

## **ÍNDICE**

LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
RESUMO/ABSTRACT: .....	4
PALAVRAS-CHAVE: .....	6
MATERIAL E MÉTODOS .....	6
INTRODUÇÃO .....	7
EPIDEMIOLOGIA .....	9
ETIOPATOGENIA.....	11
CLÍNICA.....	19
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	27
HISTOPATOLOGIA .....	31
TRATAMENTO .....	32
CONCLUSÃO .....	46
AGRADECIMENTOS.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AGL– Ácidos gordos livres

DA – Dermatite Atópica

DP– Doença de Parkinson

DS – Dermatite Seborreica

HAART – Highly active antiretroviral therapy

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

MSH – Melanocyte-stimulating hormone

PCR – Polymerase chain reaction

PTZ – Piritiona de zinco

PUVA – Psoraleno e radiação ultravioleta ASD – Síndrome de Down

VHC – Vírus da hepatite C

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

## **RESUMO/ABSTRACT:**

A dermatite seborreica é uma dermatose eritemato-descamativa comum, tipicamente confinada às áreas cutâneas de elevada produção sebácea, como o couro cabeludo e maciço centro-facial e, menos frequentemente, às pregas corporais.

Apresenta uma distribuição etária bimodal, com um pico de incidência no recém-nascido, no qual é autolimitada, e outro no adulto, onde apresenta um curso crônico com frequentes períodos de recorrência. É particularmente prevalente na doença de Parkinson e nos indivíduos infectados pelo HIV.

Apesar de a patogénese não estar completamente elucidada, supõe-se que a doença tenha uma base multifactorial, com influências hormonais, microbianas (*Malassezia spp.*) e imunológicas.

O diagnóstico é clínico, tendo por base as características morfológicas das lesões, a sua localização às áreas seborreicas, distribuição simétrica e padrão evolutivo.

O tratamento da dermatite seborreica visa, essencialmente, o controlo sintomático e a prevenção de recidivas, sendo as terapêuticas tópicas o componente central do tratamento da DS, ficando as opções sistémicas reservadas para os casos mais graves. Existe uma variedade de fármacos disponíveis em diferentes formulações, como os corticosteróides, antifúngicos, imunomoduladores e queratolíticos. Os antifúngicos tópicos são a terapêutica de primeira linha e devem fazer parte do esquema terapêutico, isoladamente ou em combinação com outros fármacos.

*Seborrheic dermatitis is a common erythematous scaling dermatosis, typically confined to skin regions with high sebum production, such as the scalp and face and, less frequently, the body folds. It has a bimodal presentation, with a peak of incidence in the newborn period, in which is self-limited, and another in adulthood, where it has a chronic course, with frequent periods of recurrence. It is particularly prevalent in Parkinson's disease and patients with HIV.*

*Although its pathogenesis is not fully elucidated, it is supposed that the disease has a multifactorial basis, with hormonal, microbial (*Malassezia spp.*) and immune influence.*

*Diagnosis remains a clinical one, based on the characteristic clinical morphology of lesions, localization to the seborrheic areas, symmetric distribution and evolution pattern.*

*The treatment of seborrheic dermatitis focuses on symptomatic relief and prevention of recurrence, being topic therapies the central component of the treatment of seborrheic dermatitis, and systemic options reserved for severe cases.*

*There is a variety of drugs available in different formulations, such as antifungal agents, corticosteroids, immunomodulators and keratolytics. Topical antifungal agents are the first line therapy and should be part of the therapeutic scheme, singly or in combination with other drugs.*

## **PALAVRAS-CHAVE:**

Dermatite Seborreica

*Malassezia spp.*

Secreção sebácea

Vírus da Imunodeficiência Humana

Cetoconazol tópico

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para a elaboração deste artigo de revisão foram consultados artigos científicos e artigos de revisão publicados e referenciados na MedLine/PubMED entre 1988 e 2014. A pesquisa dos artigos foi realizada genericamente com a filtragem *Seborrheic Dermatitis*. Foram ainda consultados três manuais de dermatologia, com datas de edição entre 2008 e 2012.

## INTRODUÇÃO

A dermatite seborreica (DS), primeiramente descrita por *Unna* em 1897, é uma dermatose eritemato-descamativa frequente, localizada às áreas com elevada densidade de glândulas sebáceas, nomeadamente a cabeça (couro cabeludo e maciço centro-facial), tronco, pregas cutâneas e região genital, apresentando habitualmente distribuição simétrica (Figura 1). Afecta 1 a 3% da população imunocompetente, com maior incidência no sexo masculino (1) (2).

A doença compreende duas formas, a dermatite seborreica infantil, até aos 3 meses de idade, auto-limitada, e a dermatite seborreica do adulto, crónica e recidivante, com um pico de incidência entre a quarta e a sexta décadas de vida (3).

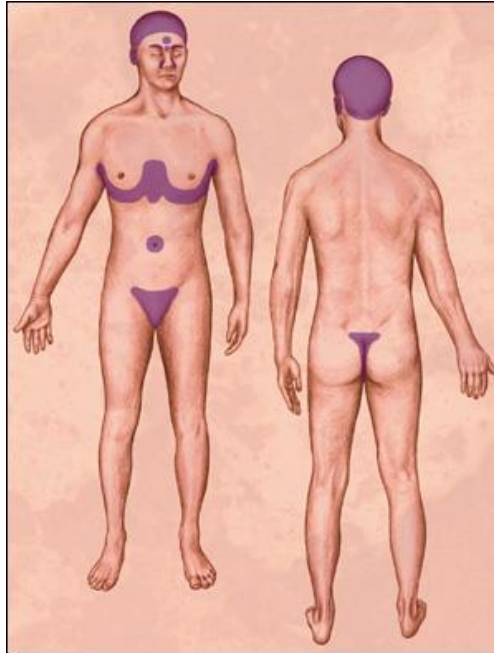
A DS do adulto apresenta-se com um largo espectro de severidade, desde *Pityriasis simplex capillitii* (caspa), a forma mais leve da doença, até dermatite seborreica eritrodérmica, uma forma de apresentação rara, porém de grande gravidade. (1) (4) (5)

O diagnóstico da doença é essencialmente clínico, baseando-se nas características morfológicas das lesões, bem como na sua localização às áreas seborreicas, distribuição simétrica e características evolutivas. (1)

Embora a etiopatogenia da DS não esteja completamente elucidada, é habitualmente considerada uma doença de base multifactorial para a qual contribuem factores endógenos e exógenos, nomeadamente influências hormonais androgénicas, alterações do microbioma cutâneo, em particular o equilíbrio dos fungos comensais do género *Malassezia*, estados de imunodepressão, doenças neurológicas, psiquiátricas e genéticas. (1) (3) (5)

Tratando-se de uma doença crónica que afecta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos (1), é fulcral uma base sólida de conhecimento da sua apresentação

clínica consoante a faixa etária e dos vários tratamentos disponíveis, a ser utilizados mediante as características do indivíduo e da severidade da doença.



**Fig. 1** – Representação esquemática da distribuição típica da dermatite seborreica, simétrica. (6)

## **EPIDEMIOLOGIA**

A DS afecta 1 a 3% da população imunocompetente, sendo mais frequente no género masculino e tendo uma apresentação etária bimodal, com um pico de incidência no recém-nascido até aos 3 meses de idade e outro entre os 30 e os 60 anos. (5)

A maior prevalência da DS no género masculino apenas se torna evidente na idade adulta. De facto, um estudo de corte transversal levado a cabo num hospital grego, entre 1995 e 2002, avaliou 2035 indivíduos diagnosticados com DS, numa faixa etária compreendida entre 1 mês e 96 anos (tabela 1). A comparação dos dados entre a população pediátrica e a adulta revelou que a prevalência da DS até aos 20 anos não apresenta diferença significativa entre géneros, enquanto que acima dos 20 anos de idade se verifica um aumento rápido e significativo de predomínio masculino. Neste mesmo estudo, a idade média de aparecimento da DS foi consoante o género, masculino ou feminino, de 37 e 39 anos respectivamente. (7)

A DS não apresenta predilecção racial clara (8) nem evidência de predisposição genética ou transmissão horizontal (3), sendo, porém, mais frequente nos indivíduos imunodeprimidos, nomeadamente transplantados renais, infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou pelo vírus da hepatite C (VHC), assim como na pancreatite crónica alcoólica, subindo, neste grupo, a prevalência para os 83% (1) .

A DS é também mais comum em indivíduos com determinadas doenças neurológicas e psiquiátricas, tais como Doença de Parkinson, discinesia tardia e depressão, assim como em algumas doenças genéticas, como Síndrome de Down, Doença de Hailey-Hailey e Síndrome Fascio-cutâneo. (1) (3)

Relativamente à prevalência de DS em indivíduos com Síndrome de Down (SD), um estudo recente levado a cabo no Irão por Danespazhooh et al., em 2007, que avaliou 100 crianças com SD com idades compreendidas entre os 3 e os 20 anos, constatou que



61% apresentavam alterações mucocutâneas, sendo apenas 3% atribuíveis a DS. (9) No entanto, um estudo relativo a 71 crianças com SD conduzido por Ercis et al. em 1996, relata que 30.9% da população em estudo sofria de DS. (10)

Age (year)	Men		Women		Significance	
	Exam	n/SD (%)	Exam	n/SD (%)	P-value	OR (95% CI)
0-5	1144	31 (2.7)	1040	19 (0.18)	ns	—
6-10	1182	30 (2.5)	1154	24 (2.1)	ns	—
11-15	1352	41 (3.0)	1670	34 (2.0)	ns	—
16-20	2819	89 (3.1)	3821	96 (2.5)	ns	—
21-25	1804	124 (6.8)	2574	96 (3.7)	<10 <sup>-6</sup>	M, OR 1.9 (1.4-2.5)
26-30	1380	107 (7.7)	2042	90 (4.4)	<10 <sup>-5</sup>	M, OR 1.8 (1.3-2.5)
31-35	1258	91 (7.2)	2005	94 (4.7)	0.003	M, OR 1.6 (1.2-2.1)
36-40	1029	57 (5.5)	1975	84 (4.2)	ns	—
41-45	1095	80 (7.3)	1889	81 (4.3)	0.0005	M, OR 1.8 (1.3-2.5)
46-50	1053	57 (5.4)	1872	54 (2.8)	0.0008	M, OR 1.9 (1.3-2.9)
51-55	1012	37 (3.5)	1595	72 (4.5)	ns	—
56-60	963	65 (6.7)	1570	56 (3.7)	0.0003	M, OR 2.0 (1.3-2.9)
61-65	1376	85 (6.1)	1831	55 (3.0)	<10 <sup>-5</sup>	M, OR 2.1 (1.5-3.0)
66-70	1295	55 (4.2)	1756	73 (4.2)	ns	—
71-75	1072	39 (3.6)	1284	34 (2.7)	ns	—
76-80	558	40 (7.1)	693	13 (1.8)	<10 <sup>-6</sup>	M, OR 4.0 (2.0-8.0)
>80	517	11 (2.1)	557	21 (3.7)	ns	—
Total	20 909	1039 (4.9)	29 328	996 (3.4)	<10 <sup>-9</sup>	M, OR 1.5 (1.4-1.7)

Exam, total number of patients examined; n/SD, number of seborrheic dermatitis cases; OR, Odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ns, not significant; M, male preponderance.

