estudos pré-clínicos têm sido cada vez mais estimuladas e apresentam papel importante na identificação e relevância de uma variedade de vieses, e lançam luz para a necessidade de eliminá-los por melhores condutas e relatórios experimentais, que podem ser obtidos pelo pré-registro dos estudos pré-clínicos (RUSSELL et al., 2022). A adoção e implementação de ferramentas como o SYRCLE (HOOIJMANS et al., 2014) e a lista de verificação do CAMARADES (MACLEOD et al., 2005) por pesquisadores e revisores, pode facilitar e melhorar a avaliação das evidências, levando à maior eficiência da utilização dos resultados de pesquisas em animais na prática clínica (HOOIJMANS et al., 2014).

Expostas estas considerações, todos os vinte e sete artigos incluídos nesta RS (CHA et al., 2016, 2017; CHIBA et al., 2012; DAHTEN et al., 2008; DEMERJIAN et al., 2006; ESPINOZA et al., 2020; HATANO et al., 2010, 2011; JUNG et al., 2018; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KATSUYAMA et al., 2017; KIM, 2019; KIM; KIM; KIM, 2013; KIM et al., 2018, 2020, 2012, 2015; LEE et al., 2015; NAM et al., 2016; OLÁH et al., 2017; RIVIER et al., 2000; SHIN et al., 2021; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008; VENKATRAMAN et al., 2004; WALLMEYER et al., 2015; YANG; MIN; HONG, 2017; YANG et al., 2017) reportaram que os tratamentos com agonistas de PPAR α , PPAR γ , LXR ou CBR testados preservaram características da homeostase da permeabilidade da barreira cutânea ou reduziram manifestações características de dermatite crônica nos modelos experimentais de DA. Dois estudos (CHIBA et al., 2012; HATANO et al., 2010), que avaliaram agonistas de mais de um receptor, não demonstraram efeitos de melhora na homeostase da permeabilidade da barreira cutânea com agonistas de PPAR γ por via tópica em modelos animais de DA. Em dois estudos *in vivo* (KIM et al., 2018, 2020) foram avaliados todos os desfechos primário e secundários definidos no PICOS dessa RS. Resumos dos estudos em

que foram observados os desfechos secundários *in vivo* e *in vitro* são apresentados nas Figura 5 e Figura 6, respectivamente.

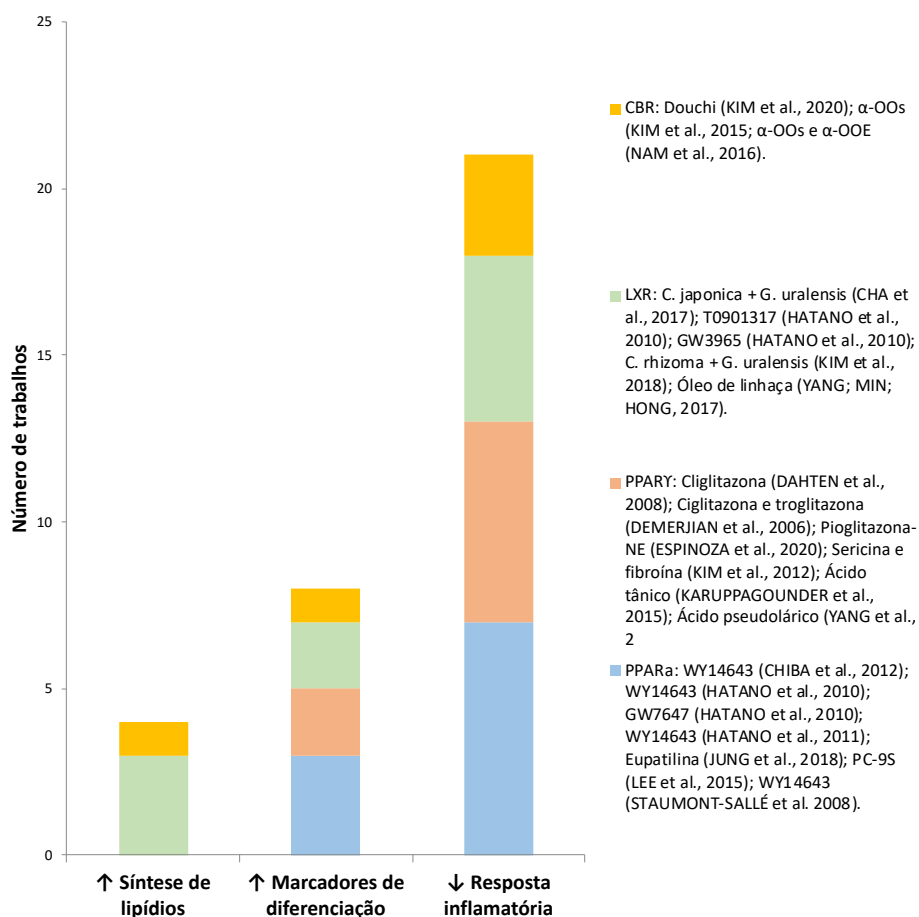


Figura 5. Resumo dos desfechos secundários com agonistas de PPARα, PPARγ, LXR e CBR *in vivo*.

