

PAULA ALEXANDRA SANTOS DE PINHO

**EXPERIÊNCIA COM RAIZ DE *BERBERIS VULGARIS* L. EM
CRISES AGUDAS DE DERMATITE ATÓPICA**

Estudo retrospectivo e observacional

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina Tradicional Chinesa submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador - Professor Doutor Henry J. Greten

Categoria - Professor Catedrático convidado.

Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Co-orientadora - Mestre Maria João Santos.

Categoria - Docente convidada.

Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Agradecimentos

À minha família - Vó, Mãe, Pai e Sónia - que me ampara as quedas e com quem celebro as doces vitórias.

Ao Duarte, o meu *shen*.

Às «Fantastic Seven» - Emília Assunção, Iolanda Giordano, Marta Pereira, Susana Martins, Marta Correia, Diana Miranda - e ao Beshoy, pela inspiração e prazer de viver amizades tão puras como estas.

À Maria João, Mestre e sábia, que não hesita em ensinar Medicina Tradicional Chinesa com paixão e boa disposição.

Ao Professor Henry J. Greten e toda a sua equipa, pela generosidade e sabedoria.

Ao Dr. Mário Jorge Castro, pela prontidão e profissionalismo.

À Dra. Maria José Coelho e sua equipa, pela gentileza e altruísmo.

A todos os amigos que me apoiaram durante o curso de mestrado: um bem haja!

Nota Introdutória

Por opção do autor, este trabalho não seguiu a norma do Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

Resumo

Background: A Dermatite Atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica, cujo mecanismo patogénico não está completamente esclarecido. Os sintomas de urticária-prurido-urticária podem perturbar seriamente a qualidade de vida dos pacientes. As formulações tópicas com corticóides, assim como simples cuidados emolientes (ex.: formulações de óleo de amêndoas doces) são frequentemente utilizados. O potencial anti-inflamatório da berberina *in vitro* e *in vivo* levou à avaliação de produtos tópicos que contêm hidroclorito de berberina. Interessamo-nos em saber se um *Cold-Cream* (emulsão de óleo de amêndoa, álcool estearílico e cera de abelhas), um cuidado de nutrição diário, poderia eventualmente ser melhorado com a adição de raiz de *Berberis vulgaris* L., ser tolerado e a dose ajustada, num contexto de procura diária a uma farmácia local. Escolhemos uma farmácia de oficina com experiência na administração de *Berberis*. Descobrimos que os farmacêuticos incentivariam os pacientes a descrever a sua experiência num questionário e, ocasionalmente, tirar fotografias. Este foi o princípio da avaliação retrospectiva destes indivíduos.

Metodologia:

Desenho do estudo: estudo retrospectivo e observacional. **Amostragem:** dezasseis pacientes incluídos no estudo. **Crterios de recrutamento:** diagnóstico clínico independente de DA; utilização da emulsão semi-sólida *Cold-cream* há, pelo menos, três meses; preenchimento do Consentimento Informado. **Parâmetros:** *Score* de auto-avaliação de sintomas - PO-SCORAD®; registo fotográfico opcional. **Recrutamento e recolha de dados:** recolha retrospectiva de dados do registo anual da farmácia; os pacientes foram seleccionados de acordo com os «Crterios de recrutamento». **Intervenção:** aos pacientes que receberam um mínimo de três semanas de tratamento com *Cold-Cream* e que solicitaram um aperfeiçoamento da emulsão semi-sólida foi oferecido um tratamento individualizado pelo farmacêutico que produziu as emulsões semi-sólidas, com raiz de *Berberis vulgaris* L. [Grupo (A), n=11] ou berberina [Grupo (B), n=5], de acordo com as Farmacopeias Chinesa, Alemã e Holandesa. No sentido de controlar a dose individual, os pacientes da farmácia receberam um questionário para descrever a sua experiência antes do tratamento, após 3 dias e após uma semana (questionário PO-SCORAD®). Os pacientes também foram motivados a tirar fotografias das lesões, i.e., registo fotográfico facultativo. Retrospectivamente, os dados dos pacientes foram avaliados, com consentimento informado escrito.

Resultados: Grupo (A): no dia 0 (após tratamento com *Cold-Cream*), 63,6% dos pacientes tinha lesões severas, 36,4% lesões moderadas e 0% lesões ligeiras; no dia 3,

27,3% dos pacientes tinha lesões severas, 63,6% lesões moderadas e 9,1% lesões ligeiras; no dia 7, 9,1% dos pacientes tinha lesões severas, 45,4% lesões moderadas e 45,4% lesões ligeiras. Grupo (B): no dia 0, 40% dos pacientes tinha lesões severas, 60% lesões moderadas e 0% lesões ligeiras; no dia 3, 0% dos pacientes tinha lesões severas, 20% lesões moderadas e 80% lesões ligeiras; no dia 7, 0% dos pacientes tinha lesões severas, 20% lesões moderadas e 80% lesões ligeiras.

Efeitos colaterais do estudo: Um paciente teve urticária no dia dois e descontinuou o tratamento.

Conclusões: Esta experiência permitiu avaliar a eficácia da raiz de *Berberis vulgaris* L., rica em berberina, em crises agudas de dermatite atópica, através do instrumento de avaliação PO-SCORAD®. Constatou-se que a emulsão semi-sólida com raiz de *Berberis vulgaris* L. é eficaz no tratamento de lesões de crises agudas de DA.

Palavras-chave: dermatite atópica, sistema psico-neuroimunitário, fitoterapia chinesa, *Berberis vulgaris* L., berberina, PO-SCORAD®.

Abstract

Background: Atopic Dermatitis Syndrome (ADS) is a chronic cutaneous inflammatory disease, the pathogenic mechanisms of which are not yet fully understood. The cycle of rash-itching-rash can seriously affect the quality of life of patients. Corticoid formulations, as well as mere care (such as almond oil formulations) are frequently used. The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo has led to the evaluation of topical berberine-hydrochloride products. We were interested if Cold-Cream (almond oil, steriarylic alcohol and beeswax emulsion) as a careformula could eventually be fortified as cold cream with *Berberis vulgaris* L. root, how it will be tolerated and the dosage adjusted in the context of everyday consultation in a local pharmacy. We chose a pharmacy with experience in practical *Berberis* administration. We found out that the pharmacists would encourage individuals to write down their experience in a questionnaire and even occasionally take photos of the lesions. This was the basis for a retrospective evaluation of respective costumers.

Methodology:

Design: retrospective and application study. **Sample:** sixteen patients were included in the study. **Recruitment criteria:** independent clinical diagnose of atopic dermatitis syndrome; putting cold-cream ointment for, at least, three months; written consent.

Parameters: score of self-evaluation of symptoms - PO-SCORAD®, eventually "handy photos". **Recruitment and collection of data:** retrospectively collected, based on the annual register of the pharmacy, the patients were selected according to the recruitment criteria. **Intervention:** patients who received a minimum of three weeks of cold cream treatments and who were discontent received individualized offers of treatment by the pharmacist who produced the ointments individually for the patients routinely by *Berberis* r. [Group (A), n=11] or berberine [Group (B), n=5] according to the Chinese, German and Dutch Pharmacopeias. In order to control individual dosage, customers of the pharmacy received a questionnaire to write down their experience with the ointment before the treatment, after 3 days and after one week (questionnaire PO-SCORAD®). Also, patients were encouraged to make photos, i.e. by their handy, of the lesions.

Results: Group (A): on day 0 (after Cold-Cream treatment), 63,6% of patients had severe lesions, 36,4% moderate lesions and 0% light lesions; on day 3, 27,3% of patients had severe lesions, 63,6% moderate lesions and 9,1% light lesions; on day 7, 9,1% of patients had severe lesions, 45,4% moderate lesions and 45,4% light lesions. Group (B): on day 0, 40% of patients had severe lesions, 60% moderate lesions and 0% light lesions; on day 3,

0% of patients had severe lesions, 20% moderate lesions and 80% light lesions; on day 7, 0% of patients had severe lesions, 20% moderate lesions and 80% light lesions.

Side effects: One patient had itching in day two and discontinued the treatment.

Conclusion: This evaluation allowed us to assess the effectiveness of the root of *Berberis vulgaris* L., rich in the alkaloid berberine, in acute attacks of ADS by the evaluation instrument PO-SCORAD®. It was found that the *Berberis vulgaris* L.'s root ointment is effective in treating acute attacks of ADS.

Keywords: atopic dermatitis syndrome, neuroimmunevegetative response, chinese phytotherapy, *Berberis vulgaris* L., berberine, PO-SCORAD®.

Índice

Resumo	v
Abstract.....	vii
Índice.....	ix
Índice de Gráficos.....	xiii
Índice de Tabelas.....	xiii
Índice de Ilustrações	xiv
Abreviaturas.....	xv
Patologia - Visão Ocidental.....	1
Definição.....	1
Epidemiologia	1
Histologia da Pele.....	3
A Epiderme	4
A Derme.....	6
A Hipoderme	6
Fisiopatologia da Dermatite Atópica.....	7
Disfunção Imunológica Primária - <i>Estimulação da Secreção de Imunoglobulina E (IgE)</i>	7
Defeito Primário da Barreira Epitelial - <i>Desregulação Imunológica e Inflamação</i>	8
Fisiopatologia da Dermatite Atópica - <i>Confluência das Duas Hipóteses</i>	8
Fisiopatologia da Dermatite Atópica - <i>O Papel da Filagrina</i>	9
Diagnóstico - Medicina Convencional	11
Diagnóstico Diferencial - <i>Avaliação Primária</i>	12
Sintomatologia - Medicina Convencional	14
Dermatite Atópica Na Infância (< 2 Anos de Idade).....	15
Dermatite Atópica Na Infância (≥ 2 Anos de Idade).....	16
Dermatite Atópica na Idade Adulta	16
Tratamento	17

Prevenção - <i>Higiene</i>	17
Prevenção - Hidratação/Nutrição da Pele.....	18
Prevenção - Controlo do Estado Emocional	18
Prevenção - Medidas Não Farmacológicas	19
Controlo das Lesões - <i>Tratamento</i>	19
Sistema Psico-Neuroimunitário	21
Modelo de Heidelberg's School Of Tradicional Chinese Medicine.....	22
Dermatite Atópica - Medicina Tradicional Chinesa	22
Diagnóstico Segundo Algor-Laedens Theory (ALT)	22
Diagnóstico Segundo «Teoria Das Fases»	23
Sintomatologia - Medicina Tradicional Chinesa.....	24
Alocação das Lesões.....	27
Fitofarmacologia em Medicina Tradicional Chinesa	29
<i>Sapor</i> do Fitofármaco	29
Relação Com <i>Orbs</i> do Fitofármaco.....	30
Comportamento de Temperatura do Fitofármaco	30
Tendência Funcional do Fitofármaco	31
<i>Berberis vulgaris</i> L. - Descrição da Planta.....	32
<i>Berberis vulgaris</i> L. - Constituição Fitoquímica	33
Berberina - O Alcalóide em Estudo.....	34
Berberina - <i>Mecanismo de Acção (Segundo Medicina Convencional)</i>	34
Berberina - <i>Toxicidade</i>	38
Berberina - <i>Efeitos Secundários</i>	38
Berberina - <i>Contra-Indicações</i>	38
Berberina - <i>Mecanismo de Acção (Medicina Tradicional Chinesa)</i>	39
Protocolo de Investigação	41
Objectivos.....	41
Hipóteses.....	41
Grupo de Investigação.....	41
Amostras - Critérios de Inclusão e Exclusão.....	41

Materiais.....	42
Desenho da Experiência.....	42
Resultados.....	43
Outras indicações ou considerações éticas pertinentes.....	43
Resultados	45
Grupo (A) - <i>Cold-Cream</i> com Tintura de <i>Berberis vulgaris</i> L. a 10%.....	45
Grupo (B) - <i>Cold-Cream</i> com berberina a 1%	47
Análise dos Resultados	49
Comparação de PO-SCORAD® entre Grupos.....	49
Discussão.....	51
Visão Ocidental.....	51
Segundo a Medicina Tradicional Chinesa (Modelo de Heidelberg)	51
Validação do PO-SCORAD®.....	52
Matérias-Primas e <i>Cold-Cream</i>	53
Conclusões	54
Bibliografia.....	55
Anexos.....	61
Anexo A - Resposta Imunitária Inata (<i>O Papel dos Linfócitos-T</i>).....	61
Anexo B - Medicina Tradicional Chinesa (<i>Modelo de Heidelberg</i>).....	63
Anexo C - Termodinamismo: <i>Qi</i> vs Bioenergia.....	70
Anexo D - Teoria ALT (Algor-Laedens Theory)	71
Anexo E - PO-SCORAD®.....	74
Anexo F - Emulsão semi-sólida <i>Cold-Cream</i>	76
Anexo G- Resultados (Casos Clínicos).....	77
Anexo H - Consentimento Informado (Modelo)	83

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Avaliação do PO-SCORAD® dos pacientes tratados com emulsão semi-sólida «Cold-Cream com Tintura-mãe de <i>Berberis vulgaris</i> L. a 10%», ao longo de 7 dias.....	45
Gráfico 2 - Avaliação do PO-SCORAD® dos pacientes tratados com emulsão semi-sólida «Cold-Cream com berberina a 1%», ao longo de 7 dias.....	47
Gráfico 3 - Evolução do PO-SCORAD® do Grupo (A), ao longo do tratamento.....	49
Gráfico 4 - Evolução do PO-SCORAD® do Grupo (B), ao longo do tratamento.....	49

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Sinais e alocação das lesões de dermatite atópica na infância (≥ 2 anos de idade)	16
Tabela 2 - Sinais e alocação de lesões de dermatite atópica na idade adulta.....	16
Tabela 3 - Medidas básicas de higiene de um doente com dermatite atópica.....	17
Tabela 4 - Relação causal do tipo de lesão de dermatite atópica, segundo a Medicina Tradicional Chinesa	27
Tabela 5 - Associação da localização das lesões com <i>orbs</i>	28
Tabela 6 - Fitoquímicos da casca da raiz do género <i>Berberis</i>	33
Tabela 7 - Acção farmacológica dos alcalóides maioritários da casca da raiz do género <i>Berberis</i>	35
Tabela 8 - Associação terapêutica de <i>Berberis</i> com outros fitofármacos	40
Tabela 9 - Yin e Yang (conceito metafórico)	63
Tabela 10 - Yin e Yang como critérios-guia de diagnóstico em Medicina Tradicional Chinesa	63
Tabela 11 - Relação Homem/Natureza, segundo a Medicina Tradicional Chinesa	66
Tabela 12 - Explicação neuroquímica da Teoria das Fases de MTC	68

Índice de Ilustrações

Ilustração 1 - Estrutura da pele (Bear, Connors, & Paradiso, 2002, 2ª ed.).....	3
Ilustração 2 - Estratos da epiderme (Brannon 2014).....	4
Ilustração 3 - Estrato córneo (Brannon 2014)	4
Ilustração 4 - Fisiopatologia da dermatite atópica (Services, 2008).....	7
Ilustração 5 - Corte de parafina da pele humana normal - coloração histoquímica da filagrina em citoplasma de queratinócitos com diferenciação terminal (Filagrina: Leica Biosystems, 2015).	9
Ilustração 6 - <i>Berberis vulgaris</i> L.....	32
Ilustração 7- Avaliação percentual da evolução do PO-SCORAD® do Grupo (A), ao longo do tratamento.....	46
Ilustração 8 - Avaliação percentual da evolução do PO-SCORAD® do Grupo (B), ao longo do estudo.....	48
Ilustração 9 - Representação gráfica da Teoria «Yin e Yang».	64
Ilustração 10 - Vectores de diagnóstico - movimento de qi no organismo (movimentos ascendentes e descendentes, conforme as fases/orbs) e metabolismo basal.	64
Ilustração 11 - Vaso com água - A transferência de calor para o vaso agita as partículas de água; a água representa o critério-guia <i>Yin</i> do organismo humano; quanto menor o <i>Yin</i> , menor a necessidade de calor para atingir o mesmo nível de energia no vaso.	67
Ilustração 12 - Modelo de curva sinusoidal que representa os 6 estádios de ALT (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).....	71
Ilustração 13 - Impresso para preenchimento do PO-SCORAD® do dia.....	74
Ilustração 14 - Elementos-guia para avaliação do PO-SCORAD®.....	75

Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ALT - Algor Laedens Theory

ARN - Ácido Ribonucleico

COX - Ciclooxygenase

CYP - Citocromo P

DA - Dermatite Atópica

FHN - Factor de Hidratação Natural

FNT - Factor de Necrose Tumoral

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucina

MTC - Medicina Tradicional Chinesa

ON - ÓxidoNítrico

PO-SCORAD® - Patient Oriented Scorad

TSLP - Thymic Stromal LymphoProtein

Patologia - Visão Ocidental

Definição

A DA é uma doença inflamatória comum de causa complexa, resultante de uma relação dinâmica entre o meio ambiente, factores imunológicos e genéticos individuais.