**Tabela 1** – Prevalência relativa de dermatite seborreica por género e idade.

Extraído de Palamaras I et al. *Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012: p. 523-529.

## **ETIOPATOGENIA**

A patogênese da DS é complexa e ainda alvo de investigação. É aceite que a doença tenha uma base etiopatogénica multifactorial, resultante da interacção fisiopatológica entre as características das áreas sebáceas, a microflora cutânea e o sistema imunológico do indivíduo, com particular relação com a resposta imune inata da epiderme. (11)

### **1. Microflora Cutânea**

Vários estudos têm contribuído para a evidência crescente do papel desempenhado pelos fungos do género *Malassezia* no desenvolvimento da DS.

A *Malassezia spp.* é um fungo dimórfico e lipofílico, que se integra na família *Cryptococcaceae* da classe dos Blastomicetes. O género *Malassezia* foi inicialmente subdividido em sete espécies por *Guého et al*, tendo por base critérios morfológicos e bioquímicos: *M. fufur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta* e *M. slooffiae*. (5) (12) Actualmente, através do desenvolvimento dos métodos moleculares, nomeadamente a *Polymerase Chain Reaction* (PCR), foram descritas outras quatro espécies: *M. yamatoensis*, *M. nana*, *M. japonica*, e *M. dermatis*. (13) (14). (Tabela 2).

Este fungo leveduriforme é comensal do microbioma cutâneo, colonizando 75% a 98% da população adulta saudável. No entanto, está também na base de diferentes doenças cutâneas, quer como agente etiológico directo por invasão tecidular, quer indirectamente através de mecanismos imunológicos em indivíduos susceptíveis. No primeiro caso estão implicadas doenças como a Pitíriase versicolor e Foliculite por *Malassezia*, enquanto a segunda situação engloba a DS, a Dermatose Confluyente e

Reticulada de Gourgerot e Carteaud e, ainda, a Psoríase e a Dermatite Atópica (DA). (1) (5) (15) (16)

O papel etiopatogénico da *Malassezia spp.* na DS é suportado pela constatação de que o fungo coloniza preferencialmente as áreas cutâneas ricas em glândulas sebáceas, pela sua presença quase sistemática em pele afectada por DS, assim como pela resposta terapêutica a fármacos com potente actividade antifúngica. (15) (17) Ademais, vários estudos demonstram que as terapêuticas eficazes no tratamento da DS reduzem a densidade de *Malassezia spp.*, e que a recolonização após o tratamento resulta na recorrência do quadro clínico. (18) (19) (20)

Dentro das espécies reconhecidas de *Malassezia*, a *M. restricta* e a *M. globosa* são as mais comumente observadas em pacientes com DS, embora, em menor frequência, possam estar implicadas as espécies *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa* e *M. sooffiae*. (13) (21) (22) (23)

Sabe-se hoje que os organismos do género *Malassezia*, à excepção da *M. pachydermatis*, produzem lipases capazes de decompor os triglicéridos do sebo cutâneo em ácidos gordos livres (AGL), saturados e insaturados, de forma a serem integrados na parede celular do fungo, permitindo o seu crescimento. Os ácidos gordos livres insaturados, sobretudo o ácido oleico e ácido araquidónico, têm efeitos irritativos sobre os queratinócitos, promovendo a sua descamação. Além disso, o ácido araquidónico, ao ser metabolizado pela ciclooxigenase, serve de fonte à produção de eicosanóides pró-inflamatórios que conduzem à inflamação e lesão do estrato córneo. Os queratinócitos do local afectado são estimulados a produzir citocinas pró-inflamatórias que agravam e mantêm a resposta inflamatória. (1) (4) (17)

Actualmente ainda é pouco claro se existe diferença quantitativa nas contagens de *Malassezia spp.* entre a população com DS e a população não afectada. De facto,

enquanto alguns estudos encontraram correlação directa entre a severidade da DS e a densidade de *Malassezia spp.* (22) (24) (18), outros não encontraram essa correlação (25) (26), sendo que *Pechère M et al.* concluiu que altas densidades de *Malassezia spp.* podem estar presentes em indivíduos sem DS, estando a patogenicidade do microorganismo mais relacionada com o subtipo presente na pele do que com a sua quantidade. (27)

<b>Classe</b>	Basidiomicetos
<b>Família</b>	Cryptococcaceae
<b>Género</b>	Malassezia
<b>Espécies</b>	<i>Malassezia pachydermatis</i> <i>Malassezia furfur</i> <i>Malassezia sympodialis</i> <i>Malassezia globosa</i> <i>Malassezia obtusa</i> <i>Malassezia restricta</i> <i>Malassezia slooffiae</i> <i>Malassezia yamatoensis</i> <i>Malassezia nana</i> <i>Malassezia japónica</i> <i>Malassezia dermatis</i>

**Tabela 2** – Classificação taxonómica da *Malassezia spp.*  
Adaptado de Sampaio et al. Dermatite Seborreica. An Bras Dermatol. 2011; p. 1061-1074.

## **2. Factores Hormonais**

Outro possível factor predisponente para DS é a produção sebácea dependente de estímulos hormonais.

O sebo da pele humana consiste numa complexa mistura de lípidos, inicialmente constituída por triglicerídeos e ésteres, que à medida que vão sendo metabolizados pelos microorganismos comensais, originam diglicerídeos, monoglicerídeos e ácidos gordos livres predominantemente insaturados.

A produção sebácea é regulada hormonalmente, estando as glândulas sebáceas mais activas nos primeiros 3 meses de vida e, mais tarde, no período pós-pubertário, devido à elevação dos níveis circulantes de androgénios, de origem materna e endógena, respectivamente. A taxa de secreção sebácea é maior e permanece elevada durante mais anos no género masculino comparativamente ao feminino, no qual se verifica uma queda rápida da secreção sebácea após a menopausa. (28)

Presume-se a intervenção de influências hormonais, sobretudo androgénicas, na patogenia da DS pela forte correlação temporal da doença com a actividade das glândulas sebáceas, seguindo o padrão de idades em que a produção sebácea é maior. Acresce ainda o facto de ser mais frequente no género masculino e de se distribuir pelas áreas de elevada concentração de glândulas sebáceas. (29) (30)

No entanto, a DS não é sinónimo de uma excessiva secreção sebácea, sendo que apenas 50% dos doentes apresentam uma produção sebácea excessiva. É, porém, necessária uma certa quantidade de sebo que assegure as necessidades fisiopatológicas das espécies de *Malassezia* presentes. (29) Alguns autores propõem que a composição lipídica da superfície cutânea dos doentes com DS difere da composição lipídica dos controlos sem a doença, particularmente, no que se refere às concentrações de AGL e triglicéridos, sendo a primeira superior e a segunda inferior em indivíduos com DS comparativamente à população não afectada. (30)

### **3. Factores Imunológicos**

O facto de a DS ser mais frequente em doentes imunodeprimidos sugere que um componente imunológico intervenha na patogenia da doença. (31) (32)

A imunidade celular e humoral dos indivíduos com DS tem sido alvo de vários estudos, os quais apresentam resultados contraditórios, não havendo muitos estudos recentes que documentem o tipo de resposta imunológica que ocorre na DS.

Relativamente à imunidade celular, um estudo levado a cabo por *Bergbrant et al.* sugere que, na DS, a função das células T esteja deprimida e os níveis plasmáticos de células Natural Killer (NK) estejam aumentados. (31) De facto, um outro estudo, descreveu que 68% da população com DS apresentava uma relação CD4/CD8 diminuída. (33) Suportando esta mesma evidência, *Prohic*, relata uma diminuição da relação CD4+/CD8+ em 70% da população com DS, maioritariamente por elevação da percentagem de células T CD8+. (34) Porém, noutros estudos, a relação CD4+/CD8+ encontrava-se normal, (35) (36) sendo que, neste último estudo, se verificou ainda uma redução do número de células B em 28% dos doentes e um aumento do número de células NK em 48% da população estudada.