Desordem e redução nos lipídios da epiderme são características da DA e contribuem para o comprometimento da permeabilidade da função de barreira da pele (AFGHANI et al., 2022; BHATTACHARYA et al., 2019; JANSSENS et al., 2012; LEUNG, 2016; LI et al., 2020), tornando a modulação positiva do metabolismo de lipídios um importante parâmetro a ser analisado na busca de novos agentes terapêuticos para o tratamento da enfermidade. Em cinco artigos que relataram ensaios *in vivo* (HATANO et al., 2010; KIM et al., 2018, 2020; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008; YANG; MIN; HONG, 2017), e em quatro estudos *in vitro* (KATSUYAMA et al., 2017; RIVIER et al., 2000; SHIN et al., 2021; WALLMEYER et al., 2015), foi avaliada a síntese de lipídios e em sete deles foi observado o aumento do conteúdo

lipídico na pele de camundongos (HATANO et al., 2010; KIM et al., 2018, 2020; YANG; MIN; HONG, 2017) e nas células cultivadas (KATSUYAMA et al., 2017; RIVIER et al., 2000; SHIN et al., 2021) após ativação de LXR (HATANO et al., 2010; KIM et al., 2018; YANG; MIN; HONG, 2017), PPAR α (KATSUYAMA et al., 2017; RIVIER et al., 2000) e CBR (KIM et al., 2020; SHIN et al., 2021). O aumento da síntese de lipídios na pele ou em cultura de células de pele não foi observado como resultado do tratamento com nenhum agonista de PPAR γ .

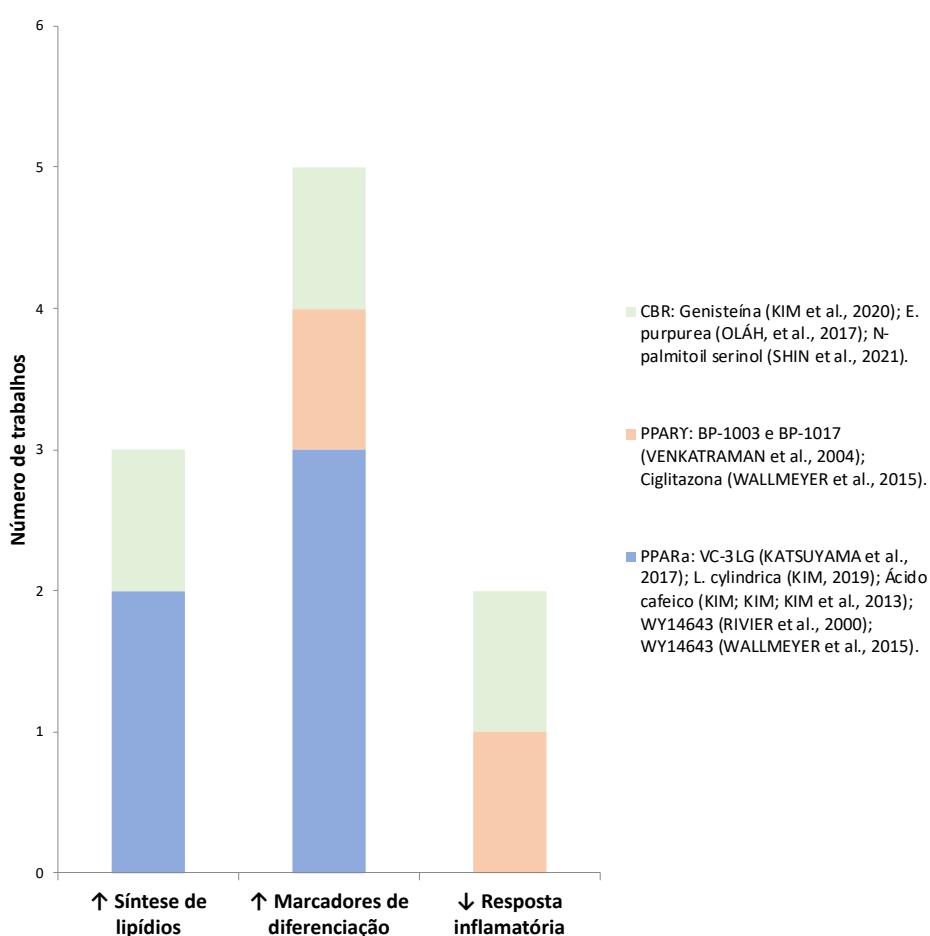


Figura 6. Resumo dos desfechos secundários com agonistas de PPAR α , PPAR γ e CBR *in vitro*.