Esta patologia é conhecida pelo senso comum por «eczema», «eczema atópico» ou «dermatite». No entanto, o termo médico mais correcto é «**dermatite atópica**» (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015).

Apesar de muitas vezes associada a episódios de perturbações alérgicas, não está provada a relação directa destes episódios com crises agudas de DA (O'Regan & Irvine, The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis, 2008; Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015; Manual Merck, 2011). Apenas se verificaram casos em que há uma tendência hereditária para a secreção excessiva de anticorpos (mais propriamente imunoglobulina E) a estímulos variados, como: alergenicos, *stress* emocional, variações de temperatura e humidade, infecções bacterianas da pele, alimentos ou tecidos (Manual Merck, 2011).

Epidemiologia

Ao longo das últimas 3 décadas foram realizados estudos epidemiológicos a nível mundial, que permitiram concluir que a DA é mais comum em crianças, verificando-se actualmente um crescimento mais acentuado nesta população do que há 30 anos (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014; Manual Merck, 2011). Embora ainda sem causa determinada, são mais evidentes na prática clínica os seguintes factores de risco (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

- **Antecedentes familiares de DA, asma ou febre dos fenos** - factores genéticos associados a uma ou mais destas 3 patologias podem estar na origem do desenvolvimento de DA num indivíduo (perda de funções imunológicas devido à mutação do gene da filagrina - ver **Fisiopatologia da Dermatite Atópica**) (Dermatology W. g., 2013) . Por vezes, o indivíduo desenvolve as 3 patologias em simultâneo, ou ao longo da vida (a asma e a febre dos fenos geralmente manifestam o primeiro sintoma antes dos 30 anos de idade).

- **Ambiente habitacional** - a exposição à poluição de ambientes urbanos e/ou países desenvolvidos, ou a climas frios podem ser factores de risco de desenvolvimento de DA. *Por exemplo: crianças jamaicanas que moram em Londres estão duplamente predispostas ao desenvolvimento de DA do que as crianças, da mesma nacionalidade, que vivem na Jamaica.*
- **Género** - indivíduos do sexo feminino são ligeiramente mais propensos ao desenvolvimento de DA do que os do sexo masculino.
- **Idade da progenitora** - se uma mulher é mãe após o apogeu da sua idade fértil, a probabilidade do filho desenvolver DA é maior.
- **Classe social** - verifica-se um maior número de pacientes com DA em classes sociais superiores.

Segundo dados de um estudo de 2012 da *American Academy of Dermatology*, realizado na população com DA de vários países do mundo, cerca de 60% dos pacientes desenvolve a primeira sintomatologia entre os 3 e os 6 meses de idade, 90% aos 5 anos de idade e raramente se observam os primeiros sintomas na idade adulta (Dermatology W. g., 2013). Independentemente da tonalidade da pele, a DA abrange cerca de 10-20% da população infantil mundial e cerca de 1-3% da população adulta (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015).

Um outro estudo norte-americano, realizado entre 1997 e 2004, permitiu concluir que (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014):

- Houve um aumento de ocorrências de DA, especialmente nas etnias africana e asiática.
- A prevalência de DA em países desenvolvidos aumentou: até 2004, já afectava 15-30% das crianças e 2-10% dos adultos (inicialmente, a prevalência de DA nas crianças era de 10-12% e de 0,9% nos adultos).
- Na China e no Irão a prevalência era de, aproximadamente, 2-3%. A frequência aumentou devido à imigração destes povos para países desenvolvidos. No entanto, a prevalência é maior na população que imigrou para os países desenvolvidos, do que na população nativa, isto é, não é uma questão racial.
- O *ratio* de género **masculino: feminino é 1:1,4**.
- 85% dos casos ocorreu no primeiro ano de vida; 95% dos casos ocorreu antes dos 5 anos de vida.
- A DA pode vir a ter períodos de completa remissão, particularmente na adolescência, com forte recorrência na idade adulta.

- Apesar da prevalência na idade adulta ser inicialmente de 0,9%, o surgimento dos primeiros sintomas foi retardado para essa faixa etária, o que explica o aumento da prevalência na idade adulta.

Alguns estudos sugerem que, quando a DA é diagnosticada na infância, a frequência e intensidade dos seus sintomas tendem a diminuir com a idade (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

- A sintomatologia desaparece completamente em algumas crianças a partir dos 2 anos de idade.
- Cerca de 50% das crianças diagnosticadas com DA terão sintomatologia na idade adulta, embora de uma forma menos severa.
- Não há forma de prever se a doença se tornará crônica.
- A severidade e frequência dos sintomas dependem dos tratamentos e cuidados continuados.

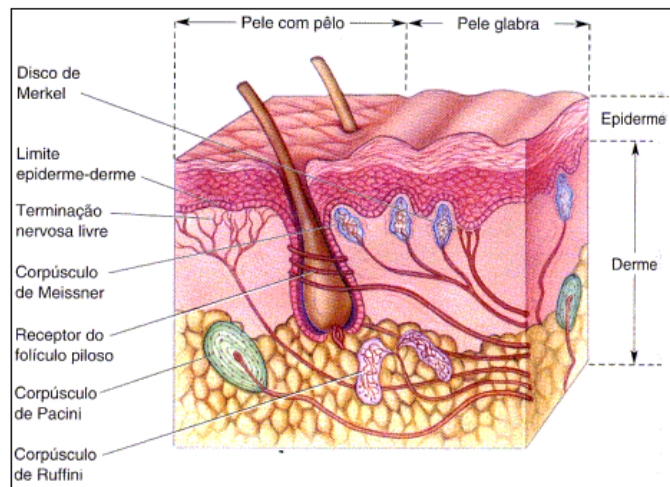
Histologia da Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, composta por 3 camadas: **epiderme** (camada exterior), **derme** e **hipoderme** (camada interior) (Netter & Anderson).

As principais funções da pele são: constituir uma barreira mecânica de defesa contra agentes patogênicos (ex.: microrganismos, radiação ultravioleta), permitir a troca de substâncias hidrófilas e hidrófobas entre os meios interior e exterior (semi-permeabilidade da pele),

regular a temperatura do organismo e constituir um meio de comunicação e socialização (tacto) (Netter & Anderson).

A pele é contígua a mucosas (ex.: nasal, oral, vaginal, anal) e a zona de transição apresenta uma constituição diferente, variável de acordo com a mucosa em causa, não colocando em causa a função de barreira contínua de protecção da pele (Netter & Anderson).



BEAR, M.F., CONNORS, B.W. & PARADISO, M.A. *Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso*. Porto Alegre 2ª ed. Artmed Editora, 2002.

Ilustração 1 - Estrutura da pele (Bear, Connors, & Paradiso, 2002, 2ª ed.)

A pele contém, também, anexos cutâneos, como os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e as glândulas sudoríparas (Netter & Anderson). Estes variam em quantidade conforme a localização no corpo humano e a função fisiológica dos mesmos.

A espessura da pele também varia de acordo com a parte anatômica (ex: a pele é mais espessa na parte posterior do corpo humano e mais fina nas pálpebras).

A pele tem uma microflora natural, composta por microrganismos, cujo crescimento de colônias é restringido pelo sistema imunitário, pH, temperatura, hidratação e exposição à radiação ultra-violeta do organismo hospedeiro, criando uma relação saprófita entre os microrganismos e o corpo humano. São eles: *Staphylococcus epidermidis*, algumas espécies de *Corynebacterium*, *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus*, *Acetobacter*, fungos *Pityrosporum*. Alguns microrganismos podem constituir uma flora transitória, isto é, contactam com o hospedeiro, mas não são capazes de se reproduzir: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, *Enterobacteria coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* e algumas espécies de *Bacillus* (Netter & Anderson).

A Epiderme

O tecido celular da epiderme é composto, maioritariamente, por queratinócitos. Também estão presentes melanócitos (células produtoras de melanina), células de Langerhans e células de Merkel. É uma camada avascular, pelo

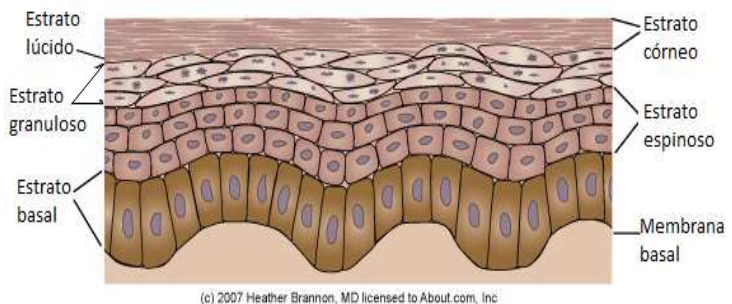


Ilustração 2 - Estratos da epiderme (Brannon 2014)

que é nutrida pelo plexo vascular superficial da derme papilar (Netter & Anderson). A queratinização da epiderme é feita desde o estrato basal até à camada mais superficial da epiderme (estrato córneo), através de maturações morfológicas e bioquímicas sucessivas dos queratinócitos. No estrato córneo, os queratinócitos (corneócitos) encontram-se muito compactados e estão ligados entre si por proteínas, denominadas corneodesmossomas (Netter & Anderson; Brannon, 2014).

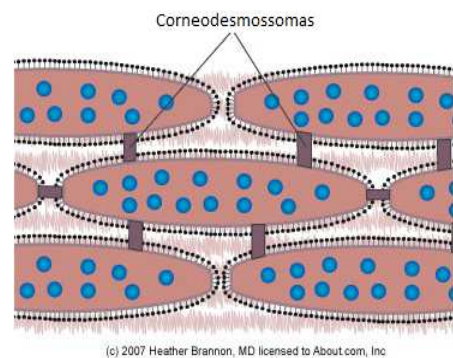


Ilustração 3 - Estrato córneo (Brannon 2014)

O **estrato basal** é a camada mais interna de queratinócitos na epiderme e é responsável pela constante renovação das células

epidérmicas. Cerca de metade dos queratinócitos do estrato basal diferenciam-se morfológicamente, dividem-se e movem-se para o estrato imediatamente superior da epiderme (estrato espinoso) para seguirem o processo de maturação (Brannon, 2014).

Também no **estrato espinoso**, apenas cerca de metade destes queratinócitos se diferencia morfológicamente, divide e move para o estrato granuloso. No estrato granuloso, os queratinócitos perdem o núcleo e começam a sintetizar uma proteína - **queratina**. Há uma reorganização estrutural entre células, queratina e lípidos libertados e sintetizados neste estrato (Brannon, 2014).

No **estrato granuloso**, os queratinócitos produzem grânulos querato-hialínicos de **profilagrina**. A profilagrina é convertida em **filagrina** pela acção enzimática de uma endoprotease intercelular. Neste estrato, a filagrina forma filamentos proteicos e, com o tempo, estes filamentos são rompidos e formam um dos componentes do Factor de Hidratação Natural (FHN)¹, capazes de reter água nos espaços intercelulares dos corneócitos (Netter & Anderson).

O **estrato lúcido** só existe em zonas do corpo onde a pele é mais espessa. É responsável por reduzir a fricção entre os estratos córneo e granuloso (Brannon, 2014).

As células do **estrato córneo** são denominadas **corneócitos**. São achatadas e são compostas, maioritariamente, por queratina, que proporciona resistência à pele e, por serem permeáveis a moléculas de água, permitem a integridade e hidratação da pele. A sua desorganização ou rompimento pode ser a causa de algumas dermatoses (Brannon, 2014; Netter & Anderson).

Os corpos lamelares são formados nos queratinócitos do estrato espinoso e do estrato granuloso. Na maturação dos queratinócitos do estrato córneo, há enzimas proteases que degradam o envelope dos corpos lamelares, libertando vários tipos de lípidos (ácidos gordos livres e ceramidas), proteínas, ADN e ARN da membrana nuclear. Estes fundem-se no estrato córneo e formam uma camada proteolipídica contígua: cada corneócito é coberto por um envelope celular proteico hidrofóbico (ex: loricrina e involucrina, ricas no aminoácido prolina) e lipídico (também hidrofóbico), mas higroscópico, isto é, embora não se dissolvam em água, retêm moléculas de água nessa estrutura. Isto permite manter o balanço hidrolipídico da epiderme, por equilíbrio entre perdas para o exterior ou absorção para o interior do organismo (Brannon, 2014; Netter & Anderson).

¹ O Factor de Hidratação Natural (FHN) localiza-se acima da epiderme e é um conjunto de componentes lipo e hidrossolúveis: cerca de 20% de colesterol (apenas 1/10 está esterificado e funciona como precursor da vitamina D₃), ácidos gordos livres (ex.: ácido oleico) e glicéridos. O pH é de 5-5,5. A barreira gordurosa é interrompida pelos folículos pilosos e pelos canais sudoríparos e tem um papel de protecção contra agentes ambientais externos e infecções (Prista, Alves, & Morgado, 1995).

As enzimas que degradam os corneossomas são responsáveis pelo processo de **descamação**, que permite, por sua vez, a renovação de corneócitos no estrato córneo da epiderme. A actividade destas enzimas é mediada pelo grau de hidratação e pelo pH da epiderme (Brannon, 2014), o que nos permite compreender os mecanismos naturais de esfoliação da pele, face a certas agressões do meio externo.