Faergemann et.al. propõem que o aumento de células NK e células monocitárias CD16+ e a presença de proteínas de activação do complemento (C1q) encontrado na biópsia de pele de doentes com DS é indicativo de uma estimulação inata, ou seja, não adaptativa, não imunogénica do sistema imune. (37)

Relativamente à imunidade humoral, o estudo conduzido por *Bergbrant et.al* atrás referido, evidenciou que os níveis séricos de IgG e de IgA se encontravam elevados em, respectivamente, 47% e 37% da população estudada com DS. Contudo, apesar da hipergamaglobulinémia, não se verificou elevação dos títulos de anticorpos específicos contra antigénios da *Malassezia*, sugerindo que o aumento da produção das imunoglobulinas ocorra como resposta às toxinas do fungo e à actividade da lípase. (31)

Resultados similares foram encontrados por *Parry et.al*, que num estudo comparativo entre indivíduos com DS e controlos saudáveis, não encontrou diferenças

significativas no número total de anticorpos específicos para a *Malassezia*, quer para as leveduras completas, quer para os seus extractos antigénios. No entanto, foi evidenciado que a afinidade dos anticorpos para células completas de *Malassezia* era maior relativamente à afinidade para os antigénios citoplasmáticos, sugerindo uma menor potência da estimulação mediada pelos antigénios citoplasmáticos. Também se observou que uma maior proporção de controlos, relativamente a doentes, tinha anticorpos com menor afinidade para os antigénios citoplasmáticos. Os autores propõem que este último resultado esteja relacionado com uma maior estimulação antigénica através da pele inflamada dos doentes em comparação à estimulação através de uma pele saudável. (38)

#### **4. Factores Neurogénicos**

Está também comprovada a maior incidência de DS na Doença de Parkinson (DP), na paralisia facial e após toma de alguns neurolépticos. (2)

A DS afecta 52 a 59.5% da população americana com Parkinson, com maior incidência entre os 60 e os 74 anos. (39) O género masculino é dominante na co-afecção DS-DP, sendo que um estudo demonstrou que a secreção sebácea é significativamente maior nos homens com DP entre os 50 e os 59 anos relativamente aos controlos saudáveis do mesmo género e faixa etária. No género feminino da mesma idade tal diferença não se observou. Acima dos 60 anos, em ambos os sexos, não houve diferenças significativas da secreção sebácea entre doentes e controlos. (39) (40)

A severidade da DS está relacionada com as doenças subjacentes, sendo que, no caso de doentes com Parkinson, um elevado número apresenta formas moderadas a severas de DS e maior número de culturas de *Malassezia spp.* positivas quando em comparação com indivíduos com DS mas sem DP. (39) Este facto pode ser explicado

pela predominância do género masculino e pelos níveis elevados de secreção sebácea e de secreção de *Melanocyte-stimulating hormone* (MSH) na população com Parkinson.

Alguns autores atribuem o aumento da taxa de secreção sebácea observado na DP à hiperactividade do sistema nervoso parassimpático, enquanto outros apontam para a acção androgénica ou da MSH. Contudo, é observada maior secreção sebácea nos homens com DP, favorecendo o papel dos androgéneos e testosterona na secreção sebácea e no desenvolvimento da DS neste grupo de doentes. (41)

Ainda a favor de um mecanismo endócrino para a elevada secreção sebácea na DP, está a observação de que os doentes com Parkinsonismo unilateral podem apresentar seborreia bilateral. Isto é suportado pelos elevados níveis plasmáticos de  $\alpha$ -MSH nos indivíduos com DP, provavelmente devido à ausência do factor inibidor da MSH, consequência de uma actividade neuronal dopaminérgica insuficiente. (17)

O tratamento com L-dopa aumenta a síntese do factor inibidor da MSH e, consequentemente, diminui a secreção sebácea na DP. Este efeito da L-dopa é exclusivamente limitado a doentes com Parkinson e DS. Já noutras condições seborreicas, como acne, a L-dopa não têm qualquer efeito na produção sebácea. (17)

Também a imobilidade facial observada na DP pode, secundariamente, promover a acumulação sebácea e contribuir adicionalmente para o desenvolvimento da DS. (17)

O mesmo mecanismo poderá, em parte, estar subjacente à maior frequência de DS em indivíduos tratados com neurolépticos, em doentes com discinesia tardia e na paralisia facial. (17)

A maior frequência de DS em doenças depressivas pode ser devida a uma maior permanência dos doentes em espaços fechados e à alteração dos hábitos higiénicos. (17)



## **5. Outros Factores**

Supõe-se que a temperatura e o fluxo sanguíneo cutâneos influenciem o curso da doença. De facto, os meses de inverno associam-se ao agravamento da DS, apontando o frio e baixa humidade ambiente como possíveis factores predisponentes da doença. (42) Ademais, a permanência em ambientes com aquecimento central, e por isso com baixa humidificação, também provoca exacerbação clínica. (43) Por outro lado, exposição solar melhora a evolução da DS. (42)

O stress emocional é também considerado um factor exacerbador da DS, apresentando a maioria dos doentes altos níveis de ansiedade. Acresce ainda o efeito psicológico da própria doença, mais pronunciado quando existe envolvimento facial, que por sua vez gera mais ansiedade. (44) Foi demonstrado que os soldados destacados para locais de guerra apresentaram maior nível de seborreia. (43)

Existe alguma controvérsia acerca do papel da dieta no desenvolvimento da DS. No adulto com acrodermite enteropática, a deficiência severa em zinco pode produzir lesões semelhantes a DS, que, no entanto, não respondem à suplementação com zinco. (43) Na infância, a deficiência em biotina, com conseqüente alteração no metabolismo dos ácidos gordos, é um dos factores propostos, embora não confirmado, para a patogenia da DS nesta faixa etária. (43)

## **CLÍNICA**

O diagnóstico da DS é clínico, tendo por base as características morfológicas e a distribuição das lesões, bem como a sua evolução. É, porém, necessário ter presente que a DS apresenta características clínicas distintas consoante a faixa etária atingida e o estado imunológico do doente.

### **❖ Dermatite Seborreica Infantil**

A forma infantil da DS aparece nos primeiros 6 meses de vida, com um pico de incidência aos 3 meses de idade. Ao contrário da dermatite seborreica do adulto (DSA), a forma infantil é autolimitada, desaparecendo espontaneamente pelos 8 meses de vida. (42)

Supõe-se que a DS nesta faixa etária seja promovida pelos elevados níveis sanguíneos de androgénios de origem materna. (28)

No recém-nascido, as principais áreas afectadas pela DS são o couro cabeludo e regiões intertriginosas, embora a face, pescoço e tórax anterior também possam ser atingidos. Não se acompanha habitualmente de prurido.

No início da DS infantil surgem lesões descamativas de aspecto oleoso e pouco aderentes ao couro cabeludo, sobretudo a nível do vértex e fontanela anterior, vulgarmente designadas por crosta láctea. Nesta fase, a inflamação é pouco evidente e não ocorre perda de cabelo. (3) (43)

Com o curso da doença, as lesões progridem a todo o couro cabeludo, por vezes ultrapassando-o, e a inflamação aumenta. Neste ponto, são visíveis manchas eritematosas bem delimitadas com escamas gordurosas aderentes, formando crostas espessas, muitas vezes fissuradas. Por vezes, as lesões têm uma aparência psoriasiforme. (43)

As lesões podem estender-se além da linha de inserção capilar, envolvendo a face, incluindo as pregas centro-faciais e a região retroauricular, pavilhão auricular e pescoço (Figura 2). Nesta última situação a otite externa é uma complicação frequente.

A nível das pregas cutâneas, particularmente no pescoço, axilas, virilhas e região anogenital, a inflamação tende a ser maior pela humidificação e maceração favorecidas pelas fraldas ou roupa semioclusiva. As infecções oportunistas por *Candida albicans*, *S. aureus* e outras bactérias podem ocorrer. (43)

A DS infantil pode persistir semanas a meses, mas tende a regredir espontaneamente até aos 8 meses de idade. (42) (43)

Embora raramente, a eritrodermia pode ser uma forma de apresentação da DS no recém-nascido. Trata-se de uma dermatite exfoliativa que afecta mais de 90% da superfície corporal, sendo potencialmente fatal, sobretudo no período neonatal e infantil, devido a diarreias persistentes e infecções. Está associada a deficiências no sistema do complemento. *Sarkar et.al.* descreve uma incidência de eritrodermia infantil de 0,11%, sendo que, desta percentagem, apenas 10% são devidos a DS. (45)

Não existe evidência de que crianças com DSI sejam mais propensas a desenvolver a forma adulta da doença. (43)



**Fig. 2** – Dermatite seborreica no recém-nascido, com atingimento marcado da frente e couro cabeludo por lesões descamativas de aspecto gorduroso.  
Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

### ❖ Dermatite Seborreica do Adulto

A DS do adulto apresenta um vasto espectro clínico. A *Pityriasis sicca* ou *Pityriasis simplex capillitii*, vulgarmente denominada caspa, é a forma mais leve do espectro da DS. Consiste numa descamação difusa, leve a moderada, do couro cabeludo e zona da barba, originando finas escamas brancas ou oleosas que se tornam visíveis no cabelo mais escuro ou, sobretudo, em vestuário de cor escura. Na *Pityriasis sicca* não se observa eritema ou irritação significativos, pelo que condição é geralmente assintomática. (3) (43)

Ao contrário da *Pityriasis sicca*, na DS clássica existe, para além da descamação do couro cabeludo, inflamação e, por vezes, prurido.

No extremo de maior gravidade do espectro da DS, encontra-se a dermatite seborreica eritrodérmica, uma situação de grande raridade, mas potencialmente fatal. (3)

A DS clássica é uma dermatose descamativa com um componente inflamatório mais ou menos marcado. Clinicamente é caracterizada por:

- Manchas ou placas finas eritematosas, bem delimitadas, recobertas por escamas espessas e oleosas. A sua cor é variável entre amarelo-rosa a vermelho-escuro;
- Lesões crostosas e vesiculares, menos frequentes;
- Predilecção por áreas seborreicas. (3)

As lesões começam como um eritema folicular e perifolicular que se dissemina até formar manchas circinadas bem delimitadas. (43)

O prurido é um sintoma frequente, sobretudo quando existe afecção do couro cabeludo e canal auditivo externo, mas não exuberante. (17)

As lesões têm predilecção por áreas com elevada densidade de glândulas sebáceas, nomeadamente couro cabeludo, face, área pré-esternal e região interescapular.