A integridade da barreira epidérmica é dependente, em grande parte, das proteínas estruturais que mantêm a homeostase do estrato córneo. Na epiderme acometida por DA, há redução de loricrina, involucrina e, principalmente, de filagrina, devido a mutações em *FLG* (AFGHANI et al., 2022; LEUNG, 2016; LI et al., 2021; PENG; NOVAK, 2015; RERKNIMITR et al., 2017), o que torna a estimulação da

produção dessas proteínas e outros marcadores de diferenciação da epiderme um importante indicador a ser analisado na investigação de estratégias terapêuticas para DA. Em oito estudos *in vivo* (CHA et al., 2017; DEMERJIAN et al., 2006; HATANO et al., 2011; JUNG et al., 2018; KIM et al., 2018, 2020, 2012; LEE et al., 2015) e em quatro estudos *in vitro* (KIM, 2019; KIM; KIM; KIM, 2013; KIM et al., 2020; WALLMEYER et al., 2015) houve regulação positiva de pelo menos um dos marcadores de diferenciação da epiderme com o tratamento de agonistas LXR (CHA et al., 2017; KIM et al., 2018), PPAR α (HATANO et al., 2011; KIM, 2019; KIM; KIM; KIM, 2013; LEE et al., 2015; WALLMEYER et al., 2015), PPAR γ (DEMERJIAN et al., 2006; KIM et al., 2012; WALLMEYER et al., 2015) e CBR (KIM et al., 2020).

A DA é considerada uma doença de pele inflamatória associada à ativação do sistema imunológico, com a produção e liberação de interleucinas e infiltração de células inflamatórias (BIEBER, 2008; LEUNG, 2016; LI et al., 2021; PENG; NOVAK, 2015; RERKNIMITR et al., 2017; WEIDINGER et al., 2018). Portanto, a avaliação de efeitos anti-inflamatórios é importante na busca de novos agentes terapêuticos. Efeitos anti-inflamatórios, como a diminuição da infiltração de células inflamatórias na epiderme e a regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias, foram relatados em dezoito estudos *in vivo* (CHA et al., 2016, 2017; CHIBA et al., 2012; DAHTEN et al., 2008; DEMERJIAN et al., 2006; ESPINOZA et al., 2020; HATANO et al., 2010, 2011; JUNG et al., 2018; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; KIM et al., 2018, 2020, 2015; LEE et al., 2015; NAM et al., 2016; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008; YANG; MIN; HONG, 2017; YANG et al., 2017) e dois estudos *in vitro* (OLÁH et al., 2017; VENKATRAMAN et al., 2004) ao realizar tratamentos com ativadores de LXR (CHA et al., 2016, 2017; HATANO et al., 2010; KIM et al., 2018; LEE et al., 2015; YANG; MIN; HONG, 2017), PPAR α (CHIBA et al., 2012; HATANO et al., 2010, 2011; JUNG et al., 2018; STAUMONT-SALLÉ et al., 2008), PPAR γ (DAHTEN et al., 2008; DEMERJIAN et al., 2006; ESPINOZA et al., 2020; HATANO et al., 2010; KARUPPAGOUNDER et al., 2015; VENKATRAMAN et al., 2004; YANG et al., 2017) e CBR (KIM et al., 2020, 2015; NAM et al., 2016; OLÁH et al., 2017).

Nenhum dos estudos em modelo animal incluídos nesta RS descreveu efeitos adversos com a administração dos agonistas de PPAR α , PPAR γ , LXR e CBR em camundongos. Na maioria dos estudos, a intervenção foi realizada por via tópica, e a administração local minimiza o surgimento de efeitos sistêmicos. Os resultados

observados sugerem que a incorporação de ativadores de PPAR α , LXR e CBR, os quais demonstraram efeitos positivos por esta via, a formulações tópicas é uma possibilidade para o tratamento da DA. No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia e segurança dos tratamentos com agonistas de PPAR α , LXR e CBR por via tópica na DA.