A Derme

A derme é a camada da pele mais vascularizada e, portanto, a responsável pela nutrição, termo-regulação (através de mecanismos de vasoconstricção/vasodilatação) e hidratação da pele (Netter & Anderson). É subdividida em 2 regiões: região papilar (justaposta à epiderme, separadas pela membrana basal) e região reticular (Prista, Alves, & Morgado, 1995).

A membrana basal é constituída por proteínas específicas, alvo de anticorpos (característico em doenças auto-imunes) (Netter & Anderson) e que é de primordial importância na abordagem fisiopatológica da dermatite atópica.

As glândulas sebáceas e sudoríparas atravessam a derme e constituem uma porta de entrada de medicamentos no organismo (Prista, Alves, & Morgado, 1995). O grau de penetrabilidade dos medicamentos de acção cutânea depende da possibilidade destes diminuírem a viscosidade (responsabilidade do ácido hialurónico) na rede de elastina e colagénico que integram a derme (Prista, Alves, & Morgado, 1995).

A Hipoderme

A hipoderme é constituída por adipócitos, sendo responsável pelo armazenamento de calor e amortecimento de impactos externos (Netter & Anderson), e por fibras de colagénico.

Fisiopatologia da Dermatite Atópica

A DA é caracterizada por uma fisiopatologia complexa, com envolvimento de factores genéticos e ambientais, que causam perturbações da barreira epidérmica e das funções imunológicas.

Têm sido realizados, recentemente, estudos genéticos com o objectivo de compreender a fisiopatologia da DA. No entanto, o mecanismo fisiopatológico da DA ainda não está totalmente esclarecido. Por isso, são avançadas 2 hipóteses para a origem do processo inflamatório da DA (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

Disfunção Imunológica Primária - Estimulação da Secreção de Imunoglobulina E (IgE)

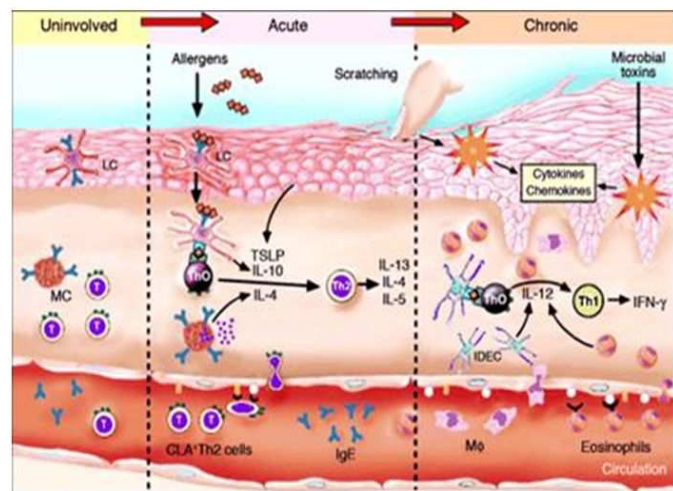
Em indivíduos saudáveis, existe um balanço na secreção de células linfocitárias T (T_{h1} , T_{h2} e T_{h17}). Foi descoberto que os pacientes com DA possuem um subconjunto de linfócitos-T e citoquinas (interleucinas IL-12, IL-16, IL-18 e IL-31), utilizados como biomarcadores no diagnóstico de DA (Dermatology W. g., 2013). Na DA, verifica-se um excesso de produção de células linfocitárias T_{h2} e de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, provocando um aumento de IgE no plasma celular e uma diminuição dos níveis plasmáticos de interferão- γ .

Em pacientes com DA crónica, verifica-se a secreção predominante de células linfocitárias T_{h1} ; em pacientes com DA aguda, verifica-se a secreção predominante de células T_{h17} (Ilustração 4).

A DA é considerada uma doença T_{h2} mediada, com resposta de T_{h1} e T_{h17} .

Estão presentes na resposta imunológica células T e B, mas também células de resposta imunológica inata, como os basófilos, eosinófilos e mast-cells (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

FISIOPATOLOGIA



N Engl J Med 2008;358:1483-94.

Ilustração 4 - Fisiopatologia da dermatite atópica (Services, 2008).

Defeito Primário da Barreira Epitelial - Desregulação Imunológica e Inflamação

Quando há uma desregulação da barreira epitelial, física ou química, esta torna-se mais permeável à entrada de agentes antigénios nos tecidos, desencadeando a cascata de produção de citocinas inflamatórias. Alguns autores colocam a hipótese desses antigénios terem outras vias de entrada no organismo, como os pulmões ou o tubo digestivo (McGrath, 2008).

Um factor de causa genética, que vai ao encontro desta hipótese, é a mutação do gene que codifica a filagrina. Esta proteína é considerada uma proteína-chave da barreira epidérmica (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014). A mutação do gene que codifica a filagrina está associada ao aparecimento precoce de DA e de doenças do tracto respiratório. No contexto da desregulação da barreira epitelial, desenvolvem-se processos inflamatórios de *up-regulation*, por libertação de citocinas epiteliais IL-25 e IL-33, incluindo a *Thymic Stromal LymphoProtein* (TSLP) (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014). Todas estas citocinas são promotores potentes da resposta imunológica da citocina T_H2. No entanto, a filagrina está associada à DA e as mutações do seu gene precursor só se verificam em 30% dos pacientes europeus (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014). Por isso, coloca-se a seguinte questão: haverá outras variantes genéticas responsáveis pela patogénese da DA?

Na DA, a perda de água transepidérmica é superior a uma situação normal. Não se sabe se a causa primária da DA é a desregulação imunológica e a consequência é a disfunção da barreira epitelial, ou o inverso. No entanto, a filagrina é responsável pela integridade da barreira epitelial, por isso, a perda de função da filagrina, por mutação genética, pode ser responsável pela invasão e penetração transepidérmica de alérgenos externos, aumentando a inflamação e a sensibilidade do epitélio e potenciando o despoletar de uma crise atópica (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

A fisiopatologia da DA pode se resumir pela desregulação da barreira epitelial, devido à mutação do gene que codifica a filagrina.

Fisiopatologia da Dermatite Atópica - Confluência das Duas Hipóteses

As hipóteses anteriores relacionam-se entre si, na medida que a mutação de um gene que codifica uma proteína da barreira epitelial causa uma diminuição da capacidade de mecanismo de defesa contra alérgenos e microrganismos e, a entrada destes no organismo desencadeia uma resposta imunológica (libertação de linfócitos T_H2) e, conseqüentemente, resposta inflamatória crónica. No entanto, a Medicina Convencional

considera que a fisiopatologia da DA pode ser individual, na medida em que factores biológicos, neurológicos ou mecanismos genéticos que modificam a expressão da filagrina podem fazer a diferença entre a sintomatologia, ou a assintomatologia, do portador da doença (O'Regan, Sandilands, McLean, & Irvine, 2009).

Fisiopatologia da Dermatite Atópica - O Papel da Filagrina

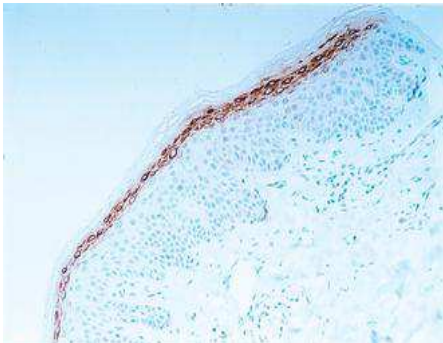


Ilustração 5 - Corte de parafina da pele humana normal - coloração histoquímica da filagrina em citoplasma de queratinócitos com diferenciação terminal (Filagrina: Leica Biosystems, 2015).

Uma das principais funções da pele é formar uma barreira mecânica efectiva contra agentes patogénicos do meio ambiente (McGrath, 2008). A renovação da barreira mecânica consiste na renovação, por maturação e morte, dos queratinócitos. Como já abordado no capítulo «Histologia da Pele», tanto na membrana celular dos queratinócitos, como no espaço extracelular da epiderme existe uma rede de proteínas, glicoproteínas e lípidos (McGrath, 2008).

A filagrina é uma das proteínas responsável pela maturação dos queratinócitos: a profilagrina (proteína precursora da filagrina) forma uma camada granular na epiderme (querato-hialínica) e, na última fase de maturação dos queratinócitos, há uma cisão proteica e agregação da filagrina com a queratina (McGrath, 2008; Vichery, 2007; Filagrina: Leica Biosystems, 2015).

Em 2006 foi identificada a mutação do gene da proteína precursora da filagrina - profilagrina - e demonstrada a relação da mutação desse gene com a disfunção da barreira epidérmica (Vichery, 2007). Essa mutação foi verificada na *ictiose vulgaris*, e constitui um factor de risco no desenvolvimento de DA, asma relacionada com DA, risco de doenças alérgicas (McGrath, 2008; Filagrina: Leica Biosystems, 2015) e doenças auto-imunes, pelo facto da filagrina poder ser a molécula alvo de auto-anticorpos específicos (como na artrite reumatóide) (Filagrina: Leica Biosystems, 2015). Também se verificou que a mutação do gene da profilagrina é relativamente comum (abrange cerca de 9% da população europeia) (McGrath, 2008).

A identificação das mutações genéticas da profilagrina permitiu medir a susceptibilidade do indivíduo em desenvolver DA (e relacionar a fisiopatologia da DA com episódios de asma), através da compreensão do mecanismo primário de disfunção da barreira epidérmica (O'Regan & Irvine, The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis, 2008) e a influência do meio ambiente no desenvolvimento de DA, na medida que a resposta imunitária a alérgenos ou microrganismos depende do grau de

penetração, severidade ou trajetória que estes seguem no organismo (O'Regan & Irvine, The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis, 2008).

Compreendendo o impacto que a mutação da filagrina tem no organismo, desenvolveram-se esquemas terapêuticos mais adequados ao restabelecimento da barreira epidérmica, diminuindo ao grau de penetração de alérgenos e microrganismos, ou mesmo o grau de severidade que estes terão após tratamento (O'Regan & Irvine, The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis, 2008). Com o mesmo propósito, desenvolveram-se tratamentos mais específicos capazes de restaurar a função da barreira epidérmica e evitando tratamentos imuno-supressivos (McGrath, 2008).

Diagnóstico - Medicina Convencional

De etiologia ainda incerta para a Medicina Convencional, não há nenhum marcador químico que permita o diagnóstico diferencial da DA em clínica, sendo, por isso, feito com base na descrição de sintomas pelo paciente e observação de sinais na pele. O clínico recorre, essencialmente, a questionários durante as consultas. Pode complementar o diagnóstico com a realização de testes bioquímicos para avaliar a origem, extensão e complicações da doença, apesar de terem pouco ou nenhum impacto no mesmo (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015; Manual Merck, 2011; Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014):

- Biópsia às lesões da pele (detecção de infecções);
- A contagem de plaquetas pode ser útil na despistagem de trombocitopenia, associada a patologias imunológicas;
- Testes de reacção da pele a alérgenos (testes de 24h e 72h após exposição a alérgenos).

Mais recentemente (2013), a American Academy of Dermatology publicou *guidelines* para o diagnóstico de DA, onde inclui:

1. **Achados clínicos, que incluem história clínica, morfologia e distribuição das lesões:** embora a contagem de eosinófilos no sangue, de mastócitos, concentração plasmática de IgE (Imunoglobulina E) seja elevada na DA, não são verdadeiros indicadores da doença e, por isso, não são úteis para diagnóstico diferencial (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015).
2. **Quantificação de marcadores inespecíficos:** a concentração plasmática de IgE e a detecção de mutação genética de filagrina identificam se há cronicidade da doença (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015).

Um dos sintomas mais característicos da DA é o **prurido**. Este sintoma é o mais incomodativo, no parecer dos pacientes: 60% dos pacientes têm distúrbio do sono causado pelo prurido, chegando aos 83% em períodos críticos da doença (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015). Embora as alergias alimentares e alérgenos aerossóis sejam mais comuns neste grupo de doentes, não há evidências de que a implementação de certas medidas alimentares e/ou domésticas previnam o desenvolvimento de DA (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015). Estudos recentes sugerem haver

relação entre déficit de atenção e hiperactividade, embora ainda sem conclusões definidas.

Os 2 maiores factores de risco associados à DA são (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

1. História familiar de DA;
2. Mutações do gene que codifica a filagrina - proteína responsável pela hidratação epidérmica e manutenção da barreira hidrolipídica da pele.

Um correcto diagnóstico contempla, também, a exclusão de patologias (Manual Merck, 2011; Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014), como:

- Dermatite seborreica;
- Dermatite de contacto/irritativa;
- Escabiose/sarna;
- Linfoma cutâneo;
- Psoríase;
- Patologias relacionadas com imunodeficiência.

Estas patologias têm sintomatologia e epidemiologia semelhantes e, por isso, o diagnóstico torna-se muito importante, porque as complicações e tratamento destas dermatoses são muito distintos.

Pensa-se que a DA se inicia na infância, embora também se verifique uma variante na idade adulta. Inicia-se com ciclos de cariz alérgico (alergias alimentares, asma e rinite alérgica), sem etiologia definida - origem da nomenclatura "atopia", que sugere que a DA faça parte de um processo bioquímico, que termina num fenómeno de alergia da camada epitelial da pele (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

Diagnóstico Diferencial - Avaliação Primária

A DA apresenta sinais (aquilo que observamos) e sintomas (aquilo que é sentido pelo paciente) diferentes na infância e na idade adulta (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015). Por essa razão, o clínico procura os seguintes sinais durante um diagnóstico diferencial de dermatite atópica (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

- Xerose;
- Liquenificação da pele;
- Lesões eczematosas.

Numa fase posterior do diagnóstico, o clínico procura alterações morfológicas em diferentes zonas do corpo (dependendo da idade do paciente - *ver capítulo Sintomatologia - Medicina Convencional*) e procede ao questionário:

- Prurido;
- Lesões eczematosas (variam consoante a idade do paciente);
- Momento em que se iniciaram os sintomas (lesões crónicas e/ou agudas);
- Provas de reacção alérgica (testes de reactividade de IgE);
- Xerose;
- História de asma, febre dos fenos, ou de dermatite atópica.

No entanto, o sintoma exclusivo da dermatite atópica é o incessante prurido, com decurso intermitente, mas com episódios de remissão e erupção, sem aparente explicação para a Medicina Convencional.

Sintomatologia - Medicina Convencional

Os sinais clínicos característicos da dermatite atópica são (Roche-Posay, 2015):

1. Prurido (muitas vezes constante, podendo perturbar o sono);
2. Inflamação (com rubor);
3. Exsudação (edema, com ou sem libertação de líquido);
4. Secura cutânea severa (com formação de crostas);
5. Descamação.

A xerose e a ictiose estão associadas a sinais de DA: 37-50% dos pacientes com ictiose *vulgaris* têm DA e mais de 37% dos pacientes com DA têm sinais clínicos evidentes de ictiose *vulgaris* (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014). Geralmente, as crianças apresentam os primeiros sintomas de DA durante o primeiro ano de vida (Manual Merck, 2011; Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

- Pele seca;
- Manchas escamosas, com maior frequência no couro cabeludo (escalpe), testa e face (bochechas);
- Prurido.