A nível do couro cabeludo, as regiões mais afectadas pela DS são o vértex e área parietal, embora todo o couro cabeludo possa estar envolvido e a linha de inserção capilar possa ser ultrapassada (Figura 3). O prurido é geralmente moderado, mas em doentes com alopecia poderá ser mais intenso. (3)

Na face, a DS afecta de forma simétrica a glabella, porção interna das sobrancelhas, pálpebras superiores, pregas nasolabiais e sulcos naso-genianos, bem como região retroauricular e canal auditivo externo (Figura 4). Quando este último é atingido, a DS pode-se manifestar como uma otite externa não purulenta. (3) A afecção das pálpebras superiores pela doença origina uma blefarite com crostas cor de mel ao longo do seu bordo ciliar, também designada blefarite escamosa. (17)

A DS do tronco pode ser de dois tipos: petalóide, mais frequente, ou pitiriasiforme, relativamente raro. No tipo petalóide, surgem pápulas foliculares e perifoliculares de cor vermelha a castanha que evoluem para manchas com forma de pétalas ou medalhões (Figura 5). O tipo pitiriasiforme é, provavelmente, uma forma aguda e severa do tipo petalóide, em que existem máculas e pápulas generalizadas dispostas ao longo das linhas cutâneas, mimetizando *Pityriasis rosea*. (17)

Com menor frequência, há envolvimento de áreas intertriginosas como a região lateral do pescoço, axilas, pregas infra-mamárias, umbigo e pregas genitocrurais. (3)  
(43)

No adulto, a DS tem uma evolução crónica, persistindo anos a décadas. Os períodos de remissão, geralmente nas estações quentes do ano, intercalam-se com períodos de exacerbação, relacionados com o frio, stress ou uso de cosméticos ou medicamentos tópicos inadequados.



**Fig. 3** – Dermatite seborreica no adulto, com lesões descamativas do couro cabeludo.  
Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra



**Fig. 4** – Dermatite seborreica no adulto, com lesões na face de fundo eritematoso recobertas por escamas de aspecto oleoso.  
Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra



**Fig. 5** – Dermatite seborreica no adulto, com atingimento do tronco do tipo petalóide.  
Cortesia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

❖ **Dermatite Seborreica nos indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana**

A prevalência da DS aumenta consideravelmente na população imunodeprimida, subindo a taxa de prevalência para os 30 a 83%, comparativamente à prevalência de 3 a 5% descrita na população imunocompetente. (46)

As manifestações cutâneas, incluindo a DS, podem ocorrer em qualquer estadiu evolutivo da infecção pelo VIH. De facto, as afecções cutâneas e, entre elas a DS, estão frequentemente entre as primeiras manifestações clínicas a surgir nos indivíduos VIH-seropositivos. (46)

Estima-se que, durante a evolução da infecção, cerca de 85% dos indivíduos irá manifestar DS pelo menos uma vez. No Mali, onde a DS é relativamente rara, o desenvolvimento desta dermatose tem sido usado como um preditor para a infecção pelo VIH. (46)

A DS no indivíduo seropositivo para o VIH é, habitualmente, mais severa, por vezes com características simulando a psoríase, tornando-se mais difícil de diagnosticar e de tratar que na população seronegativa. (46)

Neste grupo de doentes, à semelhança da restante população imunocompetente, a DS localiza-se, com maior frequência, no couro cabeludo, face e região pré-esternal, ocorrendo precocemente no curso da infecção pelo VIH, quando a contagem de células T CD4+ circulantes se situa, em média, entre as 450 a 550 células/  $\mu\text{L}$ . No entanto, quanto mais baixa for a contagem de células T CD4+ maior será a probabilidade de progressão para doença avançada. (46)

Com a introdução da terapêutica anti-retroviral altamente activa (HAART) tem-se verificado uma acentuada redução da incidência de doenças oportunistas relacionadas com a infecção pelo VIH. Contudo, *Hengee et al.* concluiu que a HAART não revela a



mesma eficácia no que se refere à redução da DS nos doentes com VIH, ao ter constatado uma redução de apenas 8% na incidência de DS nos indivíduos submetidos a HAART. (46)

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Na prática clínica, o diagnóstico de DS é habitualmente evidente. No entanto, perante um indivíduo com lesões eritemato-descamativas em áreas seborreicas, é necessário excluir outras dermatoses crónicas eczematosas e pápulo-escamosas mais graves. Para tal, é necessário ter em consideração a idade e género do doente, locais afectados, presença concomitante de outras doenças (especialmente com imunossupressão), história familiar e hábitos diários. (17)

A nível do couro cabeludo, os principais diagnósticos diferenciais incluem a psoríase *vulgaris*, a dermatite atópica e a dermatomiosite.

A distinção clínica entre DS e psoríase *vulgaris* limitada ao couro cabeludo pode ser difícil e, por vezes, impossível. (2) Algumas das particularidades da psoríase relativamente à DS são: a maior espessura das placas, a tonalidade branca-acizentada das escamas, lesões menos pruriginosas e não associadas a seborreia. (3) Além disso, a psoríase *vulgaris* cursa, frequentemente, com alterações ungueais como onicólise distal e picotado ungueal, podendo ainda afectar as superfícies extensoras dos joelhos e cotovelos, o que não é característico da DS. (17)

Outro facto a ter em consideração é a possibilidade de coexistência de DS e psoríase devido ao fenómeno de Koebner, que consiste numa resposta isomórfica, na qual ocorre o aparecimento de psoríase em pele previamente não afectada, após traumatismo cutâneo. (3) Considera-se que, em indivíduos com predisposição psoriática, a DS pode evoluir para psoríase ou poderá ocorrer que, na sua fase inicial, a psoríase seja indistinguível da DS. (43)

A descamação seca do couro cabeludo associada a fios capilares quebradiços e secos favorece a hipótese de dermatite atópica sobre dermatite seborreica, na qual o cabelo apresenta um aspecto mais oleoso. (3)

A dermatomiosite pode cursar com lesões eritemato-descamativas na parte posterior do couro cabeludo e maciço centro-facial (incluindo as pregas nasolabiais), podendo mimetizar DS. Existem, porém, aspectos típicos da dermatomiosite que permitem a destrição entre estas duas entidades. O edema/eritema violáceo periorbital (heliótopo), as telangiectasias periungueais e a distrofia das cutículas são altamente característicos da doença. A presença do sinal de Gottron e de pápulas de Gottron é patognomónica de dermatomiosite. Além disso, quando a dermatomiosite envolve o couro cabeludo é habitual observar-se perda capilar. A ausência de miopatia proximal não exclui a dermatomiosite, já que em 30% dos casos as alterações cutâneas precedem a fraqueza muscular, embora o mais comum seja a presença simultânea. (3) (47)

Quando afecta a face, a DS pode assemelhar-se a rosácea, ao eritema malar do lúpus eritematoso sistémico (LES) e a dermatite atópica ou outros eczemas da face. (3) A rosácea eritemato-telangiectásica é aquela que, das quatro variantes de rosácea, mais se assemelha à DS. Caracteriza-se clinicamente por qualquer combinação dos seguintes sinais e sintomas: eritema, telangiectasias, edema da região central da face, sensação de queimadura e/ou picada, irregularidade na superfície cutânea e/ou descamação. As lesões localizam-se preferencialmente na convexidade do nariz, mento e região malar, podendo o eritema ter outras localizações, nomeadamente o couro cabeludo, pavilhão auricular, pescoço e tórax anterior. (48) A existência de pústulas características das formas papulo-pustulosas de rosácea são um importante elemento para o diagnóstico diferencial. Não é rara, contudo, a coexistência de DS e rosácea. (3)

A forma aguda de LES traduz-se, classicamente, pelo eritema malar, simétrico, confluyente, com forma de borboleta. Ocasionalmente, pode manifestar-se por pequenas máculas e/ou pápulas na face que, mais tarde, confluem e se tornam hiperqueratóticas, podendo afectar a glabella, queixo e área pré-esternal, um pouco à semelhança da

distribuição da DS. No entanto, contrariamente à DS, o LES raramente afecta as pregas nasolabiais e há uma clara relação entre o aparecimento das lesões e a exposição a radiação ultra-violeta. Além disso, a forma aguda de LES é efémera, com duração de horas a semanas, verificando-se após o período inflamatório uma alteração da pigmentação cutânea. (3) (49) No adulto, o eczema da face pode também ser uma manifestação de dermatite atópica, mas esta associa-se com frequência a outras manifestações cutâneas ou respiratórias de atopia.

O diagnóstico diferencial de DS do tronco inclui pitiríase rósea, psoríase e LES. A pitiríase rósea é uma erupção pápulo-escamosa aguda comum com duração média de 4 a 10 semanas. As lesões são frequentemente pruriginosas e afectam sobretudo adolescentes e jovens adultos. Porém, nesta entidade as pápulas têm uma forma elipsóide e apresentam um anel de descamação periférico e associam uma ou mais placas maiores (“lesão mãe”), e outras mais pequenas, tipicamente distribuídas ao longo das linhas de clivagem do tronco, mas sem predilecção pelo tórax anterior, contrariamente à DS. (50)

A nível das áreas intertriginosas, a psoríase inversa, candidíase e, raramente, histiocitose de células de Langerhans fazem diagnóstico diferencial com DS. (3)

Na infância, o principal diagnóstico diferencial de DS é a dermatite atópica (DA). A DA é uma doença inflamatória que, em 50% dos casos surge no primeiro ano de vida. Durante a infância predomina a forma aguda, que se caracteriza por placas ou pápulas eritematosas, muito pruriginosas, com escoriações, vesículas e exsudato seroso sobre a pele eritematosa. (51) Tal como na DS infantil, a face e couro cabeludo são habitualmente afectados, mas na DA a região centro-facial, incluindo os sulcos nasogenianos e naso-labiais são habitualmente poupados. Ainda, a DA, no recém-nascido, geralmente atinge também as regiões convexas dos braços e coxas e, numa idade

posterior, também a fossa poplíteia e antecubital. Ao contrário da DS infantil, a DA poupa habitualmente a área da fralda, pelo que o atingimento desta área favorece o diagnóstico de DS. (42) A história familiar e pessoal de atopia pode ajudar na distinção das duas entidades, já que a dermatite atópica está, em 50 a 80% dos casos, associada a outras doenças mediadas por IgE, como rinite e asma alérgicas. (51) (52) Além disto, a DA tem um curso crónico e recidivante contrariamente à forma infantil da DS que regride espontaneamente. Outros aspectos a ter em conta são a intensidade do prurido, que é muito menor na DS infantil, e a presença frequente de xerose na DA. (51)

Apesar das diferenças apontadas, o diagnóstico diferencial entre as duas doenças é desafiante, havendo inclusive alguns autores que consideram a DS do recém-nascido uma variante clínica da DA. (51)

No imunodeprimido, é ainda necessário considerar a presença de dermatofitoses, como a *tinea faciei*, que com maior frequência afecta esta população, podendo mimetizar a DS. Na dermatofitose da face, as manchas ou placas são bem demarcadas, com forma anelar e bordos elevados, com coloração rosa-avermelhada e com descamação mínima. Em caso de dúvida deve-se proceder ao exame microscópico de uma amostra de escamas com hidróxido de potássio para observar a presença de hifas. (46) (2)

## **HISTOPATOLOGIA**

As características histopatológicas da DS variam de acordo com a evolução clínica da doença. Na DS aguda e subaguda há um infiltrado perivascular escasso de linfócitos e histiócitos, espongiose ligeira a moderada, ortoqueratose e paraqueratose focais. O achado mais característico é a presença de escamas repletas de neutrófilos a bloquear a abertura dos infundíbulos foliculares que se encontram dilatados.

