

A RELAÇÃO DO NEUROTROPISMO DE PACIENTES PORTADORES DE ALZHEIMER COM A DERMATITE SEBORREICA¹

GISLAYNE CARVALHO BILIO DE SOUSA²

SABRINA CARVALHO GONÇALVES³

MATHEUS MENDONÇA ARAÚJO⁴

ANNA IZABEL ALVES DA SILVA SANTOS⁵

ANA CRISTINA DORIA DOS SANTOS⁶

RESUMO: Introdução: A dermatite seborreica (DS), caracterizada pela presença do fungo *Malassezia spp*, se configura como uma dermatite crônica na qual a gênese da patologia está relacionada à hiperproliferação epidérmica, predisposição genética e fatores ambientais. Ademais, a Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa multicausal, caracterizada por alterações cognitivas, comportamentais e funcionais. **Objetivo:** O presente estudo visa abordar a associação entre a presença de DS em pacientes portadores de Alzheimer. **Metodologia:** Este trabalho faz uma revisão bibliográfica do tipo integrativa sobre a relação do neurotropismo de pacientes portadores de Alzheimer com a DS utilizando como pesquisa os bancos de dados NCBI (PUBMED), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciElo (Scientific Electronic Library Online) e Biblioteca Virtual em saúde (BVS). Foram utilizadas como palavras chaves na busca os termos “neurotropismo”, “dermatite seborreica”, “neurotropism”, “seborrheic dermatitis” e “alzheimer”. **Resultados e discussão:** As leveduras do *Malassezia* foram historicamente consideradas comensais confinados à pele, no entanto, estudos recentes relatam encontrá-la em órgãos internos, incluindo o SNC. Por isso, Wikramanayake (2019) chegou à conclusão que a manifestação da DS é multifatorial, pois é evidente que fatores intrínsecos do hospedeiro podem formar a base patobiológica da DS. **Conclusão:** Esta RI evidenciou a relação existente entre a DS e a DA, evidencia-se que a DS é uma doença multifatorial que possui fatores neurogênicos associados. Destaca-se a necessidade de aprofundamento sobre as evidências científicas que correlacionam às duas patologias, tendo em vista que se observou a ausência de estudos nacionais sobre a temática nessa RI.

Palavras-chave: Neurotropismo; Dermatite seborreica e Alzheimer.

Data de Aprovação: 30/11/22

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2022.

² Graduanda em Medicina, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, gislayne-bilio@hotmail.com

³ Graduanda em Medicina, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, sabriicarvalho741@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, mendoncaaraujo@hotmail.com

⁵ Fisioterapeuta Neurofuncional adulto e infantil e Mestranda em Medicina Molecular UFMG. Belo Horizonte, Minas Gerais. Anna.izabel@fesar.edu.br

⁶ Doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal do Pará, ana.santos@fesar.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Dermatite seborreica (DS) é uma dermatite crônica de caráter constitucional, associando elementos fisiopatológicos de hiperproliferação epidérmica a eventual participação do *Malassezia* spp (AZULAY, 2017) que são fungos dependentes de lipídios que consomem lipídios do hospedeiro pela secreção de lipases extracelulares (LAURENCE, 2019).

A DS é muito comum na prática clínica, tendo uma prevalência estimada de 3 a 5% na população adulta a nível mundial (MOKOS *et al.*, 2012), com índices modificáveis em relação a população imunocompetente (CASAGRANDE & BRANDÃO).

Em vista disso, a *Malassezia* por si só é insuficiente para causar DS, mas a predisposição genética e as interações do hospedeiro com fatores ambientais - incluindo, mas não se restringindo a atividade da glândula sebácea, função de barreira epidérmica, função imunológica do hospedeiro e nutrição - são extremamente necessários para desenvolver a sintomatologia da DS (WIKRAMANAYAKE, 2019).

Outrossim, a Doença de Alzheimer (DA) pode ser abordada como uma síndrome, isto é, um conjunto de alterações cognitivas, comportamentais e funcionais, ou como uma doença, com um padrão de alterações de marcadores biológicos que indicam a fisiopatologia subjacente (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

A doença de Alzheimer possui prevalência na população idosa, afeta aproximadamente 10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos e 40% acima de 80 anos. Calcula-se que, em 2050, mais de 25% da população mundial será idosa, aumentando, assim, a prevalência da doença (NICOLETTI & SOUZA, 2021).