Verifica-se que, à medida que a criança cresce, as lesões localizam-se, frequentemente, no pescoço e zonas articulares (cotovelos, pulsos e zona poplíteia) (Roche-Posay, 2015). As complicações da dermatite atópica estão relacionadas com o agravamento das lesões cutâneas e ao desencadeamento de outras patologias associadas à DA (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014):

1. Asma (cerca de 30% dos doentes) e rinite/sinusite (cerca de 35% dos doentes).
2. Infecções víricas por *Herpes simplex* ou *Herpes zoster* (lesões vesiculares iniciam em zonas de dermatite, invadindo rapidamente zonas de pele saudável - tratamento com aciclovir, ou prevenção por vacinação contra *Herpes zoster*).
3. Infecções bacterianas por *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina) ou *Streptococcus pyogenes* (β -hemolítico), frequente nas palmas das mãos e solas dos pés.
4. Urticária e reacções anafiláticas a alguns alimentos (amendoins, ovos, leite e derivados, soja, peixe, marisco) - mais frequente em doentes com DA.
5. Alergia a material de látex e níquel - mais frequente em doentes com DA.

Dermatite Atópica Na Infância (< 2 Anos de Idade)

Idade (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

- Os primeiros sintomas podem surgir nos primeiros meses de vida (2-3 meses de vida);
- Os sintomas podem diminuir (quase desaparecer) aos 3-4 anos de idade, mas alguns ciclos de atopia podem reaparecer em outras zonas do corpo.

Sintomatologia (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

- *Rash* cutâneo repentino, com sinais de pele seca, escamosa, exsudativa e prurido;
- Comichão, inquietação e perturbação do sono devido à necessidade de esfregar as zonas afectadas - as lesões que provocam comichão despoletam uma reacção neurovegetativa, com sucessivos ciclos de urticária-prurido-urticária, com ou sem perturbação do sono.

Localização dos sintomas (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015; Manual Merck, 2011):

- Escalpe e face (principalmente bochechas);
- Peito e as costas;
- Pernas, pés e mãos;
- Raramente se desenvolvem lesões de dermatite atópica na zona da fralda, dada a humidade criada nessa região do corpo pela oclusão da fralda.

Riscos associados (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015; Manual Merck, 2011):

- Os ciclos urticária-prurido-urticária podem causar complicações, quando não controlados: o próprio acto de coçar danifica a já descompensada barreira hidrolipídica da pele, através da fricção pelas unhas, ou outros materiais, como a roupa;
- A epiderme irregular e interrompida permite a passagem e/ou proliferação de microrganismos para as camadas seguintes da pele, com consequente infecção e inflamação desses tecidos.

Dermatite Atópica Na Infância (≥ 2 Anos de Idade)

Quando a DA tem início entre os 2 anos de idade e a puberdade, a criança geralmente desenvolve lesões em partes do corpo distintas de crianças mais novas. Porém, a sintomatologia, e as possíveis complicações, são as mesmas (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015; Manual Merck, 2011):

Sinais e alocação
<p>Rash cutâneo: Zona poplíteia (dobras dos joelhos) e fossa umeral (dobra dos cotovelos) - mais comum. Pescoço, pulsos, tornozelos e/ou parte superior posterior da perna.</p> <p>Pele seca, escamosa e com prurido.</p> <p>Lesões crônicas: pele brilhante ou escura, espessa (desenvolve-se uma crosta protectora do acto de coçar - liquenificação).</p>

Tabela 1 - Sinais e alocação das lesões de dermatite atópica na infância (≥ 2 anos de idade)

Dermatite Atópica na Idade Adulta

É raro o surgimento dos primeiros sintomas de DA na idade adulta - a maioria dos pacientes (90%) observam os primeiros sintomas a partir dos 5 anos de idade e destes, cerca de 50% têm sinais e sintomas ligeiros durante a idade adulta (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015). Os sinais e sintomas da DA na idade adulta são relativamente diferentes dos que se verificam na infância (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014; Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

Sinais e alocação
<p>Rash cutâneo: Zona poplíteia (dobras dos joelhos), fossa umeral (dobra dos cotovelos) e nuca - mais comum. Pescoço, face (predominantemente na zona periorcular) e mãos.</p> <p>Pele seca, escamosa e com prurido - frequentemente, mais evidente do que na infância.</p> <p>Lesões crônicas: pele brilhante ou escura, espessa (desenvolve-se uma crosta protectora do acto de coçar - liquenificação).</p>

Tabela 2 - Sinais e alocação de lesões de dermatite atópica na idade adulta.

Apesar de não se conhecer ainda a relação causal, há estudos epidemiológicos que revelam que os adultos que tiveram episódios de DA na infância, e não mais na idade adulta, são mais propensos ao desenvolvimento de xerose, intolerabilidade da pele, dermatite nas mãos e nas pálpebras e de cataratas (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014; Manual Merck, 2011).

Tratamento

A DA é uma doença sem cura. Por isso, o doente deve tomar medidas para controlar a doença, nomeadamente tratar as suas complicações e preveni-las (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015; Eichenfield, et al., 2014). É aconselhado ao doente um plano de tratamento, que consiste em medidas básicas, como (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015):

- **Prevenção** de complicação das lesões (ex.: infecções);
- Redução da **inflamação** - dor, rubor e edema - e do prurido;
- Controlo do *stress* emocional e implementação de **estilos de vida saudáveis**;
- **Hidratação e nutrição** da pele de modo a reduzir a espessura (problema de microcirculação constitui maior risco de desenvolvimento de prurido).

Prevenção - Higiene

O doente com DA deve adoptar medidas de higiene que permitam a manutenção da camada hidrolipídica da pele, tão ou mais importantes do que a sua hidratação. Manter as unhas curtas é outra forma de prevenir escoriações e infecções da pele, causadas pelo acto de coçar (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015; Roche-Posay, 2015). Por isso, as recomendações para os cuidados de higiene destes doentes são:

Água do banho	Temperatura da água: morna.
Tipo de banho	Preferir duchas a banhos de imersão, pela menor exposição da pele à água (diminui efeito de maceração da pele) (Roche-Posay, 2015). Os banhos devem demorar, no máximo, entre 5-10 minutos (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015).
Tipo de limpeza durante o banho	Gel de limpeza suave, sem sabão e sem perfume (Roche-Posay, 2015).
Tipo de enxaguamento	Toalha de algodão (evitar tecidos sintéticos), sem esfregar.
Frequência do banho	Quanto menor o número de banhos diários, menor o risco de desregular a barreira hidrolipídica da pele (Manual Merck, 2011).

Tabela 3 - Medidas básicas de higiene de um doente com dermatite atópica.

Prevenção - Hidratação/Nutrição da Pele

A pele com atopia deve ser hidratada e nutrida regularmente, especialmente após o banho, ou situações de contacto com substâncias que inflamam ou irritam a pele (Manual Merck, 2011). Geralmente, escolhem-se formulações com base na tentativa-erro. É importante que, independentemente da formulação utilizada, esta não contenha agentes sensibilizantes, como alguns perfumes e tensioactivos. Aconselha-se a aplicação bidirecional de uma formulação semi-sólida (Roche-Posay, 2015):

- 1) **Emulsão Óleo/Água (O/A):** as emulsões para uso externo são constituídas por 2 fases distintas (fase oleosa e fase aquosa) e por um terceiro componente (agente emulsivo) cuja função primordial é emulsionar uma fase na outra; a emulsificação aumenta a penetrabilidade dos fármacos com pequeno coeficiente de partilha O/A, por exemplo: um fármaco hidrossolúvel é mais rapidamente absorvido por via cutânea quando dissolvido na fase externa de uma emulsão O/A, do que quando incorporado num veículo oleoso (Prista, Alves, & Morgado, 1995).
- 2) **Emulsão Água/Óleo (A/O):** utilizado em situações em que a camada hídrica da pele está desregulada; mais comum na fase de **manutenção** da barreira hidrolipídica da pele; estas emulsões são mais frequentemente utilizadas em situações crónicas e em terapêutica de manutenção (Santos & Ferreira, 2010).
- 3) **Pomadas/óleos corporais:** menos utilizado, mas indicado em casos de xerose (secura extrema da pele), como protector da pele face a agentes externos (Prista, Alves, & Morgado, 1995; Roche-Posay, 2015); estas formulações podem irritar a pele danificada e a zona envolvente em fases agudas de DA (Santos & Ferreira, 2010).

Prevenção - Controlo do Estado Emocional

Exercícios respiratórios ajudam a diminuir o nível de *stress* emocional: quando respiramos profundamente, há libertação de neurotransmissores, responsáveis pela diminuição do ritmo cardíaco e da tensão arterial (Burgess & Locke, 2012).

Outras medidas para controlar o estado emocional são o tratamento por acupressão (*Tuina*) e meditação (*Qi Gong*), 2 das formas de tratamento de Medicina Tradicional Chinesa utilizadas, também, na regulação dos níveis de *qi*² e *xue*³ do organismo, que se

² **Qi**, segundo Porkert, é uma forma de energia imaterial, com qualificação e direcção; segundo a Heidelberg's School of Traditional Chinese Medicine, *qi* é a capacidade funcional vegetativa de um tecido/órgão, que causa a sensação de pressão, formigueiro/dormência ou fluxo no indivíduo.

³ **Xue**, segundo Porkert, é uma estrutura com movimento; segundo a Heidelberg School, trata-se de uma forma de capacidade funcional, ligada a fluídos, com funções de aquecimento, hidratação, nutrição e criação de *qi* num tecido. Sob o ponto de vista da Medicina Convencional, está relacionado com o efeito da microcirculação nos tecidos adjacentes (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

manifesta, entre outros sintomas, em relaxamento muscular, estimulação de secreção de endorfinas e da circulação.

Prevenção - Medidas Não Farmacológicas

- 1) **Roupa** - Preferencialmente, utilizar tecidos de algodão, em vez de lã ou sintéticos; na lavagem, utilizar detergente para roupa sensível e em quantidade unicamente suficiente para a higiene da roupa e enxaguar com água suficiente para evitar vestígios de detergente na roupa (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014). Lavar a roupa antes de a estrear e retirar as etiquetas (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).
- 2) **Manter as unhas curtas e limpas** diminui o agravamento das lesões pelo acto de coçar; se necessário, utilizar luvas de algodão durante o sono (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014; Manual Merck, 2011).
- 3) **Manter os níveis de humidade e temperatura do quarto estáveis e confortáveis** para evitar ambientes secos ou quentes, e conseqüente desidratação e transpiração da pele, respectivamente (Roche-Posay, 2015).
- 4) **Alimentação** - Evitar alimentos com potencial alergénico para o paciente (ex.: frutos vermelhos, lacticínios, alimentos com glúten) (Roche-Posay, 2015).
- 5) **Probióticos** - A *World Allergy Organization* elaborou *guidelines* para a prevenção de doenças alérgicas, baseado em 29 estudos feitos em pacientes com dermatite atópica em grávidas e lactantes, onde consta a recomendação do consumo de probióticos na gravidez, lactação e em lactentes para prevenir o desenvolvimento desta doença (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014): os estudos revelaram que a incidência de desenvolvimento de DA nos filhos de grávidas que consumiram probióticos na gravidez e durante o período de lactação diminuiu 9-16% durante 1-5 anos de idade dos filhos.

Controlo das Lesões - Tratamento

a) Corticosteróides tópicos

A acção anti-inflamatória dos corticosteróides alivia o prurido. Os corticosteróides potentes, quando aplicados em áreas extensas ou por um tempo prolongado, podem ser absorvidos para a corrente sanguínea. É preferível interromper o tratamento, utilizando produtos extraídos do petróleo - têm propriedades emolientes e protectoras da pele - para manter a eficácia do corticosteróide (Manual Merck, 2011). Os corticosteróides tópicos mais utilizados são: hidrocortisona, triamcinolona e betametasona (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

b) Corticosteróides orais

Os corticosteróides orais têm uma acção curta e limitada e os efeitos adversos - reabsorção óssea e renal, inibição da função das glândulas supra-renais, por um mecanismo de *biofeedback* negativo - podem representar um risco superior ao seu benefício (Manual Merck, 2011). Exemplo de um corticosteróide de 4ª geração, de efeitos secundários reduzidos: metilprednisolona (Blume-Peytavi & Metz, 2012 Nov).

c) Imunomoduladores

São utilizados em tratamento de segunda linha na dermatite atópica: inibidores da proteína activadora da produção de células T, *calcineurina* (ciclosporina, tracolimus e pimecrolimus) e anticorpos monoclonais produzidos por tecnologia de ADN, que bloqueiam a função da imunoglobulina E (omalizumab) (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

d) Anti-histamínicos orais e tópicos (difenidramina, cetotifeno, hidroxizina)

Controlam o prurido e permitem o sono perturbado pelo constante acto de coçar (muito característico na DA), essencialmente pela acção sedativa (Manual Merck, 2011; Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014; Blume-Peytavi & Metz, 2012 Nov)

e) Terapia com emplastos húmidos

Utilizado para acalmar o prurido e, conseqüentemente, o risco de escoriações, por humidificar as lesões (Dermatology A. A., American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment, 2015).

f) Antibioterapia

Usada para controlar infecções oportunistas, como as causadas por *Staphylococcus aureus* (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

g) Tratamento com luz ultravioleta

O tratamento combinado de luz ultravioleta A e ultravioleta B apenas é utilizado em adultos com dermatite atópica, associado a psoraleno (fármaco que intensifica os efeitos da luz ultravioleta), mas contra-indicado a crianças, devido aos seus potenciais efeitos secundários, a longo prazo, como cataratas e cancro de pele (Manual Merck, 2011; Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014).

Sistema Psico-Neuroimunitário

Quando se fala de sistema psico-neuroimunitário, não se fala da resposta imunitária específica das células T e células B linfocitárias [ver Anexo A - Resposta Imunitária Inata (*O Papel dos Linfócitos-T*)], nem de anticorpos: fala-se de uma resposta imunitária inespecífica, de acção rápida (1-2 horas de resposta), primeira linha de defesa contra infecções ou lesões provocadas no organismo por antigénios (Maier, 2001) - **resposta imunitária inata**. Esta resposta imunitária inata pode induzir alterações na resposta do sistema nervoso autónomo/vegetativo e, conseqüentemente, alterações psicológicas e comportamentais, como: febre, alteração do metabolismo hepático, distúrbios gástricos, reabsorção de água pelos rins, redução da actividade sexual, aumento da ansiedade, inactividade física e respostas de *stress* emocional, com libertação da hormona cortisol (Maier, 2001). Este mecanismo fisiopatológico é coerente com o modelo de fases da Escola de Medicina Tradicional Chinesa de Heidelberg (ver Ilustração 10).

O mecanismo de resposta psiconeuroimunitária inicia-se no hipotálamo, com libertação de moléculas pro-inflamatórias - **citoquinas de fase aguda (IL-1, IL-6 e FNT- α)** - produzidas pelos macrófagos activados⁴ e células epiteliais e endoteliais (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2014) - que se ligam a receptores da paragânglia (no nervo vago). Dessa ligação resulta o envio de neurotransmissores ao cérebro. Este produz e liberta os próprios agentes pro-inflamatórios IL-1. Após a libertação de IL-1, inicia-se a resposta imunitária específica (Maier, 2001). Assim se compreende como alterações comportamentais mimetizam estados infecciosos e, deste modo, desencadeiam uma resposta imunitária inespecífica no organismo (Maier, 2001).