Na forma crónica, para além destas características há também vénulas e capilares marcadamente dilatados no plexo superficial. (2) (43)

Nos doentes com DS e SIDA, o padrão histopatológico é diferente do acima exposto. As biópsias cutâneas demonstram paraqueratose muito disseminada, necrose queratinocitária, exocitose de neutrófilos e infiltrados perivasculares superficiais de plasmócitos. A hiperqueratose é comum em lesões de longa data (Tabela 3). (42)

	<b>Dermatite Seborreica Clássica</b>	<b>Dermatite Seborreica associada a SIDA</b>
Epiderme	Paraqueratose focal	Paraqueratose disseminada
	Raros queratinócitos necróticos	Muitos queratinócitos necróticos
	Espongiose proeminente	Espongiose escassa
Derme	Vasos de parede fina	Vasos de parede espessada
	Poucos plasmócitos	Muitos plasmócitos
	Sem leucocitoclasia	Leucocitoclasia focal

**Tabela 3** - Diferenças histopatológicas entre a dermatite seborreica clássica e a dermatite seborreica associada à SIDA.

Adaptado de Plewig et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.: McGraw-Hill; 2008. p. 219-225.

## **TRATAMENTO**

A DS é uma dermatose crónica com tendência a recidivar, não existindo até ao momento nenhum tratamento curativo. O doente adulto deve ser informado deste facto e, de que todas as modalidades terapêuticas aliviam temporariamente os sintomas até à próxima recidiva. Assim, o tratamento passa pelo controlo da doença de forma a evitar futuras recidivas, primando igualmente pela segurança. (43)

Os principais objectivos terapêuticos são o controlo sintomático, através da remoção das escamas/crostas e redução do eritema e prurido, bem como a inibição da colonização fúngica e infecção secundária. (43) Para os alcançar, existem não só várias opções farmacológicas, mas também medidas não farmacológicas que devem ser transmitidas ao doente. O uso diário de produtos de limpeza da pele pouco agressivos, a aplicação de emolientes na forma de emulsão ou cremes suaves e contendo substâncias que controlam a seborreia são benéficos. Ademais, o doente deve evitar a irritação das lesões activas através da remoção mecânica das escamas ou uso preparações queratolíticas. É ainda essencial o conhecimento e evicção dos factores de agravamento da doença, como por exemplo, o stress e o clima invernal. Contrariamente, a exposição solar durante os meses de verão tem um efeito positivo na doença. (53) (54)

As opções farmacológicas incluem corticosteróides tópicos de baixa potência, agentes antifúngicos, imunomoduladores e queratolíticos em várias formulações.

Na maioria dos casos, o tratamento tópico é suficiente, ficando as opções sistémicas reservadas para casos de DS disseminada ou refractária ao tratamento tópico.

Inicialmente, o tratamento da DS focava-se sobretudo em fármacos com propriedades anti-inflamatórias. Actualmente, procura-se incluir no esquema terapêutico agentes antifúngicos. (38)

Os corticosteróides tópicos de potência leve a moderada em monoterapia são eficazes no controlo sintomático, porém, quando descontinuados, a doença recidiva rapidamente. (53) Ademais, se usados de forma crónica, podem causar atrofia, eritema e telangiectasias, sobretudo na face, ou iniciar/exacerbar rosácea e dermatite perioral. (2)

Os antifúngicos tópicos são considerados a terapêutica primária da dermatite seborreica, porque, ao reduzirem a carga de *Malassezia spp.*, conseguem aumentar o tempo entre as recorrências quando comparados com os corticóides. Portanto, para obtenção de um esquema terapêutico que seja eficaz, seguro e associado a baixas taxas de recorrência, um agente antifúngico deve ser utilizado, em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. (53)

Nos indivíduos imunodeprimidos e naqueles com doenças neurológicas, a DS é mais resistente ao tratamento.

## ❖ **TRATAMENTO TÓPICO**

As terapêuticas tópicas são o componente central do tratamento da DS, visto tratar-se de uma doença cutânea, recorrente, geralmente leve e que responde bem a estes agentes. (55)

O agente tópico ideal é aquele que apresenta uma boa penetração cutânea, com um excipiente que potencie a absorção do princípio activo e, simultaneamente, actue como um reservatório para libertação prolongada do fármaco activo. (53)

### **1. Antifúngicos tópicos**

Os antifúngicos tópicos são considerados agentes de primeira linha no tratamento da DS, pela capacidade de reduzir a proliferação de *Malassezia spp.* e a subsequente resposta inflamatória. (1)



Dentro dos grupos de antifúngicos tópicos utilizados no tratamento da DS destacam-se os azóis (imidazóis) e a ciclopirox olamina do grupo das hidroxipironas.

Os imidazóis inibem alguns passos da biossíntese do ergosterol, um dos maiores constituintes da membrana celular fúngica, responsável pela sua fluidez e integridade. (56) Desta classe de antifúngicos, o composto mais utilizado é o cetoconazol, que demonstrou uma eficácia semelhante aos corticosteróides tópicos mas com a vantagem de remissões mais prolongadas. (43) (57) Em Portugal, o cetoconazol está disponível sob a forma de champô e creme a 2% (58). No caso de DS do couro cabeludo, recomenda-se o uso do champô, uma a duas vezes por semana durante 4 semanas e, após este período, de forma a diminuir as taxas de recorrência, lavar semanalmente ou a cada 2 semanas. Para alcançar a máxima eficácia, deve-se deixar o champô actuar no couro cabeludo durante 5 a 10 minutos antes de enxaguar. (59) (60)

Para a DS que acomete outras áreas cutâneas, opta-se pela utilização de creme com cetoconazol a 2%, uma a duas vezes por dia, durante 4 semanas. Posteriormente, para manutenção, recomenda-se a aplicação semanal. (60) (61)

Outros imidazóis utilizados no tratamento da DS são o miconazol, econazol, bifonazol e o sertaconazol. O creme de bifonazol a 1% é igualmente eficaz com a vantagem adicional de só ser necessária uma aplicação diária. O miconazol pode ser usado isoladamente ou em combinação com hidrocortisona. (55) Alguns estudos comparativos apontam o sertaconazol como uma possível modalidade terapêutica eficaz para a DS (62) (63) (64). De facto, estudos farmacocinéticos e de tolerância concluíram que o sertaconazol a 2% tem uma taxa de absorção cutânea rápida e de longa duração mas com absorção sistémica baixa; estudos *in vitro* comparativos de actividade antifúngica demonstraram que o sertaconazol é estatisticamente mais activo que outros azóis como cetoconazol, bifonazol, miconazol e que a terbinafina; estudos clínicos

também demonstraram a sua eficácia na redução do prurido e descamação, com um deles a demonstrar superioridade clínica sobre o cetoconazol a 2% em creme. (53)

A classe dos azóis apresenta uma toxicidade relativamente baixa, sendo por norma fármacos seguros e bem tolerados. Os efeitos anti-androgénicos destes medicamentos surgem apenas com doses bastante elevadas utilizadas por via sistémica (equivalente a 600 a 800mg/dia de cetoconazol oral). É, portanto, improvável que esse efeito ocorra com as doses alcançadas no tratamento tópico. (5)

O elevado risco de toxicidade hepática descrito para o cetaconazol oral não está descrito para a aplicação tópica, embora em situações de disfunção hepática seja recomendada precaução com o seu uso. (58)

A ciclopirox olamina é um antifúngico de aplicação tópica pertencente à classe das hidroxipiridonas, que actua de forma diferente dos azóis, via bloqueio de peroxidases fúngicas, o que lhe confere um baixo potencial para desenvolvimento de resistências. Apresenta uma actividade antifúngica de largo espectro bem como alguns efeitos anti-inflamatórios, inibindo in vitro a acção da 5-lipoxigenase, que interfere na activação dos androgénios locais, e da cicloxigenase, envolvida na formação de mediadores pró-inflamatórios derivados do ácido araquidónico. (56) (5)

A ciclopirox olamina é eficaz no tratamento da DS na forma de creme, gel ou champô a 1% de concentração. (53) É pelo menos tão eficiente como o cetoconazol a 2%, e a taxa de resposta parece ser dose-dependente, obtendo-se melhores resultados com concentrações maiores e uso mais frequente. (65) (66)

A combinação em champô de ciclopirox a 1,5% com ácido salicílico a 3% ou piritionato de zinco a 1% também é eficaz. (67) (68)

São desconhecidas reacções adversas medicamentosas da ciclopirox olamina. (58)

Actualmente, quer a terbinafina, um derivado da alilamina, quer a butenafina, uma benzilamina, não estão indicadas para o tratamento da DS, apesar de diminuírem a carga de *Malassezia spp.* na área em que são aplicadas. (53)

A taxa de proliferação da *M. furfur* é lenta, com duas a várias semanas de intervalo entre recidivas. Os intervalos de descanso terapêutico devem seguir este ritmo. (3)

## **2. Corticosteróides tópicos**

Os corticosteróides são considerados agentes terapêuticos de primeira ou de segunda linha, consoante a gravidade da doença. (69)