Portadores da doença de Alzheimer podem apresentar sinais sugestivos de demência como repetição de informações não percebidas pelo paciente, dificuldade em lembrar eventos sobre a própria saúde e recorrer repetidamente ao acompanhante para confirmar ou fornecer informações (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

Tendo em vista a análise dessas doenças, nota-se que há uma correlação entre as mesmas, pois existe um papel dos fatores neurogênicos em relação à DS, uma vez que pacientes com doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer ou Parkinson, têm incidência aumentada de DS (ALPALHÃO, 2020).

Essa relação entre os fatores neurogênicos e a DS pode ser explicada pelas alterações da fisiologia do gânglio estrelado (KIM, 2016), como também por atividades neuroendócrinas que influenciam tanto na função da glândula sebácea quanto no desenvolvimento de DS (WIKRAMANAYAKE, 2019), por mutações na Presenilina 1 (PS1) e 2 (PS2), genes que agem na fisiopatologia da doença de Alzheimer com histórico familiar e estão presentes na hiperplasia de pele (TOURNOY, 2004) e, também, estresse emocional considerado um fator exacerbador da DS (MISERY *et al.*, 2007).

Portanto, o presente estudo visa compreender de forma mais ampla e eficaz a relação das duas doenças e analisar o neurotropismo da dermatite seborreica em pacientes com Alzheimer. Além disso, tendo em vista que infecções de pele são portas de entrada para outras infecções e tem prevalência maior em doenças neurodegenerativas, ao compreender essa correlação, poderão ser feitas medidas profiláticas que resultarão na menor incidência de infecções oportunistas (SOUZA, 2003).

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. Para iniciar a busca de dados, realizou-se a escrita de uma pergunta norteadora: “Qual a relação do neurotropismo da dermatite seborreica em pacientes portadores de Alzheimer?”. A amostra é constituída por uma população de pacientes portadores de Alzheimer concomitantemente acometidos pela dermatite seborreica, sem definição de sexo, etnia e/ou idade pré-estabelecidos.

De acordo com a temática, elencou-se as palavras-chave para busca “neurotropismo”, “dermatite seborreica”, “alzheimer” na língua portuguesa e “neurotropism”, “seborrheic dermatitis” e “alzheimer” na língua inglesa, que facilitaram o colhimento de dados nos periódicos. Desse modo, para o levantamento de dados foram realizadas buscas de artigos científicos em base de coletas de dados como NCBI (PUBMED), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Biblioteca Virtual em saúde (BVS).

Essa pesquisa não necessitou de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois a pesquisa não inclui seres humanos, desta forma, não envolve aspectos éticos. Todos os autores declaram não ter conflito de interesse, de nenhum tipo como financeiro, pessoal, acadêmico, relacionado à afiliação institucional, político e religioso.

Para a composição do trabalho, pela escassez de trabalhos sobre a temática, não há apenas um tipo de estudo, mas foram inclusas várias tipologias como artigos de revisão integrativa e de relatos de caso. Dessa maneira, foram incluídos dois artigos de revisão de literatura, dois relatos de caso e um estudo experimental. Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram artigos publicados em conformidade com o assunto proposto, artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados. Não houve critério de idioma, sendo selecionados três artigos em inglês, um em português e um em coreano. Os critérios de exclusão são os artigos que não se encaixam nesses parâmetros.

O presente estudo apresenta risco de perda de dados, pois são utilizados aparatos tecnológicos para a pesquisa, mas para minimizá-lo realizaremos o envio do material por e-mail de todos os autores e salvaremos em nuvem eletrônica e em HD externo.

Os benefícios do estudo são pautados na prevenção de infecções, na fomentação de novos estudos sobre a temática, tendo em vista a não existência de trabalhos brasileiros. Com isso, iremos aumentar a produção científica o que será favorável para a sociedade acadêmica, visto que precisamos de mais estudos.