Sabendo que a dermatite atópica é classificada, pela Medicina Tradicional Chinesa, como uma neurodermatite, percebe-se, então, que o mecanismo inflamatório envolvido desencadeia alterações comportamentais (como o acto de coçar) e estes, por sua vez, desencadeiam uma resposta psiconeuroimunitária (urticária, prurido).

⁴ Os macrófagos são células fagocitárias de semi-vida longa; contêm lisossomas e mitocôndrias; as suas funções são fagocitar corpos estranhos, estabelecer ligação dos antigénios aos linfócitos T, através de receptores à superfície, para desencadear resposta imunitária específica e secretar citoquinas para desencadear resposta imunitária inata (IL1, IL6, IL12 e Factor de Necrose Tumoral α) e outros factores citotóxicos (metabolitos de oxigénio - **óxido nítrico**, anião superóxido e peróxido de hidrogénio -, metabolitos do ácido araquidónico - prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos -, enzimas hidrolíticas - colagenase, lipase e fosfatase-, entre outras moléculas com acção protectora para o organismo) (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2014).

Modelo de Heidelberg's School Of Tradicional Chinese Medicine

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é um sistema de descobertas e sensações designadas para estabelecer o estado funcional vegetativo de um organismo (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007). Na MTC podem se adoptar tratamentos, como: farmacoterapia chinesa, acupunctura, *Tuina* (terapia manual chinesa), dietética ou *Qi Gong* («trabalhar o *qi*»).

Dermatite Atópica - Medicina Tradicional Chinesa

A Dermatite Atópica (DA) é uma das patologias classificadas como neurodermatite, devido ao ciclo vicioso urticária-prurido-urticária (Kim & James, Atopic Dermatitis Clinical Presentation, 2014; Greten, Clinical Subjects - Scientific Chinese Medicine, 2013). Segundo a MTC, há agentes externos que causam distúrbios na microcirculação como resposta de defesa à sua invasão no organismo:

1. **Vasoconstrição** em presença de agentes externos, como o frio (*algor*) - explicado pela teoria ***Algor Laedens Theory*** (ALT) (ver Anexo D - Teoria ALT (Algor-Laedens Theory)- ou microrganismos invasores (agentes neutrais⁵).
2. **Vasodilatação**, em presença de calor ou processos inflamatórios.

Diagnóstico Segundo Algor-Laedens Theory (ALT)

A teoria ALT relaciona *orbs* exteriores e interiores entre si, de acordo com a **resposta neuroimunovegetativa** de cada um ao agente *algor*, isto é, a forma como o sistema neurovegetativo e imunológico interagem (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).

A neurodermatite, em MTC, está relacionada com o desequilíbrio de *qi* entre as fases Madeira e Metal, com envolvimento da fase Terra (*orb* "estômago"), já que toda e qualquer disfunção entre fases passa pela alteração da homeostasia do organismo (fase Terra, o centro/eixo do equilíbrio). Sendo assim, verifica-se que:

1. A fase Madeira está em repleção e a fase Metal (sua antagonista), está em depleção. O vector descendente da fase Terra é insuficiente para equilibrar os vectores/sentidos antagónicos de fluxo de *qi* das 2 fases. Nestes casos, o diagnóstico é feito com base

⁵ **Agentes neutrais** - tipo de agentes (nem emocionais, nem de causa externa) que podem desencadear doença num indivíduo, como: excesso de trabalho, malnutrição, trauma, infecções (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

na teoria das Fases, porque há envolvimento de agentes internos na patologia (ira/simbiose) (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).

2. A perfeição da fase Metal é a pele e cabelo (superfícies corporais); se esta fase se encontra em depleção, a pele e cabelo encontram-se desprotegidos (desnutridos e mais susceptíveis a agressões externas).
3. Uma das agressões externas a que a fase Metal está sujeita, além do vento (agente *ventus*⁶), é o frio (agente *algor*). Por esta razão, aplica-se a teoria ALT no diagnóstico (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).

Diagnóstico Segundo «Teoria Das Fases»

Muito frequentemente, o desequilíbrio entre as fases Madeira e Metal existe porque há deficiência de *yin*⁷ da *orb* pulmonar (fase Metal), e conseqüente deficiência de fluxo de *qi* (depleção) nas suas ilhas corporais (pulmão e intestino grosso). Por 2 razões:

1. **Constituição**⁸ do indivíduo
2. Acção crónica de **agentes internos, externos ou neutrais**.

A fase antagonista (fase Madeira em repleção), pode se manifestar sob a forma de (Greten, Clinical Subjects - Scientific Chinese Medicine, 2013):

- **Calor hepático** - causado pelo *stress* emocional (ex.: conflitos hierárquicos, problemas territoriais, relações sociais).
- **Calor reactivo** - como resposta a determinado estímulo (ex.: alimento), causando inflamação.
- **Calor depletivo** - como conseqüência da deficiência de *yin* de uma determinada ilha corporal (neste caso, a pulmonar), podendo causar desidratação em determinados tecidos do organismo.

⁶ **Ventus** - agente externo que, segundo o modelo de Heidelberg, provoca sinais e sintomas como se o indivíduo fosse exposto a corrente de ar: olhos lacrimejantes, rinorreia, ruborização de mucosas, amígdalas inchadas, espasmos musculares e/ou dor súbita; sob o ponto de vista de medicina ocidental, estes sinais estão relacionados com a libertação reflexa da substância P dos mastócitos, ou os reflexos motores ainda presentes nos peixes e outras espécies animais (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

⁷ Ver Anexo B - Medicina Tradicional Chinesa (*Modelo de Heidelberg*).

⁸ **Constituição** - tendência para expressar os sinais de uma *orb*, predominantemente, revelando-se no fenotipo físico de um indivíduo (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007). A constituição de um indivíduo é um dos critérios para diagnóstico de doença em Medicina Tradicional Chinesa.

Sintomatologia - Medicina Tradicional Chinesa

A dermatite atópica é uma doença inflamatória, logo estão envolvidas alterações de microcirculação, manifestadas na pele por:

- **Pele seca** - perda de fluidos corporais (deficiência de *yin*), constituindo sinais de **ariditas**⁹.
- **Rubor** - ruborização da pele, associado a sinais de calor (calor como critério-guia de diagnóstico, relacionado com vasodilatação) na *orb* pulmonar.
- **Edema/inchaço/eliminação de líquido** - a acumulação de fluidos nos interstícios celulares demonstra que tanto a *orb* pulmonar, como a *orb* estomacal estão afectadas (fases Metal e Terra).
- **Prurido** - sintoma muito característico (senão o mais característico) das patologias de neurodermatite, associado a sinais de *ventus*.

Como já abordado no capítulo «Sintomatologia - Medicina Convencional», o prurido é o sintoma mais característico da dermatite atópica. Segundo a Medicina Convencional, o prurido pode desencadear um ciclo de urticária-prurido-urticária intenso, podendo provocar lesões, como escoriações e infecções por bactérias, parasitas ou fungos. A MTC identificou várias causas para o prurido, associado à dermatite atópica (Greten, Clinical Subjects - Scientific Chinese Medicine, 2013):

1. **Ataque dos reticulares** (terminação de ramificações do sistema de condutos) pelo agente externo *ventus* - comparável com manifestações alérgicas, na Medicina Convencional - ou agente interno *ventus internus* (uma das 3 formas de ascensão de *yang*, induzida pelo próprio organismo que, quando crónico ou em excesso, provoca consumo de *xue* da *orb* hepática).
2. **Repleção da fase Madeira** (mesmo na ausência do agente externo *ventus*), que se sobrepõe à fase Metal (a fase Metal controla as superfícies - pele, condutos¹⁰ e mucosas): se há deficiência de *yin* pulmonar, que provoca instabilidade de *qi* (repleção de *qi* na região torácica causada pelo vector ascendente da fase Madeira), verificam-se sintomas relacionados com a falta de distribuição de *qi* no *extima*¹¹ e condutos (palidez, prurido, sensibilidade/intolerância cutânea).

⁹ **Ariditas** - agente externo que, segundo o modelo de Heidelberg, provoca sinais e sintomas como se o indivíduo fosse exposto a ambientes de *secura*, como pele e mucosa secas; sob o ponto de vista de medicina ocidental, estes sinais estão relacionados com mecanismos de retenção de água (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

¹⁰ Ver Anexo B - Medicina Tradicional Chinesa (*Modelo de Heidelberg*).

¹¹ **Extima** - condutos, pele e mucosas.

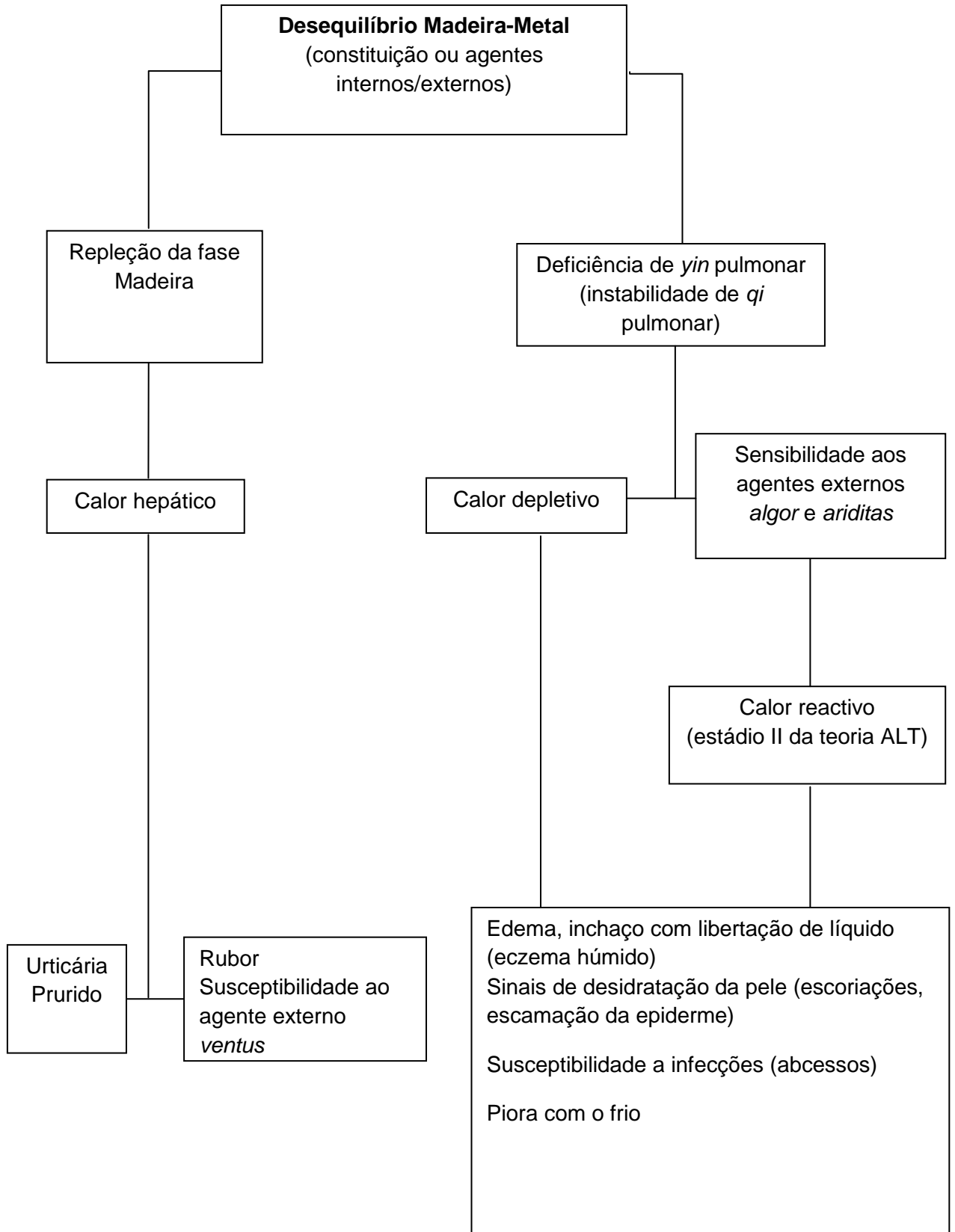
3. **Perda de fluidos do tecido epidérmico e dérmico** (deficiência de *yin*) - frequente nas 3ª e 4ª idades, com diagnóstico de Medicina Convencional de exantema pruriginoso; o agente externo *ariditas* piora o quadro clínico (evitar exposição a ambientes de desidratação).
4. **Afecção da fase Terra**, por intolerâncias alimentares (metabolismo) - importante adequar a alimentação a pacientes com dermatite atópica, para atingir a ortopatia¹² (qualquer disfunção de fases causa distúrbio da homeostasia).

A alimentação a que se refere o ponto 4. deve compreender alimentos que não causem sintomas de **algor**, nem **calor** (critérios-guia de diagnóstico). Seguem-se alguns exemplos:

- **Alimentos que causam algor** - alimentos não cozinhados (ex.: saladas), bebidas alcoólicas, bebidas frias, refrigerantes, fruta ácida (ex.: melão, ananás).
- **Alimentos que causam calor** - chocolate (<70% cacau), pizza, queijo fundido, hambúrguer, alimentos fritos, nozes.

¹² **Ortopatia** - estado de eu-regulação, capacidade de manter ou restaurar o estado de eu-regulação (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

Seguem-se os mecanismos fisiopatológicos da dermatite atópica, à luz da Medicina Tradicional Chinesa:



Alocação das Lesões

Para a MTC, a classificação do tipo de lesões e sua localização numa situação de crise aguda de dermatite atópica, são essenciais para determinar a sua causa e adequar o tratamento. As tabelas seguintes mostram essa relação (Greten, Clinical Subjects - Scientific Chinese Medicine, 2013):

Tipo de lesão	Causa (segundo MTC)
Rubor	Calor
Descamação/desidratação	<i>Ariditas</i> (agente patogénico externo) ou Deficiência de fluidos corporais (deficiência de <i>yin</i>)
Comedões ou borbulhas com pus	<i>Pituita</i> ¹³ na <i>orb</i> pulmonar
Edema/inchaço	<i>Humor</i> ¹⁴ (agente patogénico externo)
Urticária/prurido	<i>Ventus</i> (agente patogénico externo ou interno)

Tabela 4 - Relação causal do tipo de lesão de dermatite atópica, segundo a Medicina Tradicional Chinesa.