Nos casos severos de DS, podem ser usados corticosteróides de baixa ou média potência no início do tratamento, quer em monoterapia ou em combinação com um agente antifúngico, de forma a reduzir rapidamente a inflamação. (55)

Vários estudos comparativos entre corticosteróides e antifúngicos tópicos demonstram a superioridade dos segundos na terapêutica de manutenção. Num estudo que envolveu 70 indivíduos com DS, foi demonstrado que aqueles que receberam tratamento profilático com miconazol (isolado ou em combinação com hidrocortisona) apresentavam melhoria significativa em comparação com os que receberam apenas creme de hidrocortisona a 1%. Os tratamentos com miconazol também reduziram as contagens de *Malassezia spp.* A hidrocortisona tópica também não é superior ao cetoconazol na redução sintomática, e este último consegue reduções do número de *Malassezia spp.* significativamente superiores às da hidrocortisona. O cetoconazol a 2% mostrou ser superior ao dipropionato de betametasona a 0,05% quer na redução sintomática quer na redução das contagens de *Malassezia spp.* (55)

Os corticosteróides tópicos estão disponíveis numa variedade de formulações, devendo o clínico seleccionar a potência e forma farmacêutica de acordo com a gravidade e os locais afectados pela doença. O uso de uma formulação não irritante e, preferencialmente, hidratante como um hidrogel, uma emulsão ou creme emoliente pode ser útil. (69)

De uma forma geral, deve ser escolhida a preparação que inclua o corticóide menos potente na concentração mais baixa possível para que haja eficácia terapêutica. A sua utilização não deve ultrapassar as duas aplicações diárias. A potência relativa dos corticosteróides é apresentada na tabela 4. (58)

Os níveis dessa absorção estão na razão directa da dimensão da superfície corporal tratada (habitualmente reduzida na DS do adulto) e da duração do tratamento. Deve também lembrar-se que se observa uma absorção aumentada nas zonas de pele fina e nas áreas erosionadas, e que também a oclusão, nomeadamente nas pregas ou na área das fraldas, potencia a sua absorção. (58)

A utilização prolongada ou frequente deve ainda ser evitada pelo risco de efeitos adversos locais, nomeadamente atrofia, teleangiectasias, púrpura, estrias/sugilações, hipertricose, rosácea e dermatite perioral.

Na maioria dos casos, os corticóides de baixa a moderada potência são eficazes na rápida redução sintomática. Porém, quando a DS do couro cabeludo tem um envolvimento difuso e se associa a prurido intenso, pode ser necessário recorrer a agentes de maior potência.

Geralmente, estes fármacos são utilizados no máximo durante 1 a 4 semanas, com respostas sintomáticas rápidas. Ao invés da descontinuação abrupta, o desmame progressivo pode, potencialmente, reduzir o risco de recidiva. (69)

Potência (grupo)	DCI	Nome Comercial	Formulação	Embalagem
<u>Muito elevada</u> (I)	Dipropionato de Betametasona 0,05% em veículos com propilenoglicol	<i>Diprolene</i>	Gel e pomada	15, 45, 50 g
	Propionato de Clobetasol 0,05%			
	Propionato de halobetasol 0,05%			
<u>Elevada</u> (II)	Amcinonida 0,1%			
	Dipropionato de Betametasona 0,05%			
<u>Média-Elevada</u> (III)	Propionato de Fluticasona 0,005%	<i>Cutivato</i>	Pomada	15, 30, 60 g
	Acetonido de Triamcinolona 0,5%	<i>Cinalog</i>		
<u>Média</u> (IV e V)	Valerato de Betametasona 0,1%			
	Butirato de hidrocortisona 0,1%	<i>Locoid</i>	Pomada	5, 10, 15, 30, 45 g
	Probutato de hidrocortisona 0,1%	<i>Pandel</i>	Creme	15, 45, 80 g
	Valerato de Hidrocortisona 0,2%	Westcort	Creme, Pomada	14, 45, 60 g (creme e pomada) 120 g (creme)
	Furoato de Mometasona 0,1%	<i>Mometasona Mylan</i>	Pomada	10, 15, 20, 30, 50, 60, 100 g
<u>Baixa</u> (VI)	Dipropionato de Alclometasona 0,05%	<i>Aclovate</i>	Creme, pomada	15, 45, 60 g
	Desonida 0,05%	<i>Desonate</i>		
<u>Muito Baixa</u> (VII)	Hidrocortisona 1%, 2,5%	_____		

**Tabela 4** – Potência relativa dos corticosteróides tópicos.

(Adaptado de Ference JD, Last AR. Choosing Topical Corticosteroids. American Family Physician. 2009 Janeiro; 79: p. 135-140)

### **3. Sulfureto de selénio**

Os champôs contendo sulfureto de selénio são eficazes no tratamento da DS do couro cabeludo. (59) Em Portugal, existe sob a forma de champô numa concentração de 2,5%, estando recomendada a sua utilização duas vezes por semana nas duas primeiras semanas, e depois semanalmente. (58) (70)

Este composto tem uma acção queratolítica, resultante da interacção directa entre os queratinócitos e as partículas de sulfureto (42) e uma actividade antifúngica, embora os mecanismos moleculares desta acção anti-fúngica sejam desconhecidos. (59)

O sulfureto de selénio é uma substância particulada, cuja eficácia é dependente do tamanho das partículas. Quanto menor a dimensão da partícula, maior o grau de interacção e, conseqüentemente, maior a eficácia terapêutica. Além disso, o sulfureto de selénio é uma mistura complexa de múltiplas isoformas e a composição relativa das formulações pode afectar a eficácia. (59) (71)

Tanto o champô com 2% de cetoconazol como o champô com 2,5% de sulfureto de selénio são eficazes no tratamento de *Pitiríase capitis*, mas o cetoconazol é melhor tolerado. (55)

Apenas 1% do sulfureto de selénio aplicado topicamente é absorvido via sistémica e, por isso, os efeitos secundários são raros e maioritariamente limitados à pele. A nível do local de aplicação pode induzir alterações histológicas como hiperqueratose, acantose e dilatação dos vasos dérmicos. Foram descritos alguns casos de descoloração alaranjada do couro cabeludo após o uso de champôs de sulfureto de selénio, reversível após a interrupção. (72) (73)

#### **4. Inibidores da Calcineurina**

Os inibidores da calcineurina são agentes imunomoduladores capazes de inibir a activação dos linfócitos T e, assim, reduzir a resposta inflamatória. (55) Em Portugal são comercializados o tracolímus, em pomada de 0,03% ou de 0,1%, e o pimecrolímus em creme numa concentração de 1%. (58)

Estes fármacos apresentam propriedades anti-inflamatórias comparáveis às dos corticosteróides tópicos, com as vantagens de estarem associados a períodos de remissão mais prolongados, recidivas mais leves e sem os efeitos cutâneos colaterais dos corticóides. (5) (55) Para além disto, o tracolímus exhibe propriedades antifúngicas. (43)

O efeito secundário mais frequente destes fármacos é a sensação de calor ou queimadura no local de aplicação que regride após os primeiros dias de utilização e que raramente leva à interrupção da terapêutica. Ao contrário dos corticóides, os inibidores da calcineurina não causam atrofia cutânea. (74)

Apesar de utilizados na DS, a sua principal indicação é como agentes terapêuticos na fase aguda ou manutenção da dermatite atópica. (58) (55) Estes fármacos têm um custo elevado (58) e existe alguma controvérsia no que concerne à possibilidade de aumentarem o risco de neoplasias malignas pela imunossupressão sistémica que condicionam. (55) (60) (74)

Embora, relativamente aos corticosteróides, tanto o pimecrolímus como o tracolímus tenham maior durabilidade na redução sintomática, quando comparados com o cetozonazol e com o piritionato de zinco, demonstram menor durabilidade do efeito terapêutico e mais efeitos secundários. (55)

## 5. Piritionato de Zinco

O pitirionato de zinco (PTZ) é o princípio activo de uma variedade de champôs anti-caspa pelos seus efeitos antifúngicos e antimicrobianos. (17) Além disso, possui algumas propriedades particularmente úteis para a sua utilização em champôs: é pouco hidrossolúvel, o que permite a sua retenção no couro cabeludo após remoção do champô; é economicamente acessível para uso regular; e permite formulações galénicas cosmeticamente aceitáveis pela ausência de cor e odor. (59)

Apesar do uso disseminado, o mecanismo antifúngico do PTZ ainda é pouco claro. Algumas hipóteses propostas são a sua capacidade de induzir a privação de ferro na célula fúngica, de aumentar o influxo de cobre ou de despolarizar a membrana celular fúngica, impedindo o transporte transmembranar. (59)

O PTZ é eficaz no tratamento da DS, demonstrando actividade intrínseca contra *Malassezia spp.* (59) Contudo, alguns estudos mostraram que a sua eficácia é inferior à do cetoconazol, não sendo esta evidência limitativa do seu uso na abordagem da DS. (17) De facto, o efeito prático do PTZ depende de múltiplos vectores, como o tamanho e a forma das partículas, que determinam a quantidade depositada, o grau de cobertura do couro cabeludo e a disponibilidade do material depositado após enxaguar o champô. Por exemplo, as partículas de 2,5 micrómetros são ideais para uma ampla cobertura do couro cabeludo durante a aplicação do champô. Desta forma não se pode generalizar a eficácia dos champôs baseados em PTZ. (59)

O PTZ é seguro, não sendo conhecidas reacções adversas medicamentosas. (58)  
(59)



## **6. Medicamentos Queratolíticos**

Maioritariamente formulados como champôs, os agentes queratolíticos incluem o ácido salicílico e o alcatrão mineral. Nenhum tem actividade antifúngica, promovendo o amolecimento, maceração e descamação do epitélio queratinizado. (53)

A sua eficácia no tratamento da DS do couro cabeludo não está bem definida, sendo principalmente adjuvantes para redução da descamação. (69)

O ácido salicílico pode ser usado em todas as situações de hiperqueratose e descamação. Apenas concentrações de ácido salicílico iguais ou superiores a 3% são verdadeiramente queratolíticas, abaixo deste limiar têm um efeito predominantemente plástico e emoliente. Os efeitos colaterais nestas concentrações são raros. (58)