5. CONCLUSÃO

Os achados descritos nesta revisão sistemática mostram que a ativação de receptores PPAR α , PPAR γ , LXR e CBR são importantes mecanismos de proteção e recuperação da homeostase da barreira epidérmica, através da estimulação da síntese de lipídios epidérmicos, da regulação positiva de marcadores de diferenciação da epiderme e diminuição da resposta inflamatória. Agonistas de todos os receptores analisados podem ser candidatos em potencial para o tratamento das manifestações clínicas da dermatite atópica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUABARA, K. et al. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 3, p. 696–704, 2018.

AFGHANI, J. et al. An Overview of the Latest Metabolomics Studies on Atopic Eczema with New Directions for Study. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 15, 2022.

ALI, F.; VYAS, J.; FINLAY, A. Y. Counting the burden: Atopic dermatitis and health-related quality of life. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 100, n. 100- year theme Atopic dermatitis, p. 330–340, 2020.

ANTUNES, A. 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.

ARMENGOT-CARBO, M.; HERNÁNDEZ-MARTÍN; TORRELO, A. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 106, n. 2, p. 86–95, 2015.

BARBAROT, S. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 6, p. 1284–1293, 2018.

BHATTACHARYA, N. et al. Epidermal lipids: key mediators of atopic dermatitis pathogenesis. **Trends in molecular medicine**, v. 25, n. 6, p. 551–562, 2019.

BIEBER, T. Atopic dermatitis. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 14, p. 1483–94, 3 abr. 2008.

BRASIL. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT. Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt#d>>. Acesso em: 19/09/2022.

CARVALHO, V. O. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. 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. 152–165, 2017.

CHA, H.-Y. et al. Hataedock Treatment Has Preventive Therapeutic Effects in Atopic Dermatitis-Induced NC/Nga Mice under High-Fat Diet Conditions. **Evid.-Based Complement. Altern. Med.**, v. 2016, 2016.

CHA, H. et al. Hataedock treatment has preventive therapeutic effects for atopic dermatitis through skin barrier protection in Dermatophagoides farinae-induced NC/Nga mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 206, p. 327–336, 2017.

CHIBA, T. et al. Topical application of PPAR α (but not β/δ or γ) suppresses atopic dermatitis in NC/Nga mice. **Allergy**, v. 67, n. 7, p. 936–942, 2012.

CZARNOWICKI, T. et al. Effect of short-term liver X receptor activation on epidermal barrier features in mild to moderate atopic dermatitis: A randomized controlled trial. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 120, n. 6, p. 631- 640.e11, 2018.

DAHTEN, A. et al. Systemic PPARgamma ligation inhibits allergic immune response in the skin. **The Journal of investigative dermatology**, v. 128, n. 9, p. 2211–2218, 2008.

DE BELILOVSKY, C. et al. Natural peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist cream demonstrates similar therapeutic response to topical steroids in atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 22, n. 6, p. 359–365, 2011.

DECKERS, I. A. G. et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: A systematic review of epidemiological studies. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, 2012.

DEMERJIAN, M. et al. Topical treatment with thiazolidinediones, activators of peroxisome proliferator-activated receptor- γ , normalizes epidermal homeostasis in a murine hyperproliferative disease model. **Experimental Dermatology**, v. 15, n. 3, p. 154–160, 2006.

DHARMAGE, S. C. et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 69, n. 1, p. 17–27, 2014.

ESPINOZA, L. C. et al. Topical pioglitazone nanoformulation for the treatment of atopic dermatitis: Design, characterization and efficacy in hairless mouse model. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, 2020.

FERREIRA, M. A. et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. **Nature Genetics**, v. 49, n. 12, p. 1752–1757, 30 dez. 2017.

FISHBEIN, A. B. et al. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. **J Allergy Clin Immunol Pract.**, v. 8, n. 1, p. 91–101, 2020.

FLOHR, C.; MANN, J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 69, n. 1, p. 3–16, 2014.

HATANO, Y. et al. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 125, n. 1, p. 160–165, 2010.

HATANO, Y. et al. Efficacy of combined peroxisome proliferator-activated receptor- α ligand and glucocorticoid therapy in a murine model of atopic dermatitis. **The Journal of investigative dermatology**, v. 131, n. 9, p. 1845–1852, 2011.

HOOIJMANS, C. R. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

HUET, F. et al. Reconstructed human epidermis for in vitro studies on atopic dermatitis: A review. **Journal of Dermatological Science**, v. 89, n. 3, p. 213–218, mar. 2018.