¹³ **Pituita** - manifestação clínica onde há desenvolvimento crónico de mucosidade; segundo a MTC, trata-se de uma situação crónica de calor e *humor* (edema), sem que haja eliminação de fluidos tóxicos em determinada *orb* (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

¹⁴ **Humor**: agente externo que, segundo o modelo de Heidelberg, provoca sinais e sintomas como se o indivíduo fosse exposto a ambientes de humidade, como membros e tecidos inchados, sensação de peso, dispneia e dor generalizada; sob o ponto de vista de Medicina Ocidental, estes sinais estão relacionados com mecanismos de formação de edema e pré-edema (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

Localização	Orbs afectadas
Face	<i>Splendor yang</i> [ver Anexo D - Teoria ALT (Algor-Laedens Theory)]- <i>orbs</i> do estômago e/ou intestino grosso (associado a intolerância alimentar) <i>ou</i> <i>Orb</i> cardial (associado a puberdade ou estados emocionais)
Sintomatologia unilateral	<i>Yang minor</i> - <i>orbs</i> tricalórica e/ou vesícula biliar
No curso do conduto	Respectiva <i>orb</i>
Zona peitoral e cervical	<i>Orb</i> cardial ou <i>Splendor yang</i>
Zona dorsal (ao longo da coluna vertebral)	<i>Orb</i> renal
Zona sacra e glúteos	Falta de fluidos corporais no <i>calorífico inferior</i> ¹⁵ com ou sem calor associado
Zona perineal (excluindo feridas)	<i>Orb</i> renal
Fossa cubital e póplite	São locais com acupontos da fase Água, logo revelam desidratação (falta de fluidos), causado por deficiência de <i>yin</i> , <i>calor</i> ou <i>humor</i> (se há sintomas de rubor, descamação ou edema com libertação de líquido, respectivamente)
<i>Meatus acusticus</i>	<i>Orb</i> renal ou <i>orb</i> do intestino delgado (<i>orb</i> da fase Fogo, que controla as emoções)
Zona auricular (atrás do pavilhão da orelha)	Como na póplite, revela o estado de <i>yin</i> do <i>calorífico inferior</i> ; maioritariamente, é calor com <i>humor</i> , podendo desenvolver <i>pituita</i>

Tabela 5 - Associação da localização das lesões com *orbs*¹⁵ Ver Anexo D - Teoria ALT (Algor-Laedens Theory).

Fitofarmacologia em Medicina Tradicional Chinesa

Em Fitofarmacologia de Medicina Tradicional Chinesa, o comportamento terapêutico das ervas/fármaco é caracterizado de acordo com 4 factores:

1. *Sapor*¹⁶;
2. Relação com *orbs* (acção directa/indirecta);
3. Comportamento de temperatura;
4. Tendência funcional.

Sapor do Fitofármaco

Conforme referido no Anexo B - Medicina Tradicional Chinesa (*Modelo de Heidelberg*), o diagnóstico em Medicina Tradicional Chinesa baseia-se também na análise dos sinais e sintomas do paciente [vectores de diagnóstico (ver Ilustração 10)]. O terapeuta atribui o tratamento fitoterápico de acordo com **vectores terapêuticos** (que contra-regulam a acção dos vectores de diagnóstico de uma fase) com o objectivo de atingir o valor 0 das abcissas (homeostasia, i.e., fase Terra). Considera-se, deste modo, que os vectores terapêuticos de um fármaco representam a sua acção farmacodinâmica no organismo (Greten, *Understanding Chinese Pharmacology*, 2010).

A cada vector de diagnóstico corresponde um vector terapêutico, que é o mesmo que dizer que a cada fase corresponde um *sapor*:

- **Sapor ácido** - actua contra a fase Madeira (tem um vector descendente).
- **Sapor amargo** - actua a favor da fase Fogo (tem um vector descendente).
- **Sapor doce** - actua a favor da fase Terra (*orb* do «estômago», tem vector descendente).
- **Sapor pungente** - actua contra a fase Metal (vector ascendente).
- **Sapor salgado** - actua a favor da fase Água (vector ascendente).
- **Sapor neutro** - actua a favor da fase Terra (*orb* do «pâncreas/baço», tem vector ascendente).

¹⁶ **Sapor** é uma direcção vegetativa, de vector com sentido contrário ao vector de diagnóstico (vector terapêutico), com o objectivo de reduzir a manifestação clínica da fase respectiva e redireccionar o vector de diagnóstico para o valor alvo (fase Terra) (Greten, *Understanding Chinese Pharmacology*, 2010).

Relação Com *Orbs* do Fitofármaco

A regra dos *sapores* é aplicada segundo a regra de *Arndt-Schulz*: doses baixas de uma dada substância tem um efeito estimulador dos sintomas, enquanto que doses altas deprimem-nos. Este princípio também é aplicado na dietética e na homeopatia (Greten, *Understanding Chinese Pharmacology*, 2010). Sendo assim, o terapeuta terá de atender à dosagem prescrita de fitofármacos para tratar sintomas de determinada fase, num paciente.

Sabe-se, portanto, que o *sapor* de um fármaco, em doses baixas, tem um efeito depressivo sobre os sintomas da fase correspondente, mas, se tomado em doses mais elevadas, terá uma acção sobre a fase antagonista. Como doses elevadas de um fármaco causam um distúrbio entre fases antagonistas, pode se dizer que este actua no conjunto das fases. A primeira acção será uma **acção directa** na fase correspondente; a segunda acção do fármaco é uma **acção indirecta** do fármaco, sobre a fase antagonista (Greten, *Understanding Chinese Pharmacology*, 2010).

Comportamento de Temperatura do Fitofármaco

Um fitofármaco tem a capacidade de modelar a acção no organismo de acordo com a sua acção sobre a microcirculação (critérios-guia *algor* e *calor*). Pode se classificar um fármaco de acordo com o seu comportamento de temperatura no organismo, em:

- Muito frio.
- Frio.
- Neutro.
- Quente.
- Muito quente.

O comportamento de temperatura de um fitofármaco no organismo potencia acção do seu *sapor*, como vector terapêutico (vector ascendente ou descendente na curva sinusoidal da Ilustração 10): fármacos de comportamento de temperatura «quente» podem causar movimentos terapêuticos ascendentes, enquanto que fármacos de comportamento de temperatura «fria» pode causar movimentos terapêuticos descendentes (Greten, *Understanding Chinese Pharmacology*, 2010).

Tendência Funcional do Fitofármaco

A soma dos vectores terapêuticos do *sapor* de um fármaco (direcção vegetativa no organismo) e do seu comportamento de temperatura é a tendência funcional do mesmo (Greten, Understanding Chinese Pharmacology, 2010):

- **Acção «superficial»** - tendência funcional de maior capacidade de elevar/fluir o *qi* (vector terapêutico ascendente)
- **Acção «elevantia».**
- **Acção «neutral».**
- **Acção «depressiva».**
- **Acção «sedativa»** - tendência funcional de maior capacidade para harmonizar o *qi* (vector terapêutico descendente).

***Berberis vulgaris* L. - Descrição da Planta**

A planta *Berberis vulgaris* L. é um arbusto de galhos espinhosos que geralmente atinge os 2-3 metros de altura. É frequentemente utilizada como arbusto ornamental (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006). A sua floração decorre entre Março e Abril (Jardim Botânico) e produz bagas vermelhas no Outono (Ehrlich, 2013). Botanicamente, caracteriza-se da seguinte forma (Jardim Botânico):

- Família: Berberidaceae.
- Ordem: Ranunculales.
- Subclasse: Ranunculidae.
- Classe: Magnoliopsda.
- Sub-divisão: Magnolophytina (Angiospermae).
- Divisão: Spermatophyta.
- Tipo Fisionómico: Microfanerófito.



Ilustração 6 - *Berberis vulgaris* L.

Esta planta é nativa da Europa e Ásia Oriental, tendo sido levada para a América pelos Britânicos (Bear Squier & Peden, 2014). Actualmente, tem uma distribuição geográfica pelo Norte da Europa (montanhas rochosas, nomeadamente no Norte de Portugal), Cáucaso, Turquia, Norte de África e partes da América e Ásia Central (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006; Ross, 2009). Em Portugal, é vulgarmente conhecida por «berberis», «uva-espim» ou «espinheiro-vinhedo» (Jardim Botânico). A planta *Berberis vulgaris* L. também é conhecida em vários países como (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006):

- «Agracejo» - Espanha.
- «Barberry», «Mountain grape», «Oregon grape» - GrãBretanha.
- «Crespino» - Itália.
- «Épine-vinette» - França.

As partes da planta mais utilizadas para fins medicinais são: os frutos (bagas), a casca da raiz e as folhas (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006; Ehrlich, 2013).

***Berberis vulgaris* L. - Constituição Fitoquímica**

Os constituintes principais e com interesse farmacológico das plantas pertencentes ao género *Berberis* são os alcalóides, nomeadamente do grupo das isoquinolonas: 1,5-6% encontram-se na casca do caule e 12,8-16,2% na casca da raiz (Ross, 2009). Os alcalóides protobererinos dão coloração amarela ao córtex das raízes e são os fitoquímicos encontrados em maior quantidade na casca da raiz.

Seguem-se os tipos e respectiva percentagem quantitativa de constituintes fitoquímicos encontrados na casca da raiz de plantas do género *Berberis*, segundo alguns trabalhos científicos:

Constituinte Fitoquímico	Classificação Química	Percentagem Quantitativa na Planta
Berberina	Alcalóide protobererino	8-12% (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006) 1,9-6,8% (Ross, 2009)
Jatrorrizina	Alcalóide protobererino	~3,1%
Palmatina	Alcalóide protobererino	
Columbamina	Alcalóide protobererino	
Berbamina	Alcalóide bisbenzilisquinolino	1,9% (Ross, 2009)
Oxyacantina	Alcalóide bisbenzilisquinolino	2,3% (Ross, 2009)
Magnoflorina	Alcalóide aporfino	1,3% (Ross, 2009)

Tabela 6 - Fitoquímicos da casca da raiz do género *Berberis*

Embora em menor quantidade, também estão presentes os seguintes constituintes:

1. **Casca das raízes** - além dos alcalóides acima mencionados: ácidos málico, cítrico, chelidónico e tartárico, resina e taninos (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006; Ross, 2009).
2. **Frutos:** dextrose, levulose, ácido cítrico, ácido tartárico, goma e pectina (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006); a pectina presente nas bagas permite a produção de geleias para a área alimentar (Bear Squier & Peden, 2014).

Berberina - O Alcalóide em Estudo

O uso medicinal de *Berberis vulgaris* L. já é descrito há mais de 2500 anos. O seu extracto tem sido utilizado pelos povos búlgaro, japonês, indiano e persa pelas suas propriedades anti-inflamatórias (Ivanovska & Philipov, 1996), anti-bacteriano e supressor do sistema imunitário (Ehrlich, 2013). Tanto a *Berberis vulgaris* L., como outras plantas (*Hydrastis canadensis*, cortex de *Phellodendri*, rizoma de *Coptidis*) têm sido utilizadas no tratamento de distúrbios gastrointestinais, nomeadamente diarreia e *Diabetes Mellitus* tipo 2, devido à presença maioritária de berberina na sua constituição (Barbosa-Filho, et al., 2006; Ehrlich, 2013).

Estudos recentes demonstraram benefício da sua utilização em desordens neurológicas (doenças convulsivas) e cardiovasculares (taquicardia, hipertensão), mesmo quando isolado da planta de onde é originário (Ehrlich, 2013).

Seguem-se exemplos de dosagens e posologias da toma da planta *Berberis vulgaris* L., em Medicina Tradicional Chinesa (recomenda-se iniciar a toma com a dose terapêutica mais baixa, durante 1-2 meses de tratamento) (Ross, 2009):

- **Planta seca:** 3 tomas diárias de 1-2g de planta seca, ou em decocção¹⁷.
- **Extracto líquido:** 1 toma diária de 3-6ml de extracto líquido, na proporção de 1:2, ou equivalente em comprimidos/cápsulas.
- **Tintura:** 3 tomas diárias de 1-2ml de tintura em 45% de álcool, na proporção de 1:5.
- **Aplicação tópica:** decocção para lavagem de dermatites do género "*ardor + humor*" (estados inflamatórios, com edema), associado a toma *per os* da planta, simples ou combinada com outra planta.

Berberina - Mecanismo de Acção (Segundo Medicina Convencional)

A berberina [5,6-dihidro-9,10-dimetoxibenzo(g)-1,3-benzodioxolo(5,6-a)quinolizínio] é um alcalóide isoquinolínico, presente em famílias de plantas como as Papaveraceae, Rutaceae, Ranunculaceae e Berberidaceae (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006; Fresno, 1999). A berberina tem sido objecto de vários estudos farmacodinâmicos, principalmente pelas suas acções antimicrobiana e anticancerosa (Fresno, 1999). Os seus mecanismos de acção anti-inflamatória e anti-diabética orais devem-se à activação da enzima do AMPcíclico, pela inibição da fosforilação da tirosinafosfatase 1B (Ross, 2009). A acção imunomoduladora em macrófagos, por via oral, ainda

¹⁷ Preparação da decocção (Ross, 2009): mergulhar 10g da planta seca em 500ml de água, durante 1 hora; aquecer o preparado anterior a uma temperatura inferior ao ponto de ebulição da água, durante 20 minutos.

não foi testada, mas pensa-se que a berberina atenua a concentração sérica de biomarcadores pro-inflamatórios (Frank, 2015).

As ações farmacoterapêuticas das plantas do género *Berberis* devem-se, não só aos constituintes de uma forma isolada, como também à acção sinérgica entre eles na planta (Ross, 2009):

Acção farmacológica	Alcalóide	Planta
Acção antimicrobiana: antibacteriana, antifúngica e antiprotozoária	Berberina	<i>Candida (Berberis aetnensis)</i> <i>Leishmania (Berberis aristata)</i> <i>Entamoeba histolyca, Giardia lamblia e Trichomonas vaginalis (Berberis aristata)</i>
Acção anti-inflamatória (pulmonar e gástrica) e anti-pirética	Berberina	<i>Berberis vulgaris</i> L.
Espasmolítica (antidiarreica)	Berberina	<i>Berberis vulgaris</i> L.
Antidiabética (hipoglicémica)	Berberina	<i>Berberis vulgaris</i> L.
Hepatoprotectora, colagoga	Berberina Berbamina	<i>Berberis vulgaris</i> L.
Protector cardiovascular: antilipídica, anti-aterosclerótica, cardiotónica, anti-arrítmica, vasodilatadora, hipotensora, antitrombótica	Berberina Berbamina	<i>Berberis vulgaris</i> L.
Protector neurológico: anti-amnésica e antidepressiva	Berberina	<i>Berberis vulgaris</i> L.
Anticancerosa	Berberina Berbamina	<i>Berberis vulgaris</i> L.