O alcatrão mineral é mais activo que o ácido salicílico pois, além das propriedades queratolíticas, também possui propriedades anti-inflamatórias. (58)

Num estudo controlado e randomizado, a utilização de um champô com 4% de alcatrão mineral reduziu de forma significativa a DS do couro cabeludo quando comparado com o placebo e, este benefício foi mais acentuado quando se combinou alcatrão mineral com ciclopirox.olamina. (55)

Contudo, o seu potencial efeito carcinogénico tem determinado uma utilização cada vez mais ponderada e a retirada progressiva do mercado das preparações não sujeitas a receita médica. (58) Acresce ainda a possibilidade de os produtos à base de alcatrão mineral poderem tingir o cabelo mais claro. (69)

## **7. Sais de Lítio**

Tanto o succinato de lítio como o gluconato de lítio demonstraram eficácia no tratamento da DS. (55) Embora alguns estudos tenham demonstrado a sua eficácia *in*

*vitro* contra *Malassezia spp*, pensa-se que não sejam agentes fungicidas específicos mas antes agentes anti-inflamatórios. (42) (55)

Os cremes de gluconato de lítio a 8% e de succinato de lítio a 8%, usadas duas vezes ao dia durante oito semanas, demonstraram melhores resultados na remissão completa da DS quando comparadas com o placebo. O succinato de lítio também demonstrou sucesso no tratamento da DS da face em doentes infectados pelo VIH. (42) (55)

## **8. Metronidazol**

O metronidazol tópico é comercializado em Portugal sob a forma de creme, gel e emulsão em concentrações de 0,75% ou de 1%. (58)

Trata-se de um de um agente com actividade antimicrobiana e anti-inflamatória, que é indicado para o tratamento da rosácea e que tem sido estudado pela sua possível eficácia no tratamento da DS. (53) No entanto, os estudos são limitados e com resultados contraditórios. (55)

## **❖ TRATAMENTO SISTÉMICO**

A primeira linha no tratamento da DS é a terapêutica tópica. No entanto, nos casos de doença disseminada ou refractária ao tratamento tópico, a terapêutica oral pode ser vantajosa. (42)

A toma diária de 200mg de itraconazol durante 7 dias é eficaz no tratamento da DS, parecendo ser o fármaco de escolha quando a DS tem indicação para tratamento sistémico. Por pertencer ao grupo dos triazóis, não apresenta o mesmo potencial de hepatotoxicidade que o cetoconazol oral, o qual já não é comercializado em Portugal.

A toma de 250mg de terbinafina durante 6 semanas não mostrou benefício no tratamento da DS facial comparativamente ao placebo, mas a nível das áreas corporais não expostas provou melhoria significativa das lesões. (55) A terbinafina tem fraca actividade antifúngica contra *Malassezia spp.*, não sendo eficaz no tratamento da pitíriase versicolor, outro distúrbio cutâneo causado por *Malassezia spp.* Isto sugere que a terbinafina actue por outro mecanismo no tratamento da DS. (42) (75)

A eficácia terapêutica do itraconazol e da terbinafina pode ser explicada pela excreção destes agentes no sebo. Após 4 dias de tratamento com 200mg de itraconazol, os níveis alcançados na secreção sebácea são muito mais elevados que os alcançados pelos antifúngicos mais antigos como o cetoconazol. Acresce ainda o facto de o itraconazol ser detectável no sebo por mais de duas semanas após o término da terapêutica. (42)

A isotretinoína oral tomada diariamente em baixas doses (0,05 a 0,10 mg/Kg de peso corporal) por vários meses pode ser útil em alguns casos mais refractários de DS. (5) (43)

## ❖ **FOTOTERAPIA**

### **1. Radiação Ultra-violeta (UVB)**

Os doentes com DS frequentemente apresentam melhoria da sua condição durante o verão. As radiações UVA e UVB têm um efeito inibitório directo no crescimento das culturas de *Malassezia spp.*

Um estudo prospectivo, que avaliou 18 indivíduos com DS grave tratados três vezes por semana com radiação UVB até a um máximo de dois meses, demonstrou que todos responderam bem à fototerapia, especialmente aqueles com doença disseminada.

As maiores limitações da irradiação UVB são a frequência das visitas à unidade de fototerapia (em média são necessárias 23 sessões), a rápida recorrência da doença 2 a 6 semanas após conclusão do tratamento e os riscos associados ao exceder a dose cumulativa máxima segura ao longo da vida. (55)

## **2. Psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA)**

A terapêutica combinada de psoraleno e radiação ultravioleta A tem sido usada com sucesso nas formas eritrodérmicas de DS. (43) Além disso, a administração de PUVA também conduziu à regressão das lesões cutâneas de doentes infectados pelo VIH. (55)

No entanto, foram reportados alguns casos de DS da face de novo durante tratamento com PUVA em doentes com psoríase. (55)

## **CONCLUSÃO**

A dermatite seborreica é uma doença cutânea inflamatória frequente, que na idade adulta apresenta um curso crónico e recidivante, afectando negativamente a qualidade de vida do doente. Apesar de descrita há mais de um século, a etiopatogenia da doença ainda não está completamente esclarecida e não existe, actualmente, um tratamento realmente curativo. Desta forma, doente e clínico devem cooperar de forma a encontrar a melhor estratégia que simultaneamente controle a sintomatologia e prolongue o tempo entre recidivas.

O doente deve identificar e evitar os factores agravantes da doença, como o stress e o clima frio e seco, bem como adquirir hábitos diários de limpeza facial de forma a reduzir a seborreia cutânea, evitando, contudo, produtos demasiado irritativos.

O clínico deve inicialmente primar por um esquema farmacológico de aplicação tópica, só sendo aceitável optar por fármacos sistémicos nas formas de DS disseminadas ou refratárias ao tratamento tópico.

Os agentes antifúngicos tópicos afiguram-se como a terapêutica base da doença, por serem a classe farmacológica que melhor controla as recidivas. Deste modo, o esquema terapêutico eficaz no controlo da doença deve incluir um antifúngico, em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. Em aplicação tópica, o cetoconazol, bifonazol, sertaconazol e o ciclopirox olamina são eficazes e seguros.

Os corticosteróides tópicos controlam de forma rápida a inflamação, mas não dispõem da mesma capacidade de controlo das recidivas que os antifúngicos tópicos. Podem ser usados no início do tratamento para redução rápida dos sintomas, mas devem ser descontinuados, de forma progressiva, ao fim de 4 semanas, pelos potenciais efeitos adversos locais.

Apesar de os inibidores da calcineurina, tacrolímus e pimecrolímus, serem tão eficazes como os corticóides na redução da inflamação sem apresentarem os efeitos adversos destes, são fármacos de elevado custo, tornando o tratamento a longo prazo dispendioso. Além disso não têm a mesma durabilidade na remissão da doença como os antifúngicos.

O piritionato de zinco é seguro e eficaz no tratamento da DS do couro cabeludo. No entanto, a eficácia depende de vários factores intrínsecos das partículas.

Os agentes queratolíticos, como o ácido salícico e o alcatrão mineral são adjuvantes na redução da descamação, sem promoverem um controlo da inflamação. O uso de alcatrão activado deve ser cauteloso pelo potencial carcinogénio.

O sulfureto de selénio apesar de eficaz no tratamento da DS apresenta maior incidência de efeitos adversos que o cetoconazol, não sendo tão bem tolerado.

O itraconazol oral é o fármaco de escolha para o tratamento sistémico da DS grave.

Tendo em conta que a exposição a radiação UVA e UVB promove a inibição do crescimento de *Malassezia*, alguns estudos referem benefícios com a fototerapia UVB e PUVA.

## **AGRADECIMENTOS**

Foi um privilégio contar com a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Gonçalo ao longo da elaboração da tese de mestrado a que me propus, pelo total apoio, disponibilidade e opinião crítica.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013; 31: p. 343-351.
2. Wolff K, Johnson RA. Seborrheic Dermatitis. In Wolff K, Johnson RA. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 6th ed.: The McGraw-Hill Companies; 2009. p. 48-51.
3. Reider N, Fritsch PO. Other Eczematous Eruptions. In Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*.: Elsevier; 2012. p. 219-221.
4. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, Todd G, Hordinsky M. A Comprehensive Pathophysiology of Dandruff and Seborrheic Dermatitis- Towards a More Precise Definition of Scalp Health. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93: p. 131-137.
5. Sampaio AL, Vargas TJ, Nunes AP, Mameri ÂC, Silva MR, Carneiro SC. Dermatite Seborreica. *An Bras Dermatol*. 2011; 86: p. 1061-1074.
6. Johnson BA, Nunley JR. Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Am Fam Physician*. 2000; 61: p. 2703-2710.
7. Palamaras I, Kyriaki KP, Stavrianeas N. Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26: p. 523–529.
8. Schechtman R, Midgley G, Hay R. HIV disease and Malassezia yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1995; 133: p. 694-8.
9. Daneshpazhooh M, Nazemi T, Bigdeloo L, Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatric Dermatology*. 2007; 24: p. 317-20.
10. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children . admitted to a clinical genetics unit. *Clinical Genetics*. 1996; 50: p. 317-20.
11. Turlier V, Durbise CVE, Bacquey A, LeJeune O, Soares RO, Lauze C, et al. Clinical and . Biochemical Assessment of Maintenance Treatment in Chronic Recurrent Seborrheic Dermatitis: Randomized Controlled Stud. *Dermatology and Therapy*. 2014; 4: p. 43-59.
12. Aspíroz MC, Moreno L, Rubio MC. Taxonomía de Malassezia furfur: estado de la cuestión. . *Rev Iberoam Mico*. 1997: p. 147-149.
13. Lee YW, Byun HJ, Beom JK, Dong HK, Lim YY, Lee JW, et al. Distribution of Malassezia . Species on the Scalp in Korean Seborrheic Dermatitis Patients. *Annals of Dermatology*. 2011; 23: p. 156-161.
14. Sugita T, Tajima M, Ito T, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. Antifungal Activities of Tacrolimus and Azole Agents against the eleven Currently Accepted Malassezia Species. *J Clin*