JANSSENS, M. et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. **Journal of Lipid Research**, v. 53, n. 12, p. 2755–2766, 2012.

JOHNSON, B. B. et al. Treatment-resistant atopic dermatitis: Challenges and solutions. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 12, p. 181–192, 2019.

JUNG, Y. et al. Eupatilin, an activator of PPAR α , inhibits the development of oxazolone-induced atopic dermatitis symptoms in Balb/c mice. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 496, n. 2, p. 508–514, 2018.

KARUPPAGOUNDER, V. et al. Tannic acid modulates NF κ B signaling pathway and skin inflammation in NC/Nga mice through PPAR γ expression. **Cytokine**, v. 76, n. 2, p. 206–213, 2015.

KATSUYAMA, Y. et al. 3-O-Laurylglycerol ascorbate reinforces skin barrier function through not only the reduction of oxidative stress but also the activation of ceramide synthesis. **International journal of cosmetic science**, v. 39, n. 1, p. 49–55, 2017.

KIM, B. The activation of PPAR- α and Wnt/ β -catenin by Luffa cylindrica supercritical carbon dioxide extract. **Nat. Prod. Sci.**, v. 25, n. 4, p. 341–347, 2019.

KIM, B.; KIM, J. E.; KIM, H. S. Caffeic acid induces keratinocyte differentiation by activation of PPAR- α . **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 1, p. 84–92, 2013.

KIM, H.-Y. et al. Efficacy of Hataedock Treatments for Maintenance and Formation of Lipid Barrier in Obese NC/Nga Mice with Dermatophagoides Farinae-Induced Atopic Dermatitis. **The Journal of Korean Medicine**, v. 39, n. 4, p. 74–85, 2018.

KIM, H.-Y. et al. Effect of Hataedock Treatment on Epidermal Structure Maintenance through Intervention in the Endocannabinoid System. **Evid.-Based Complement. Altern. Med.**, v. 2020, 2020.

KIM, H. et al. Dietary silk protein, sericin, improves epidermal hydration with increased levels of filaggrins and free amino acids in NC/Nga mice. **The British journal of nutrition**, v. 108, n. 10, p. 1726–1735, 2012.

KIM, H. et al. Topical cannabinoid receptor 1 agonist attenuates the cutaneous inflammatory responses in oxazolone-induced atopic dermatitis model. **International journal of dermatology**. England: [s.n.]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095080/>>.

LEE, D. E. et al. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 29, n. 4, p. 364–374, 2018.

LEE, S. et al. Pseudoceramide stimulates peroxisome proliferator-activated receptor-

α expression in a murine model of atopic dermatitis: molecular basis underlying the anti-inflammatory effect and the preventive effect against steroid-induced barrier impairment. **Archives of dermatological research**, v. 307, n. 9, p. 781–792, 2015.

LEUNG, D. Y. M. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 28, n. 4, p. 456–462, 2016.

LI, H. et al. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 61, n. 3, p. 324–338, 2021.

LI, Q. et al. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. **Journal of Dermatological Science**, v. 97, n. 1, p. 2–8, 2020.

LIM, H. W. et al. A risk adjustment approach to estimating the burden of skin disease in the United States. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 1, p. 129–140, 2018.

MACLEOD, M. R. et al. Systematic review and metaanalysis of the efficacy of FK506 in experimental stroke. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 25, n. 6, p. 713–721, 2005.

MARTINS, A. M. et al. Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: A Timely Review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 2, 2022.

MINZAGHI, D.; PAVEL, P.; DUBRAC, S. Xenobiotic receptors and their mates in atopic dermatitis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 17, p. 4234, 2019.

NAM, G. et al. Selective Cannabinoid Receptor-1 Agonists Regulate Mast Cell Activation in an Oxazolone-Induced Atopic Dermatitis Model. **Annals of dermatology**, v. 28, n. 1, p. 22–29, 2016.

OLÁH, A. et al. Echinacea purpurea-derived alkylamides exhibit potent anti-inflammatory effects and alleviate clinical symptoms of atopic eczema. **Journal of Dermatological Science**, v. 88, n. 1, p. 67–77, 2017.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PENG, W.; NOVAK, N. Pathogenesis of atopic dermatitis. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 45, n. 3, p. 566–574, 2015.

PERKIN, M. R. et al. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 15, n. 3, p. 221–229, 2004.

PONTES, L. M. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de dermatite atópica atendidos no serviço de dermatologia BWS, São Paulo – SP Epidemiological profile of patients with atopic dermatitis assisted in the dermatology service of BWS, São. **BWS Journal**, v. 3, p. 1–6, 2020.