Tabela 7 - Acção farmacológica dos alcalóides maioritários da casca da raiz do género *Berberis*

A berberina tem, comprovadamente, os seguintes efeitos farmacológicos:

1. **Anti-oxidante:** um estudo revelou que os níveis plasmáticos de alanina transaminase e fosfatase alcalina de ratos previamente submetidos a alimentação hipercalórica que receberam extracto de *B. vulgaris* diminuíram significativamente; não obstante dos níveis plasmáticos da enzima aspartato transaminase não terem sofrido alteração significativa para o estudo, o estudo concluiu que o extracto de raiz de *B. vulgaris* é uma opção efectiva na redução da actividade das enzimas hepáticas e, consequentemente, na melhoria da função hepática, pelas suas propriedades anti-

- oxidantes (Taheiri, Zarei, Ashtiyani, Rezaei, & Zaheiri, Summer 2012; Salehabadi, Karamian, Farzad, & Hasan Namaei, 2014).
2. **Anti-microbiano:** tem acção anti-bacteriana e anti-inflamatória das vias urinárias, tracto respiratório (garganta, fossas nasais, gânglios sinuviaes e brônquios) (Bear Squier & Peden, 2014) e gastrointestinal sobre as seguintes espécies bacterianas: *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* e *Salmonella* (Bear Squier & Peden, 2014; Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006); eficaz em infecções causadas por *Candida* na pele e vagina (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006) e leishmaniose (Salehabadi, Karamian, Farzad, & Hasan Namaei, 2014); alguns estudos *in vivo* demonstraram que a berberina (em forma de sal) é eficaz na acção parasitária contra *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* e *Giardia lamblia* (Altmedrev, 2000); ensaios *in vitro* demonstraram que a berberina inibe a maturação da forma amastigótica de alguns parasitas (Altmedrev, 2000); a berberina tem demonstrado actividade antimicrobiana efectiva em infecções hospitalares provocadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, sendo associada a antibióticos β -lactâmicos (Ross, 2009).
 3. **Acção antibiótica em tracoma ocular:** estudos clínicos compararam a acção anti-bacteriana da berberina a 0,2% vs sulfacetamida, na forma de gotas oftálmicas, em tratamento de infecções oftálmicas por *Chlamydia trachomatis* e concluíram que, apesar da sulfacetamida ser mais efectiva como bactericida, do que cloridrato de berberina, a bactéria continuava presente na conjuntiva dos doentes tratados apenas com sulfacetamida; a bactéria foi erradicada em 50% dos pacientes tratados com a associação sulfacetamida+berberina (Altmedrev, 2000; Ross, 2009); constatou-se que o uso concomitante de berberina e neomicina trazem vantagens para estes pacientes (Ross, 2009).
 4. **Anti-inflamatório:** Estudos realizados *in vitro*, em células humanas, demonstraram que a berberina inibe o activador da proteína 1 (AP-1), factor de inflamação em processos carcinogénicos (Altmedrev, 2000); estudos mostraram que a berberina tem acção inibitória na transformação de linfócitos periféricos, por inibição da síntese de ADN (Altmedrev, 2000); outros estudos permitiram concluir que a berberina interfere na activação plaquetária face a um processo inflamatório, através da inibição de libertação de ácido araquidónico das membranas celulares fosfolipídicas, inibindo a produção de tromboxano A₂ e, conseqüentemente, de formação de coágulos plaquetários/trombos (Altmedrev, 2000).
 5. **Imunomodulador:** o extracto de *Berberis* tem efeitos na melhoria dos sintomas de psoríase e acne, embora os estudos até hoje realizados ainda requeiram confirmação

(Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006); actualmente, decorrem estudos que confirmam propriedades anti-tumorais do extracto de *B. vulgaris*, pela sua acção imunomoduladora (Bear Squier & Peden, 2014); a berberina tem demonstrado benefícios imunomoduladores, via estimulação de fluxo sanguíneo no baço, na activação macrófaga, aumento da contagem de plaquetas em trombocitopenias primária e secundária, no aumento de excreção de bilirrubina conjugada em hiperbilirrubinémias experimentais (Altmedrev, 2000).

6. **Anti-tumoral:** há evidências de que a berberina tenha acção anti-tumoral, por inibição da transcrição de COX-2 e da actividade de N-acetiltransferase em células cancerígenas do cólon e bexiga, bem como acção inibitória (embora transitória) do crescimento de células do sarcoma de ratinhos, testado em ensaios *in vitro* (Altmedrev, 2000); foi comparada a acção da berberina no retículo endoplasmático de células tumorais e células saudáveis, tendo se verificado que a berberina induz *stress* oxidativo - e consequentemente, apoptose - nas células tumorais, e atenua este processo nas células saudáveis (o mecanismo selectivo da berberina ainda não foi descoberto) (Frank, 2015).
7. **Anti-diarreico:** alguns estudos sugerem que a *Berberis* seja efectiva no tratamento da diarreia do viajante e diarreia causada por intoxicação alimentar, pela sua acção adstringente (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006; Bear Squier & Peden, 2014); a acção anti-diarreica deve-se, em parte, à sua acção antimicrobiana, mas também à inibição anticolinérgica nos músculos lisos do intestino (por mecanismos competitivos e não-competitivos), inibição da entrada de Ca^{2+} e da secreção intestinal (Brunton, Chabner, & Knollmann, 2001); alguns estudos sugerem que a berberina inibe, directamente, a acção sobre a motilidade intestinal de enterotoxinas de *V. cholera* e *E. coli*, por evitar a aderência das bactérias à mucosa intestinal (no entanto, os antibióticos adequados ao tipo de infecção são mais efectivos como bactericidas) (Altmedrev, 2000); verificou-se, contudo, que a utilização concomitante de extracto de *Berberis* e antibióticos não traz melhoria para o quadro clínico do paciente, visto que o extracto reduz o efeito do antibiótico (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006).
8. **Dislipidémico** (Taheri, Zarei, Ashtiyani, Rezaei, & Zaheiri, Summer 2012).
9. **Hipoglicemiante** (Manual Merck, 2011; Taheri, Zarei, Ashtiyani, Rezaei, & Zaheiri, Summer 2012)
10. **Protector cardiovascular e neurológico:** a decocção da raiz de *B. vulgaris* tem efeitos benéficos na redução da pressão arterial (Salehabadi, Karamian, Farzad, & Hasan Namaei, 2014; Taheri, Zarei, Ashtiyani, Rezaei, & Zaheiri, Summer 2012; Bear

Squier & Peden, 2014), bem como na prevenção de isquémias causadas por arritmias (acção vasodilatadora/hipotensiva da berberina, por potenciação da acção da acetilcolina) (Altmedrev, 2000).

11. **Actividade uterina:** acção ocitócica (Oliveira, Albuquerque, Xavier, Strattmann, Júnior, & Queiroz, 2006).

Berberina - Toxicidade

Quando administrada por via oral (em casos de diarreia e como protector cardiovascular), a berberina não tem demonstrado toxicidade, nem actividade citotóxica ou mutagénica (Ross, 2009). É metabolizada no fígado e pode inibir os citocromos CYP2D6 e CYP3A4 e induzir a produção de glicoproteínas-P no intestino, podendo causar hipoglicemias quando associada a antidiabéticos orais (Frank, 2015).

É comercializada em formulações *per os* (como anti-inflamatória e anti-diabética oral) em alguns países, como a Alemanha, Austrália e Japão, (Martindale, 2014).

Berberina - Efeitos Secundários

Os efeitos secundários podem advir de doses terapêuticas superiores às recomendadas (até 800-1000 mg/dia em adultos, via oral) e podem ser (Ross, 2009):

- **Distúrbios gastrointestinais:** foram relatados casos de diarreia; em doses elevadas (*overdoses*) foram descritos náuseas e vômitos.
- **Dispneia.**
- **Hipotensão.**
- **Sintomas gripais.**
- **Danos cardíacos.**

Berberina - Contra-Indicações

A berberina está contra-indicada na gravidez, devido à provável contracção uterina, alteração de corrimento, alterações fetais e da secreção de bilirrubina (Ross, 2009).

A berberina não é aconselhada em casos de deficiência de *qi* da *orb* «baço/pâncreas» e na presença de *algor* (critério-guia) e fezes moles. Na presença destas situações, é aconselhada a toma, em simultâneo, de ervas de comportamento quente (ex.: gengibre, capsicum e rosmaninho) (Ross, 2009).

A berberina pode provocar fotossensibilidade, pelo que se deve resguardar a zona da pele tratada do contacto directo com o sol (Frank, 2015).

Berberina - Mecanismo de Acção (Medicina Tradicional Chinesa)

A Medicina Tradicional Chinesa classifica, farmacologicamente, a raiz de *Berberis vulgaris* L. da seguinte forma (Ross, 2009):

1. Sapor amargo

- a. **Desidratante** - reduz efeitos de *humor* e *ardor* (i.e., estados inflamatórios, com edema).
- b. **Efeito drenante** - apesar das propriedades desidratantes, os fármacos de *sapor amargo* têm funções compensatórias da desidratação, conservando o nível de hidratação tecidular e expelindo os "fluidos patológicos".

2. Relação com orbs

- a. Fígado e vesícula-biliar;
- b. Pulmão e intestino grosso;
- c. Estômago.

3. Comportamento de temperatura

- a. Frio (comportamento *yin*): o *sapor amargo*, por si só, já tem um comportamento de "arrefecimento" no organismo, contrariando o aumento de temperatura verificado no decurso de um processo inflamatório.
- b. **Tendência funcional - sedativa** (efeito precipitante, i.e., o fármaco actua contra movimentos ascendentes patológicos¹⁸).

De acordo com a descrição farmacológica da *Berberis vulgaris* L. anteriormente referida, percebe-se que esta tem acção sobre "calor" e "humidade", presentes em estados inflamatórios, como: hematúria, icterícia, faro-laringite, conjuntivite, disenteria, tosse não-produtiva (Chinese Herbal Medicine Dictionary, 1975).

¹⁸ **Movimentos ascendentes patológicos:** uprising yang, ventus internus, ardor vigens.

A acção terapêutica da planta *Berberis* tem sido associada a outras plantas, com as seguintes vantagens terapêuticas (Ross, 2009):

Medicina Convencional	Medicina Tradicional Chinesa
Acção antimicrobiana: febre recorrente, desinteria bacilar aguda, leishemiose, giardíase, convalescença de paludismo.	Em associação com <i>Achillea</i> : elimina agentes patogénicos (neutrais) e toxinas que provocam "calor tóxico" ¹⁹ ; em casos de exaustão provocada por febre. Em associação com <i>Cichona</i> : convalescença de paludismo.
Desordens hepato-biliares, dermatites, artrite, hipertensão e alteração comportamental (irritabilidade e ira).	Em associação com <i>Taraxacum</i> : arrefecimento do "calor" da <i>orb</i> hepática e do "calor húmido" da vesícula biliar - acção hepatoprotectora e anti-inflamatória. Em associação com <i>Rheum</i> : alteração comportamental (ira e sensação de calor)
Intolerâncias alimentares (em especial, gorduras) ou medicamentosas, redutor do apetite, anti-espasmódico (gástrico e epigástrico), anti-obstipante, cefaleias e depressões.	Regula e tonifica o <i>qi</i> hepático (tónico amargo hepatobiliar, colagogo). Associado a <i>Rosmarinus</i> : sintomas de <i>algor</i> e <i>calor</i> em simultâneo, depleção da <i>orb</i> hepática.
Expectorante e broncodilatador (em episódios de bronquite aguda), anti-inflamatório em faringo-laringites.	Arrefece <i>calor patogénico</i> na <i>orb</i> pulmonar e regula o desequilíbrio das fases Madeira e Metal. Associado a <i>Asclepias</i> : bronquite aguda e irritabilidade.
Insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, arritmia, profilaxia e tratamento de enfarte do miocárdio, hipertensão.	Regula o <i>qi</i> e <i>xue</i> da <i>orb</i> cardial: cardiotónico, cardioprotector, anti-arrítmico, vasodilatador, anti-hipertensor, anti-aterosclerótico, anti-colesterolémico, anti-trombótico. Associado a <i>Crataegus</i> : profilaxia de enfarte do miocárdio; associado a <i>Scutellaria</i> : hipertensão, aterosclerose.

Tabela 8 - Associação terapêutica de *Berberis* com outros fitofármacos

¹⁹ **Calor tóxico**: 1 dos 5 tipos de calor (critério-guia de diagnóstico na Medicina Tradicional Chinesa); **calor** representa um estado de acréscimo de microcirculação em um determinado tecido, órgão ou sistema, pela activação dos receptores de pressão cardíacos e, conseqüentemente, estimulação do tónus simpático e do sistema nervoso central, em geral. Calor tóxico é um tipo de calor induzido por um agente tóxico, como álcool, AINÉs; os agentes tóxicos provocam *algor* na *orb* «estômago» e este desencadeia calor reactivo que, por sua vez, desencadeia *ventus internus* (agente *ventus* produzido pelo próprio organismo - pela fase Madeira - em situações de deficiência de *yin* das fases Água, Metal e/ou Terra). *Ventus internus* é uma das formas de ascensão patológica de *yang* (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

Protocolo de Investigação

Objectivos

O presente projecto de investigação tem como objectivos:

- 1) Experimentar a utilização tópica de raiz de *Berberis vulgaris* L. em crises agudas de dermatite atópica.
- 2) Demonstrar que a complementaridade entre Medicina Convencional e Medicina Tradicional Chinesa traz ganhos de saúde para a população e para a economia nacional.

Hipóteses

O potencial anti-inflamatório da berberina *in vitro* e *in vivo* levou à avaliação de produtos tópicos que contêm hidroclorito de berberina. Interessamo-nos em saber se um *Cold-Cream* (emulsão de óleo de amêndoa, álcool estearílico e cera de abelhas), um cuidado de nutrição diário, ou este com a adição de *Berberis vulgaris* L., teria mais efectividade na prática diária.

Grupo de Investigação

Investigador principal: Paula Alexandra Santos de Pinho - *Farmacêutica e estudante de Mestrado em Medicina Tradicional Chinesa - ICBAS, UP.*

Orientador: Professor Doutor Henry J. Greten - *Professor Catedrático convidado - ICBAS, UP.*

Co-Orientador - Mestre Maria João Santos - *Docente convidada - ICBAS, UP.*

Supervisor - Dr. Mário Jorge Castro - *Médico de Medicina Geral e Familiar e Medicina do Trabalho.*

Amostras - Critérios de Inclusão e Exclusão

Pacientes: Indivíduos que se deslocaram a uma farmácia local e que, após um mínimo de três semanas de tratamento com *Cold-Cream*, solicitaram um aperfeiçoamento da emulsão semi-sólida para tratar as lesões. Retrospectivamente, os dados dos pacientes foram avaliados, com consentimento informado escrito [documento em Anexo H - Consentimento Informado (Modelo)]. Não houve recolha de amostras biológicas.

Parâmetros Principais: Diagnóstico clínico prévio de dermatite atópica; utilização habitual da formulação *Cold-Cream*.

Parâmetros Secundários: Mulher não grávida; lesões não infectadas; preenchimento e assinatura do documento «Consentimento Informado».

Materiais

Tintura-mãe de raiz de *Berberis vulgaris* L. (lote 760 C, do laboratório farmacêutico homeopático da Farmácia Melo®, Director-técnico: Dr. A. Ferreira de Almeida, localidade: Amadora). De acordo com Farmacopeia Alemã GHP 2000.

Berberina - comprimidos de extracto de *Berberis vulgaris* L., doseados com 500mg desse extracto, correspondente a 97% de berberina (lote 660714, Smart Nutrition® Lda., Estados Unidos da América); de acordo com Farmacopeia Chinesa.

Veículo *Cold-cream* [Anexo F - Emulsão semi-sólida *Cold-Cream*], lote 015/15, preparado no laboratório farmacêutico da Farmácia Central de Ovar®, Directora-técnica: Dra. Maria José M.C.T.Coelho, localidade: Ovar.