- . Microbiol. 2005; 43: p. 2824–2829.
- 15 Hay R. Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. *British Journal of Dermatology*. 2011; 165: p. 2-8.
- 16 Pedrosa AF, Lisboa C, Gonçalves AR. Malassezia infections: A medical conundrum. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71: p. 170-176.
- 17 Mokos ZB, Kralj M, Basta-Juzbašić A, Jukić IL. Seborrheic Dermatitis: An Update. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2012; 20: p. 98-104.
- 18 Heng MC, Henderson CL, Barker DC, Haberfelde G. Correlation of *Pityosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990; 23: p. 82-86.
- 19 Franchimont CP, Arrese JE, Durupt G, Ries G, Cauwenbergh G, Pierard GE. Correlation between *Malassezia* spp load and dandruff severity. *Journal De Mycologie Medicale*. 1998; 8: p. 83-86.
- 20 Piérard G, Ausma J, Henry F, Vroome V, Wouters L, Borgers M, et al. A pilot study on seborrheic dermatitis using pramiconazole as a potent oral anti-*Malassezia* agent. *Dermatology*. 2007; 214: p. 162-169.
- 21 Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. Molecular Analysis of *Malassezia* Microflora in Seborrheic Dermatitis Patients: Comparison with Other Diseases and Healthy Subjects. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008; 128: p. 345-351.
- 22 Oh BH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Epidemiologic Study of *Malassezia* Yeasts in Seborrheic Dermatitis Patients by the Analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Annals of Dermatology*. 2010; 22: p. 149-155.
- 23 Zarei-Mahmoudabadi , Zarrin M, Mehdinezhad F. Seborrheic dermatitis due to *Malassezia* species in Ahvaz, Iran. *Iranian Journal of Microbiology*. 2013; 5: p. 268-71.
- 24 Zaidi Z, Wahid Z, Cochinwala R, Soomro M, Qureishi A. Correlation of the density of yeast *Malassezia* with the clinical severity of seborrhoeic dermatitis. *J Pak Med Assoc*. 2002; 52: p. 504-506.
- 25 DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, Kenneally DC, Schwartz JR, Dawson TL. Three Etiologic Facets of Dandruff and Seborrheic Dermatitis: *Malassezia* Fungi, Sebaceous Lipids, and Individual Sensitivity. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2005; 10: p. 295-7.
- 26 Clift DC, Dodd HJ, Kirby JD, Midgley G, Noble WC. Seborrheic dermatitis and malignancy. An investigation of the skin flora. *Acta Derm Venereol*. 1988; 68: p. 48-52.
- 27 Pechère M, Krischer J, Remondat C, Bertrand C, Trelu L, Saurat JH. *Malassezia* spp carriage

- . in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol.* 1999; 26: p. 558-61.
- 28 Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the . etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 2005; 10: p. 194-7.
- 29 Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic Dermatitis: An Overview. *Am Fam . Physician.* 2006; 74: p. 125-30.
- 30 Ostlere LS, Taylor CR, Harris DW, Rustin MH, Wright S, Johnson M. Skin surface lipids in . HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol.* 1996; 35: p. 276-9.
- 31 Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D, Scheynius A, Faergemann J, Söderström T. An . immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology.* 1991; 16: p. 331-8.
- 32 Jensen BL, Weismann K, Sindrup JH, Søndergaard J, Schmidt K. Incidence and prognostic . significance of skin disease in patients with HIV/AIDS: a 5-year observational study. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80: p. 140-3.
- 33 Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, Jemec GB, Ottevanger V, Skov PS, et al. Immune . reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Natl Med Assoc.* 1990; 22: p. 739-42.
- 34 Prohic A. Distribution of *Malassezia* species in seborrhoeic dermatitis: correlation with . patients cellular immune status. *Mycoses.* 2009; 53: p. 344-349.
- 35 Ashbee IIR, Tlollatid KTli, Cutiliffe WJ. Cell-mediated immune responses to *Malassezia . furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Experimental Dermatology.* 1994; 3: p. 106-112.
- 36 Bergbrant IM. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: cultural, immunological and . clinical studies. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1991; 167: p. 1-36.
- 37 Faergemann J, Bergbrant IM, Dohsé M, Scott A, Westgate G. Seborrhoeic dermatitis and . *Pityrosporum (Malassezia) folliculitis*: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *British Journal of Dermatology.* 2001; 144: p. 549-56.
- 38 Parry ME, Sharpe GR. Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response . to *Malassezia* yeast. *British Journal of Dermatology.* 1998; 139: p. 254-263.
- 39 Arsic Arsenijevic V, Milobratovic D, Barac A, Vekic B, Marinkovic J, Kostic V. A laboratory- . based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of *Malassezia* yeasts, their different species and enzymes production. *BMC Dermatology.* 2014; 14: p. 1-9.

- 40 Villares JC, Carlini EA. Sebum secretion in idiopathic Parkinson's disease: effect of . anticholinergic and dopaminergic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1989; 80: p. 57-63.
- 41 Martignoni E, Godi L, Pacchetti C, Vignoli EB, Albani G, Mancini F, et al. Is seborrhea a sign . of autonomic impairment in Parkinson's disease? *J Neural Transm*. 1997; 104: p. 1295-304.
- 42 Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *European Academy of Dermatology and . Venereology*. 2004; 18: p. 13-26.
- 43 Plewig G, Jansen T. Seborrheic Dermatitis. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, . Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.: McGraw-Hill; 2008. p. 219-225.
- 44 Misery L, Touboul S, Vinçot C, Dutray S, Rolland-Jacob G, Consoli SG, et al. Stress and . seborrheic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134: p. 833-7.
- 45 Sarkar R, Garg VK. Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76: . p. 341-347.
- 46 Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, Luzzati R, Trevisan G. Seborrheic Dermatitis – . An Early and Common Skin Manifestation in HIV Patients. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008; 16: p. 226-230.
- 47 Sontheimer RD, Costner MI. Dermatomyositis. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest . BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.: McGraw-Hill; 2008. p. 1537-1551.
- 48 Pelle MT. Rosacea. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. . *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.: McGraw-Hill; 2008. p. 704-709.
- 49 Costner MI, Sontheimer RD. Lupus Erythematosus. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, . Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.: McGraw-Hill; 2008. p. 1516-1535.
- 50 Blauvelt A. Pityriasis Rosea. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell . DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.: McGraw-Hill; 2008. p. 363-366.
- 51 Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). In Wolff K, . Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.: McGraw-Hill; 2008. p. 147-158.
- 52 Silva MR, Sampaio AL, Carneiro S. Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of . atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2014; 32: p. 109-115.
- 53 Elewski BE. Safe and Effective Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Cutis*. 2009; 333-338: p. . 83.

- 54 Faergemann J. Management of Seborrheic Dermatitis and Pityriasis Versicolor. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1: p. 75-80.
- 55 Stefanaki I, Katsambas A. Therapeutic Update on Seborrheic Dermatitis. *Skin Therapy Letter.* 2010; 15: p. 1-8.
- 56 Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter.* 2006; 19: p. 130-9.
- 57 Wannanukul S, Chiabunkana J. Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87 Suppl 2: p. 68-71.
- 58 INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I/M. *Prontuário Terapêutico INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I/M*, editor.; 2012.
- 59 Schwartz JR, DeAngelis YM, Dawson TL. *PG Science: The Magic Behind the Brand.* [Online].; 2012 [cited 2015 January 24. Available from: [http://www.pgscience.com/files/pdf/Dr. Thomas Dawson/TRI\\_book\\_chapter\\_Ch12\\_Dand\\_ruff.pdf](http://www.pgscience.com/files/pdf/Dr._Thomas_Dawson/TRI_book_chapter_Ch12_Dand_ruff.pdf).
- 60 Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, Foged RL, Saunte DM. Evidence-based Danish Guidelines for the Treatment of Malassezia-related Skin Diseases. *Acta Derm Venereol.* 2014; 95: p. 12-19.
- 61 Goldenberg G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *The journal of clinical and aesthetic dermatology.* 2013; 6: p. 44-49.
- 62 Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Ann Parasitol.* 2013; 59: p. 73-77.
- 63 Goldust M, Rezaee E, Rouhani S. Double blind study of sertaconazole 2% cream vs. clotrimazole 1% cream in treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59: p. 25-29.
- 64 Lotti T, Goldust M, Rezaee E. Treatment of seborrheic dermatitis, comparison of sertaconazole 2% cream versus ketoconazole 2% cream. *J Dermatolog Treat.* 2013; Epub ahead of print.
- 65 Ratnavel RC, Squire RA, Boorman GC. Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18: p. 88-96.
- 66 Altmeyer P, Hoffmann K. Efficacy of different concentrations of ciclopirox shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: results of a randomized, double-blind,

- . vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol*. 2004; 43 Suppl 1: p. 9-12.
- 67 Squire RA, Goode K. A randomised, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate . comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral) for the treatment of dandruff/seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2002; 13: p. 51-60.
- 68 Lorette G, Ermosilla V. Clinical efficacy of a new ciclopiroxolamine/zinc pyrithione shampoo . in scalp seborrheic dermatitis treatment. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: p. 558-564.
- 69 Del Rosso JQ. Adult seborrheic dermatitis: A status report on practical topical management. . *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011; 4: p. 32-37.
- 70 National-Toxicology-Program. Selenium Sulfide. *Rep Carcinog*. 2011; 12: p. 376-377.
- .
- 71 Lin AN, Reimer RJ, Carter DM. Sulfur revisited. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18: p. 553-558.
- .
- 72 Gilbertson K, Jarrett R, Bayliss S, Berk D. Scalp discoloration from selenium sulfide . shampoo: a case series and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2012; 29: p. 84-88.
- 73 Gillum RE. Hyperpigmentation associated with selenium sulfide lotion. *J Natl Med Assoc*. . 1996; 88: p. 551.
- 74 Ring J, Möhrensclager M, Henkel V. The US FDA 'black box' warning for topical calcineurin . inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf*. 2008; 31: p. 185-198.
- 75 Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic . dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: p. 16-26.
- 76 Elewski B. Safe and Effective Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Cutis*. 2009; 83: p. 333- . 338.