RAIMONDO, A.; LEMBO, S. Atopic dermatitis: Epidemiology and clinical phenotypes.

Dermatology Practical and Conceptual, v. 11, n. 4, p. 1–6, 2021.

REIS, A. P. DOS; AARESTRUP, F. M. Imunoterapia e imunobiológicos na dermatite atópica. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 2, p. 123–132, 2019.

RERKNIMITR, P. et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: Barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. **Inflammation and Regeneration**, v. 37, n. 1, p. 1–15, 2017.

RIVIER, M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α enhances lipid metabolism in a skin equivalent model. **J. Invest. Dermatol.**, v. 114, n. 4, p. 681–687, 2000.

RUSSELL, A. A. M. et al. What has preclinical systematic review ever done for us? **BMJ Open Science**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 2022.

SACOTTE, R.; SILVERBERG, J. I. Epidemiology of adult atopic dermatitis. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 5, p. 595–605, 2018.

SCHMUTH, M. et al. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1841, n. 3, p. 463–473, 2014.

SETH, D. et al. Global Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations. **Current Dermatology Reports**, v. 6, n. 3, p. 204–210, 2017.

SHIN, K.-O. et al. N-Palmitoyl Serinol Stimulates Ceramide Production through a CB1-Dependent Mechanism in In Vitro Model of Skin Inflammation. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 15, ago. 2021.

SILVERBERG, J. I. et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 121, n. 3, p. 340–347, 2018.

SILVERBERG, J. I. et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 126, n. 4, p. 417–428.e2, 2021.

SON, J. H. et al. Clinical features of atopic dermatitis in adults are different according to onset. **Journal of Korean Medical Science**, v. 32, n. 8, p. 1360–1366, 2017.

STAUMONT-SALLÉ, D. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates skin inflammation and humoral response in atopic dermatitis. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 121, n. 4, p. 962–8.e6, 2008.

THYSSEN, J. P. et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 1, p. 214–220, 2018.

TORRES, T. et al. Update on atopic dermatitis. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 9, p. 606–613, 2019.

VAN SMEDEN, J.; BOUWSTRA, J. A. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. **Current Problems in Dermatology (Switzerland)**, v. 49, p. 8–26, 2016.

VENKATRAMAN, M. et al. Alpha-Lipoic acid-based PPARgamma agonists for treating inflammatory skin diseases. **Archives of dermatological research**, v. 296, n. 3, p. 97–104, 2004.

WALLMEYER, L. et al. Stimulation of PPAR α normalizes the skin lipid ratio and improves the skin barrier of normal and filaggrin deficient reconstructed skin. **Journal of dermatological science**, v. 80, n. 2, p. 102–110, 2015.

WEIDINGER, S. et al. Atopic dermatitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, 2018.

XIAO, Z. et al. Interventions to improve chronic cyclosporine A nephrotoxicity through inhibiting renal cell apoptosis: A systematic review. **Chinese Medical Journal**, v. 126, n. 19, p. 3767–3774, 2013.

YAGHMAIE, P.; KOUDELKA, C. W.; SIMPSON, E. L. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 2, p. 428–433, 2013.

YANG, J.; MIN, S.; HONG, S. Therapeutic effects of fermented flax seed oil on NC/Nga mice with atopic dermatitis-like skin lesions. **Evid.-Based Complement. Altern. Med.**, v. 2017, 2017.

YANG, Z. et al. Pseudolaric acid B attenuates atopic dermatitis-like skin lesions by inhibiting interleukin-17-induced inflammation. **SCIENTIFIC REPORTS**, v. 7, 2017.

YOUSAF, M. et al. Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis*. **British Journal of Dermatology**, v. 186, n. 2, p. 227–235, 2022.

APÊNDICE

Tabela 11. Artigos excluídos e razões de exclusão (n=30).