TABELA 1: Descritores utilizados para a busca dos artigos:

SCIELO	CAPES	BVS	PUBMED

“Dermatite seborreica” e “Alzheimer”	“Dermatite seborreica” e “Alzheimer”	“Dermatite seborreica” e “Alzheimer”	“Dermatite seborreica” e “Alzheimer”
“Neurotropismo” e “dermatite seborreica”	“Neurotropismo” e “dermatite seborreica”	“Neurotropismo” e “dermatite seborreica”	“Neurotropismo” e “dermatite seborreica”
“Neurotropism” and “seborrheic dermatitis”	“Neurotropism” and “seborrheic dermatitis”	“Neurotropism” and “seborrheic dermatitis”	“Neurotropism” and “seborrheic dermatitis”
“Alzheimer” and “seborrheic dermatitis”	“Alzheimer” and “seborrheic dermatitis”	“Alzheimer” and “seborrheic dermatitis”	“Alzheimer” and “seborrheic dermatitis”

Figura1.Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos para revisão integrativa.

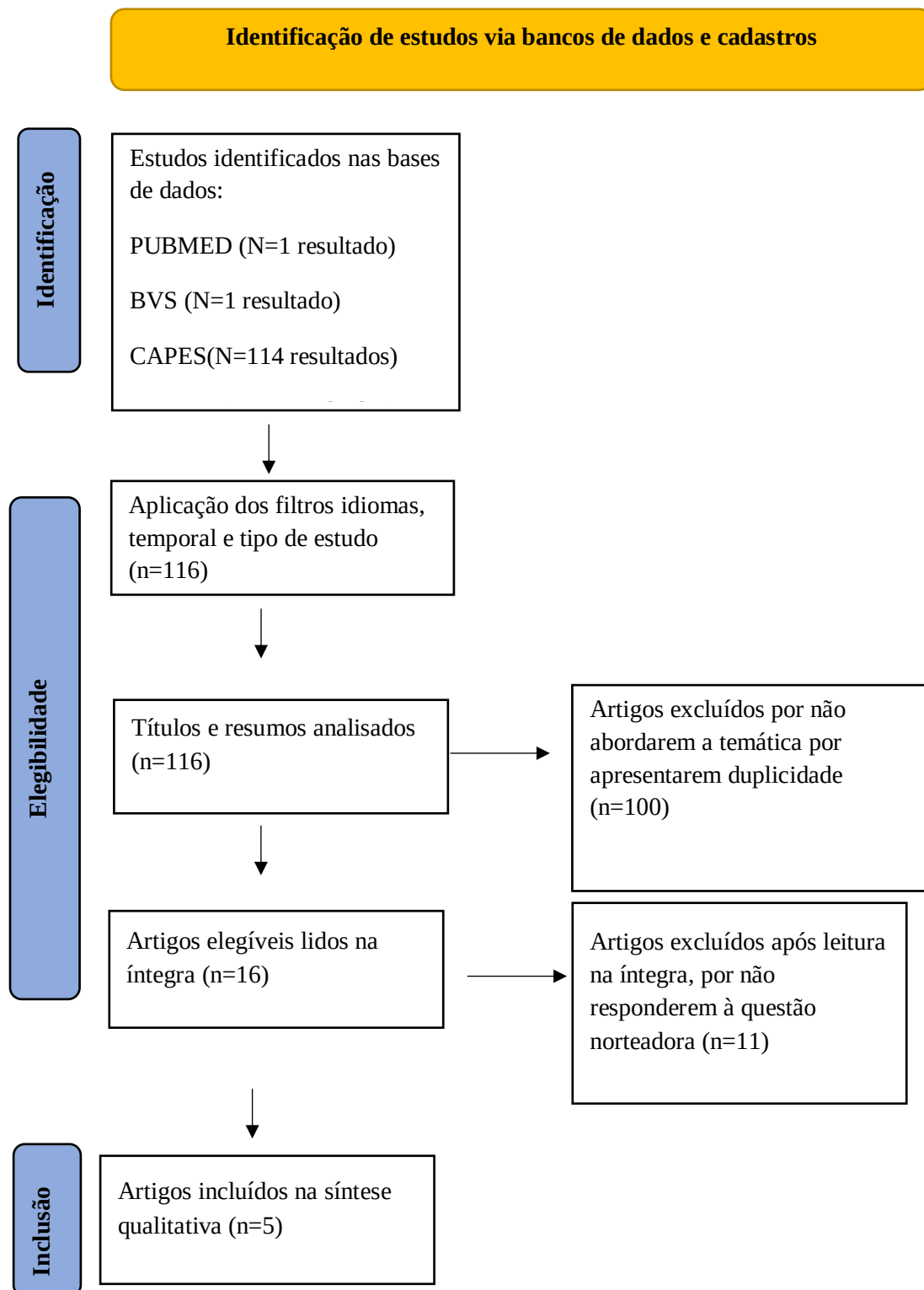


TABELA 2- Referente aos artigos que foram escolhidos:

Nome do artigo	Nome dos autores	Metodologia do artigo	Revista/ País de publicação
Seborrheic dermatitis in COVID-19: a case report	Miguel Alpalhão Nuno Gaibino Paulo Filipe	Relato de caso	International Journal of Dermatology; Portugal
Partial loss of presenilins causes seborrheic keratosis and autoimmune disease in mice	Jos Tournoy, Xavier Bossuyt, An Snellinx, Marleen Regent, Marian Garmyn, Lutgarde Serneels, Paul Saftig, Katleen Craessaerts, Bart De Strooper and Dieter Hartmann	ECA	Human Molecular Genetics; Estados Unidos da América (EUA).
Seborrheic dermatitis- Looking beyond <i>Malassezia</i>	<u>Tongyu C Wikramanayake</u> , <u>Luis J Borda</u> , <u>Mariya Miteva</u> , <u>Ralf Paus</u>	Revisão de literatura	Revista <u>Experimental Dermatology – Wiley; Estados Unidos da América (EUA).</u>
Seborrheic dermatitis treatment with stellate ganglion block: a case report	<u>Gun Woo Kim</u> , <u>Ki Ho Mun</u> , <u>Jeong Yun Song</u> , <u>Byung Gun Kim</u> , <u>Jong Kwon Jung</u> , <u>Choon Soo Lee</u> , <u>Young Deog Cha</u> , <u>Jang Ho Song</u>	Relato de caso	Korean Journal of Anesthesiology; Incheon, Korea.
<i>Malassezia</i> and Parkinson's Disease	<u>Martin Laurence</u> , <u>Julián BenitoLeón</u> , <u>Frédéric Calon</u>	Revisão de literatura	Frontiers in Neurology; Estados Unidos da América (EUA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Dermatite Seborreica (DS) é uma doença inflamatória crônica e/ou recidivante muito comum cuja fisiopatologia permanece pouco compreendida. A levedura do gênero *Malassezia* tem sido considerada como um fator predisponente principal, embora a relação causal não foi firmemente estabelecida.

Há fatores predisponentes que incluem a atividade sebácea, imunidade do hospedeiro (especialmente infecção por HIV), integridade da barreira epidérmica, microbiota da pele, fatores endócrinos e neurológicos, e influências ambientais para o crescimento da *malassezia* e desenvolvimento da dermatite seborreica.

Nesse viés, Wikramanayake (2019) realizou estudos genéticos em humanos e modelos de camundongos – ao examinar os camundongos knockout *Mpz13* e seus fenótipos de pele do tipo dermatite seborreica e pacientes portadores de uma mutação *ZNF750* – destaca defeitos na imunidade do hospedeiro, barreira epidérmica e atividade sebácea.

Em contrapartida, Alpalhão (2020) observou a problemática em humanos e discorreu sobre o relato de caso em Portugal de um homem caucasiano com escala de Fitzpatrick III, admitido na unidade de tratamento intensivo com diagnóstico de corona vírus e pneumonia. No 33º dia de tratamento, evoluiu com o quadro de dermatose eritemato-escamosa não pruriginosa na face. Após exame dermatológico, foi diagnosticado com dermatite seborreica e foi tratado com hidrocortisona. Foram descritas manifestações neurológicas pelo Covid destacando neurotropismo do SARS-CoV-2.

Concomitantemente, o papel dos fatores neurogênicos em relação à dermatite seborreica foi mencionado em pacientes com condições neurodegenerativas como doença de Parkinson ou Alzheimer. Essa relação pode ser confirmada com a melhora significativa da dermatite seborreica após bloqueio do gânglio estrelado, podendo estar relacionado à diminuição da produção de interleucina-6.