Número de referência	Autores/Ano	Critério de exclusão	Razão para exclusão
1	ADACHI et al., 2013	(2)	Carta
2	BREDIF et al., 2010	(2)	Resumo de conferência
3	BREDIF et al., 2011	(2)	Resumo de conferência
4	BRÉDIF et al., 2012	(2)	Resumo de conferência
5	BRÉDIF et al., 2013	(2)	Resumo de conferência
6	BREDIT et al., 2011	(2)	Resumo de conferência
7	HELDER et al., 2020	(1)	Não possui população e desfechos do PICOS
8	HONG et al., 2017	(2)	Resumo de conferência
9	JUNG et al., 2011	(1)	Não apresenta população
10	KIM; CHOI; KIM, 2014	(1)	Não apresenta desfechos do PICOS
11	KIPPENBERGER et al., 2001	(1)	Não apresenta população
12	LEE et al., 2014a	(2)	Resumo de conferência
13	LEE et al., 2014b	(2)	Resumo de conferência
14	LEE et al., 2014c	(2)	Resumo de conferência
15	LÓPEZ et al., 2017	(2)	Resumo de conferência
16	LOTTS et al., 2012	(2)	Resumo de conferência
17	MARSHALL et al., 2013	(2)	Resumo de conferência
18	MILTNER et al., 2018	(2)	Resumo de conferência
19	NA et al., 2017	(1)	Não apresenta população
20	NEUMANN et al., 2014	(2)	Resumo de conferência
21	OH et al., 2012	(2)	Resumo de conferência
22	SIERRA et al., 2006	(1)	Não possui população
23	SOEBERDT et al., 2014a	(2)	Resumo de conferência
24	SOEBERDT et al., 2014b	(2)	Resumo de conferência
25	TAKEDA et al., 2018	(1)	Não apresenta intervenção
26	UMEDA-SAWADA et al., 2006	(1)	Não apresenta população
27	WÖLFLE; HAARHAUS; SCHEMP, 2018	(2)	Resumo de conferência
28	ZÁKÁNY et al., 2012	(2)	Resumo de conferência
29	ZHANG et al., 2016	(2)	Resumo de conferência
30	ZHAO et al., 2015	(2)	Resumo de conferência

Critérios de exclusão aplicados: (1) Estudos que não se encaixam na estratégia PICOS; (2) Revisões, cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros e resumos de conferências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADACHI, Y. et al. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PPAR α modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecule. **Experimental dermatology**. Denmark, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947677/>
2. BREDIF, S. et al. Natural PPAR alpha agonist evaluation on in vitro and ex vivo models of Atopic Dermatitis **Journal of Investigative Dermatology. Anais...** USA, 2010
3. BREDIF, S. et al. Natural PPAR alfa agonist evaluation on in vitro and ex vivo models of atopic dermatitis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 64, n. 2, p. AB56, 2011.
4. BRÉDIF, S. et al. Nat ural ppar alpha agonist evaluation on in vitro and ex vivo models of atopic dermatitis. **Eur. J. Pediatr. Dermatol. Anais...**S. Brédif, Laboratoires Expanscience, Epernon, France: 2012. Disponível em: <[https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70795497](https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70795497&from=export) &from=export U2 - L70795497>
5. BRÉDIF, S. et al. Anti-itching and barrier restoring effects of a lipid-replenishing balm on atopic dermatitis models. **J. Invest. Dermatol.**, v. 133, p. S106, 2013.
6. BREDIT, S. et al. Natural PPAR a agonist evaluation on in vitro and ex vivo models of atopic dermatitis. **Pediatrriya**, v. 51, n. 1, p. 63–64, 2011.
7. HELDER, R. W. J. et al. The effects of LXR agonist T0901317 and LXR antagonist GSK2033 on morphogenesis and lipid properties in full thickness skin models. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1865, n. 2, p. 158546, fev. 2020.
8. HONG, S. et al. Adiponectin potentiates keratinocyte lipid synthesis via the activation of nuclear hormone receptor pathways. **J. Invest. Dermatol. Anais...**S. Hong, Dankook University, College of Medicine, Cheonan-si, South Korea: 2017.
9. JUNG, K. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated suppression of dendritic cell function prevents the onset of atopic dermatitis in NC/Tnd mice. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 127, n. 2, p. 420–426, 2011.
10. KIM, B.; CHOI, Y.-E.; KIM, H.-S. Eruca sativa and its Flavonoid Components, Quercetin and Isorhamnetin, Improve Skin Barrier Function by Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)- α and Suppression of Inflammatory Cytokines. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 9, p. 1359–1366, set. 2014.