Outro fator que contribui com essa relação do gânglio estrelado e as duas doenças, Kim (2016), na Coreia do Sul, abordou o relato de caso de um paciente do sexo masculino, 31 anos sem histórico médico de particular importância foi recebendo tratamento em uma clínica de dermatologia por dez anos para manchas eritematosas acompanhadas de

coceira não dolorosa em ambas as pregas alares nasais, ambas as áreas periorais, e ambas as pregas auriculares.

O tratamento com esteroides aliviou os sintomas, mas não conseguiu eliminá-los completamente. Contudo, o tratamento por meio do Gânglio estrelado bloqueio (SGB), citado anteriormente, mostrou resultados positivos nesse paciente. O SGB é conhecido por aumentar a taxa de fluxo sanguíneo sem alterar a pressão arterial, frequência cardíaca ou débito cardíaco, para estabilizar as condições hipertônicas dos nervos simpáticos e afetar os sistemas endócrino e imunológico. É usado em o diagnóstico diferencial e tratamento de distúrbios do sistema nervoso autônomo da cabeça, pescoço e membros superiores (KIM *et al.*, 2016).

Nesse sentido, ao observar essa problemática, foi realizado um Estudo Clínico Aleatorizado (ECA) com camundongos nos Estados Unidos da América e observou-se uma relação de genes que comunicam as duas patologias: a Presenilina (PS1) e (PS2), que são os centros de gama-secretase que liberam a beta da APP (proteína precursora amiloide) na doença de Alzheimer (DA). Eles clivam proteínas de sinalização como Notch e regulam negativamente a beta-catenina para modular a sinalização Wnt.

Em testes feitos com camundongos para avaliar a atividade dessas presenilinas, os camundongos “parcialmente deficientes”, a concentração de proteína PS1 é consideravelmente reduzida, funcionalmente refletida pela redução da atividade da gama-secretase e pela regulação negativa da beta-catenina. Seu fenótipo é normal até aproximadamente seis meses, quando a maioria dos camundongos desenvolve uma doença autoimune caracterizada por dermatite, glomerulonefrite, ceratite e vasculite, como visto nos lúpus eritematoso sistêmico humano. Os camundongos desenvolvem ainda uma hiperplasia benigna da pele semelhante à ceratose seborreica humana, em oposição aos ceratocarcinomas malignos observados em nocautes 'completos' de PS1 específicos da pele. Dessa forma, percebe-se que um nocaute parcial de PS causa uma hiperplasia benigna da pele, em 75% dos camundongos com mais de seis meses, a deficiência parcial de PS causa lesões na pele muito semelhantes à ceratose seborreica, a verruga benigna comum observada com frequência em idoso. Então os dois centros presentes na DA podem gerar problemas dermatológicos como a DS (TOURNOY *et al.*, 2004).

Além da DA, a doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa debilitante comum causada por uma perda de neurônios de dopamina na substância negra dentro do sistema nervoso central (CNS). O processo que leva a essa perda neuronal é pouco compreendido. Fungos *Malassezia* foram historicamente considerados comensais confinados à pele, no entanto, muitos estudos recentes relatam encontrar *Malassezia* em órgãos internos, incluindo o SNC. Isso levanta a possibilidade de que *Malassezia* pode estar contribuindo diretamente para a DP, como polimorfismos genéticos associados à DP (LRRK2, GBA, PINK1, SPG11, SNCA) aumentam a disponibilidade de lipídios dentro das células humanas, proporcionando um meio propício para o desenvolvimento da *Malassezia*.

Finalmente, a formação de hifas de *Malassezia* e a síntese de melanina são estimuladas pela L-DOPA, o que poderia promover *Malassezia* e sua invasividade dos neurônios dopaminérgicos que contribuem para o acúmulo de melanina nesses neurônios. Embora a presença de *Malassezia* na substância negra continue a ser confirmado, se *Malassezia* desempenhar um papel na etiologia da DP, drogas antifúngicas devem ser testadas como uma possível intervenção terapêutica (LAURENCE *et al.*, 2019).