11. KIPPENBERGER, S. et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptors protect human skin from ultraviolet-B-light-induced inflammation. **The Journal of investigative dermatology**, v. 117, n. 6, p. 1430–1436, 2001.
12. LEE, S. et al. Pseudoceramide stimulates PPAR α expression and inhibits glucocorticoid-induced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in a murine model of atopic dermatitis. **J. Invest. Dermatol.**, v. 134, p. S50, 2014a.
13. LEE, S. et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of N-Oleoyl ethanolamine (NOE) as a topical agent. **J. Invest. Dermatol.**, v. 134, p. S73, 2014b.
14. LEE, S. E. et al. Pseudoceramide stimulates peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression and inhibits glucocorticoid-induced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in a murine model of atopic dermatitis. **J. Dermatol. Anais...** S.E. Lee, Department of Dermatology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, South Korea: 2014c. Disponível em: <[https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71668811](https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71668811&from=export) &from=export U2 - L71668811>
15. LÓPEZ, R. et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of LXR agonists in IN vitro and in vivo models. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.**, v. 121, p. 75, 2017.
16. LOTT, T. et al. FAAH- and AMT- Inhibitors exhibit anti-inflammatory and antipruritic effects: A role of the endocannabinoid system in atopic dermatitis. **Exp. Dermatol. Anais...** T. Lotts, Department of Dermatology and Competence Center Chronic Pruritus, University of Münster, Münster, Germany: 2012.
17. MARSHALL, C. et al. MALDI-MSI-IMS examination of emollient treated living skin equivalent for lipidomic and small molecule analysis. **J. Invest. Dermatol.**, v. 133, p. S111, 2013.
18. MILTNER, N. et al. Assessment of the anti-inflammatory effects of cannabidiol and its fluorinated derivative in in vitro and in vivo models of atopic dermatitis. **J. Invest. Dermatol. Anais...** N. Miltner, University of Debrecen, Debrecen, Hungary: 2018.
19. NA, T.-Y. et al. The trisaccharide raffinose modulates epidermal differentiation through activation of liver X receptor. **Scientific Reports**, v. 7, 2017.
20. NEUMANN, C. et al. Topical application of endocannabinoid modulators leads to reduction of epidermal proliferation and induction of differentiation in mouse skin. **Exp. Dermatol. Anais...** C. Neumann, Dermatology, University of Kiel, Kiel, Germany: 2014.
21. OH, M. et al. Caffeic acid improves skin barrier function as Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α agonist. **J. Invest. Dermatol. Anais...** M. Oh, R and D Center of Skin Science and Cosmetics, Enprani. Co. Ltd., Incheon, South Korea: 2012.

22. SIERRA, S. et al. Dietary fish oil n-3 fatty acids increase regulatory cytokine production and exert anti-inflammatory effects in two murine models of inflammation. **Lipids**, v. 41, n. 12, p. 1115–1125, 2006.
23. SOEBERDT, M. et al. Anti-inflammatory activity of alkylamides from *Echinacea purpurea* in keratinocytes in vitro and in mouse models of inflammatory skin diseases. **J. Invest. Dermatol. Anais...**M. Soeberdt, Dr. August Wolff GmbH and Co. KG Arzneimittel, Bielefeld, Germany: 2014a.
24. SOEBERDT, M. et al. Anti-inflammatory and anti-pruritic activity of an alkylamide from *Echinacea purpurea* in murine models of delayed-type hypersensitivity and atopic dermatitis. **Exp. Dermatol. Anais...**M. Soeberdt, Dr. August Wolff GmbH and Co. KG Arzneimittel, Bielefeld, Germany: 2014b. Disponível em: <[https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71686198](https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71686198&from=export) &from=export U2 - L71686198>
25. TAKEDA, S. et al. Strawberry seed extract and its major component, tiliroside, promote ceramide synthesis in the stratum corneum of human epidermal equivalents. **PloS one**, v. 13, n. 10, p. e0205061, 2018.
26. UMEDA-SAWADA, R. et al. Distribution and metabolism of dihomogamma-linolenic acid (DGLA, 20:3n-6) by oral supplementation in rats. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**. England, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960355/>>
27. WÖLFLE, U.; HAARHAUS, B.; SCHEMPP, C. M. Herbal bitter drug *Gentiana lutea* improves the human skin barrier. **Exp. Dermatol.**, v. 27, n. 3, p. e6–e7, 2018.
28. ZÁKÁNY, N. et al. Towards dissecting the in situ-effects of endocannabinoids in human skin: Palmitoylethanolamide inhibits hair growth, keratinocyte proliferation, and mast cell activation. **J. Invest. Dermatol. Anais...**N. Zákány, Institute of Dermatology, University of Lübeck, Lübeck, Germany: 2012.
29. ZHANG, W. et al. Wy14643, a PPAR α agonist, down-regulates expressions of TARC and RANTES and up-regulates those of filaggrin in cultured human keratinocytes. **Journal of Dermatological Science**, v. 84, n. 1, p. e131, 2016.
30. ZHAO, Y. et al. The LXR ligand VTP-38543 represents a new class of therapeutic agents for the treatment of atopic dermatitis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 135, p. S63, 2015.