Por isso, Wikramanayake (2019) chegou à conclusão que a manifestação da DS é multifatorial, pois é evidente que fatores intrínsecos do hospedeiro, como alterações na quantidade ou composição de sebo e/ou barreira epidérmica defeituosa podem formar a base da patobiológica da dermatite seborreica. Essas intrínsecas mudanças proporcionam condições favoráveis para o comensal *Malassezia* colonizar e induzir a resposta inflamatória do hospedeiro. A atividade ou falha imune aberrante do hospedeiro para limpar a pele, os micróbios podem contornar as anormalidades epidérmicas ou sebáceas iniciais.

4. CONCLUSÃO

Esta RI evidenciou a relação existente entre a dermatite seborreica e a doença de Alzheimer, destacando-se que a DS é uma doença multifatorial que possui fatores neurogênicos associados.

Dentre esses fatores, pode ser ressaltado o bloqueio do gânglio estrelado (gânglio simpático formado pela fusão do gânglio cervical inferior e do primeiro gânglio torácico) que diminui, em consequência disso, a produção de interleucina-6- atuante como mediador de resposta inflamatória na DS.

As presenilina (PS1) e (PS2) corroboram com essa relação, pois atuam em centros percussores de proteínas relacionadas a fisiopatologia de desenvolvimento da DA e da DS. Além disso, contribui também, o fato de estudos recentes afirmarem que a *Malassezia*, agente que pode ser precursor da DS, colonizam órgãos internos e o SNC, criando um ambiente favorável de proliferação como foi observado da coinfeção da DS com a doença de Parkinson.

Destaca-se a necessidade de maior aprofundamento sobre as evidencias científicas que correlacionam às duas patologias, tendo em vista que se observou a ausência de estudos nacionais sobre a temática nessa RI.

Portanto, busca-se inspirar novos estudos no campo da saúde como estratégia terapêutica para os indivíduos com doenças neurodegenerativas, a fim de que haja resolução da problemática com eficácia e possibilite a discussão de temas importantes para a qualidade de vida de pessoas.

5. REFERÊNCIAS

ALPALHÃO, Miguel. *et al.* Seborrheic dermatitis in COVID-19: a case report. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 12, p. 1543-1544, 2020.

AZULAY, Rubem David. **Dermatologia, 7ª edição. Grupo GEN**, 2017.

BERTOLUCCI, P.H.F.; FERRAZ, H.B.; BARSOTINI, O.G.P.; AL., E. **Neurologia: diagnóstico e tratamento. Editora Manole**, 2021. 9786555765854.

CASAGRANDE, Isabela Schincariol Pilotto; BRANDÃO, Byron José Figueiredo. Dermatite Seborréica: uma revisão de literatura sobre os aspectos gerais. **BWS Journal**, v. 3, p. 1-7, 2020.

KIM, Gun Woo. *et al.* Seborrheic dermatitis treatment with stellate ganglion block: a case report. **Korean journal of anesthesiology**, v. 69, n. 2, p. 171, 2016.

LAURENCE, Martin. *et al.* Malassezia and Parkinson's disease, **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 758, 2019.

MISERY L, TOUBOUL S, VINÇOT C, DUTRAY S, ROLLAND-Jacob G, CONSOLI SG. Stress and seborrheic dermatitis. **Ann Dermatol Venereol**. 2007; 134:833-7. Disponível em: doi:10.1016/s0151-9638(07)92826-4

MOKOS, Zrinka Bukvić; KRALK, Martina; Basta-Juzbašić, Aleksandra; JUKIC, Ines Lakos. Dermatite seborréica: uma atualização. **Acta Dermatovenerol Croat** , v. 20, n. 2, pág. 98-104, 2012

NICOLETTI, Georgia Maria dos Santos; SOUZA, Gabriella Soares de. Perfil epidemiológico dos números de casos de alzheimer: caracterização do processo evolutivo e fatores de risco. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8185-8197, 2021

SOUZA, Cacilda Silva. Infecções de tecidos moles: erisipela, celulite, síndromes infecciosas mediadas por toxinas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 36, n. 2/4, p. 351-356, 2003

TOURNOY, Jos. *et al.* Partial loss of presenilins causes seborrheic keratosis and autoimmune disease in mice. **Human molecular genetics**, v. 13, n. 13, p. 1321-1331, 2004.

WIKRAMANAYAKE, Tongyu C. *et al.* Seborrheic dermatitis—looking beyond Malassezia. **Experimental dermatology**, v. 28, n. 9, p. 991-1001, 2019.