PO-SCORAD®²⁰ - A dermatite atópica apresenta vários graus de severidade e estes foram medidos ao longo do tratamento. O PO-SCORAD® permitiu avaliar o grau de severidade das lesões. Segundo este instrumento de auto avaliação, são considerados 3 graus de severidade:

1. Dermatite atópica ligeira (poucas crises inflamatórias): PO-SCORAD® < 20.
2. Dermatite atópica moderada (inflamação e prurido intensos): $20 \leq \text{PO-SCORAD}^{\circledR} \leq 40$.
3. Dermatite atópica severa (extensa, inflamatória, com crises frequentes): PO-SCORAD® > 40.

Desenho da Experiência

Aos pacientes foi oferecido um tratamento individualizado pelo farmacêutico que produziu as emulsões semi-sólidas, com raiz de *Berberis vulgaris* [Grupo (A), n=11] ou berberina [Grupo (B), n=5], de acordo com as Farmacopeias Alemã, Chinesa e Holandesa. No sentido de controlar a dose individual, os pacientes da farmácia receberam um questionário para descrever a sua experiência antes do tratamento, após 3 dias e após uma semana (questionário PO-SCORAD®). Também foram motivados a tirar fotografias das lesões, *i.e.*, registo fotográfico facultativo. O estudo foi retrospectivo e observacional. Foram constituídos 2 grupos de pacientes:

²⁰ PO-SCORAD® é um instrumento recente, de auto avaliação em dermatite atópica, validado na Europa; elaborado pela European Task Force of Atopic Dermatitis, em colaboração com a fundação portuguesa «Fundação para a Dermatite Atópica».

- **Grupo (A):** grupo de pacientes tratados com emulsão semi-sólida «*Cold-Cream* com tintura-mãe de raiz de *Berberis vulgaris* L. a 10%²¹», com aplicação bidiária; este grupo foi constituído por 8 pacientes do género feminino e 3 pacientes do género masculino, com idades compreendidas entre 1 e 42 anos.
- **Grupo (B):** grupo de pacientes tratados com emulsão semi-sólida «*Cold-Cream* com berberina a 1%²²», com aplicação bidiária; este grupo foi constituído por 5 pacientes do género feminino e 0 pacientes do género masculino, com idades compreendidas entre 2 e 49 anos.

Os dois grupos foram monitorizados aos dias 0 (antes do tratamento), dia 3 e dia 7, com recolha e registo de dados (avaliação PO-SORAD® e registo fotográfico das lesões). O grau de desconforto a que os pacientes foram sujeitos foi muito ligeiro/ligeiro.

Resultados

Grupo (A): no dia 0 (após tratamento com *Cold-Cream*), 63,6% dos pacientes tinha lesões severas, 36,4% lesões moderadas e 0% lesões ligeiras; no dia 3, 27,3% dos pacientes tinha lesões severas, 63,6% lesões moderadas e 9,1% lesões ligeiras; no dia 7, 9,1% dos pacientes tinha lesões severas, 45,4% lesões moderadas e 45,4% lesões ligeiras. **Grupo (B):** no dia 0 (após tratamento com *Cold-Cream*), 40% dos pacientes tinha lesões severas, 60% lesões moderadas e 0% lesões ligeiras; no dia 3, 0% dos pacientes tinha lesões severas, 20% lesões moderadas e 80% lesões ligeiras; no dia 7, 0% dos pacientes tinha lesões severas, 20% lesões moderadas e 80% lesões ligeiras.

Outras indicações ou considerações éticas pertinentes

O local onde se realizou o estudo (Farmácia Central de Ovar) já prepara e disponibiliza a formulação *Cold-Cream* ao público em geral, quando prescrita por um clínico. Foi proposta a participação nesta experiência aos utentes que já utilizavam essa formulação, com carácter de voluntariado, tendo sido informados das condições a que estiveram sujeitos. A investigadora responsável por este projecto científico exerce funções de Farmacêutica de 1º Grau, no referido local, contribuindo para uma optimização adequada no relacionamento com os intervenientes, acesso e agilização de aspectos funcionais e burocráticos na dita farmácia. Este projecto foi realizado com a aprovação da Directora-técnica da Farmácia Central de Ovar, Dra. Maria José Mações de Castro Torres Coelho.

²¹ Foi utilizada tintura-mãe de raiz de *Berberis vulgaris* L., na concentração de 10%, como dosagem experimental, baseada em estudos já efectuados com *Berberis* e outras plantas para dermatite (A1, 2006; Patel, Patel, Patel, & Patel, 2010; Salehabadi, Karamian, Farzad, & Hasan Namaei, 2014).

²² Concentração média de berberina na pomada de tintura-mãe de raiz de *Berberis vulgaris* L. a 10%, utilizada no Grupo (A), baseada na concentração média deste alcalóide na casca da raiz da planta (ver Tabela 6).

Resultados

Grupo (A) - Cold-Cream com Tintura de *Berberis vulgaris* L. a 10%

Grupo (A) - Grupo tratado com pomada «Cold-Cream com Tintura-mãe de *Berberis vulgaris* L. a 10%»

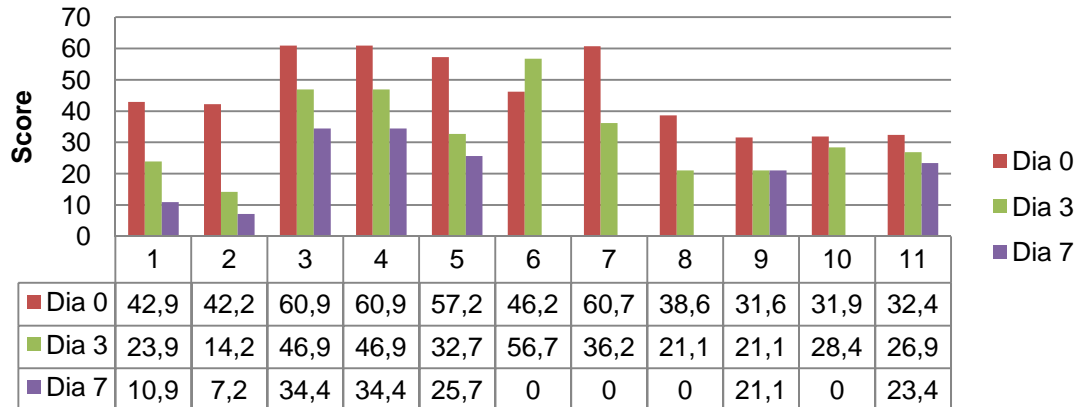


Gráfico 1 - Avaliação do PO-SCORAD® dos pacientes tratados com emulsão semi-sólida «Cold-Cream com Tintura-mãe de *Berberis vulgaris* L. a 10%», ao longo de 7 dias.

O Grupo (A) foi constituído por 11 pacientes voluntários. Estes foram tratados com emulsão semi-sólida «Cold-Cream com Tintura-mãe de *Berberis vulgaris* L. a 10%». Até ao fim do tratamento:

- 10 pacientes tiveram valor de PO-SCORAD® inferior ao inicial;
- 1 paciente suspendeu o tratamento porque a severidade das lesões aumentou;
- 2 pacientes tiveram remissão total dos sintomas ao fim de 3 dias de tratamento, não tendo sido necessário manter a aplicação da emulsão semi-sólida até ao 7º dia de tratamento.

Isto é:

1. No dia 0 (após tratamento de 3 semanas com *Cold-Cream*):
 - a. 63,6% dos pacientes tinha lesões severas;
 - b. 36,4% lesões moderadas;
 - c. 0% lesões ligeiras.
2. No dia 3:
 - a. 27,3% dos pacientes tinha lesões severas;
 - b. 63,6% lesões moderadas;
 - c. 9,1% lesões ligeiras.
3. No dia 7:
 - a. 9,1% dos pacientes tinha lesões severas;
 - b. 45,4% lesões moderadas;
 - c. 45,4% lesões ligeiras.

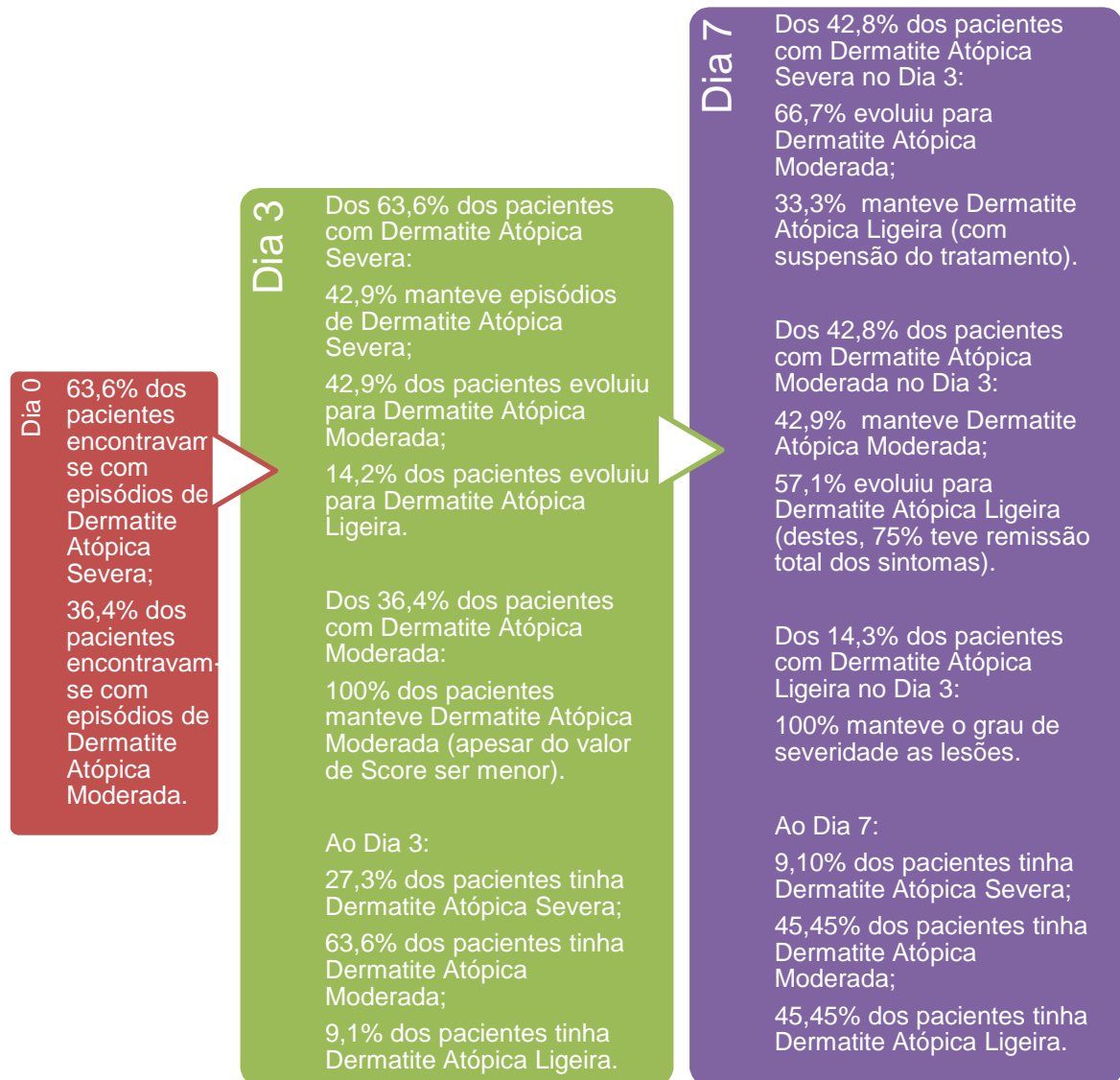


Ilustração 7- Avaliação percentual da evolução do PO-SCORAD® do Grupo (A), ao longo do tratamento.

No fim do tratamento, verificou-se que:

1. Dos 63,6% dos pacientes com Dermatite Atópica Severa, desde o início do tratamento:
 - a) 14,2% manteve o grau de Dermatite Atópica Severa;
 - b) 42,9% evoluiu para Dermatite Atópica Moderada;
 - c) 42,9% evoluiu gradualmente para Dermatite Atópica Ligeira (destes, 33,3% teve remissão total dos sintomas).
2. Dos 36,4% dos pacientes com Dermatite Atópica Moderada, desde o início do tratamento:
 - a) 50% manteve Dermatite Atópica Moderada;
 - b) 50% evoluiu para Dermatite Atópica Ligeira (destes, 100% teve remissão total dos sintomas);

Grupo (B) - *Cold-Cream* com berberina a 1%

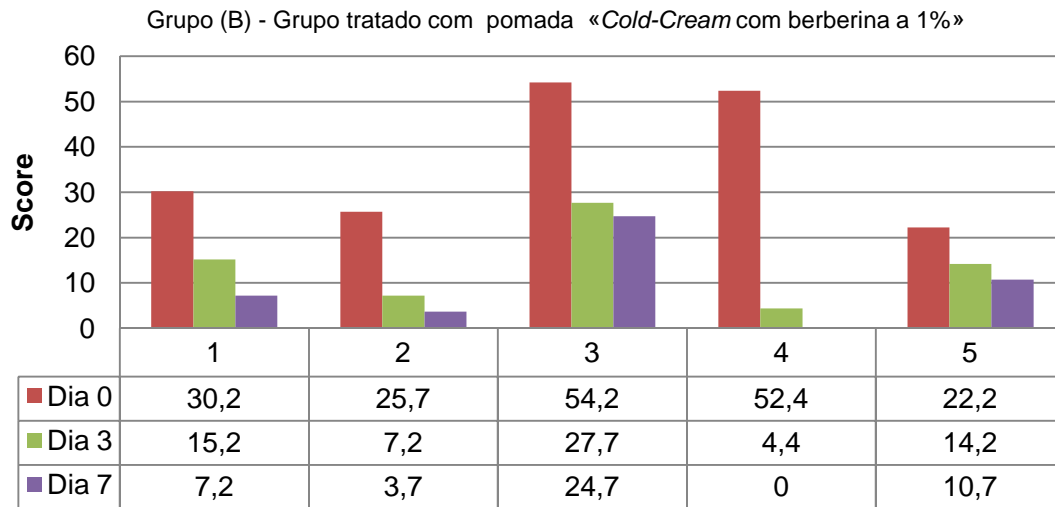


Gráfico 2 - Avaliação do PO-SCORAD® dos pacientes tratados com emulsão semi-sólida «*Cold-Cream* com berberina a 1%», ao longo de 7 dias.

O Grupo (B) foi constituído por 5 pacientes voluntários. Estes foram tratados com emulsão semi-sólida «*Cold-Cream* com berberina 1%». Até ao fim do tratamento:

- 5 pacientes tiveram valor de PO-SCORAD® inferior ao inicial;
- 1 paciente teve remissão total dos sintomas ao fim de 3 dias de tratamento, não tendo sido necessário manter a aplicação da emulsão semi-sólida até ao 7º dia de tratamento.

Isto é:

1. No dia 0 (após tratamento de 3 semanas com *Cold-Cream*):
 - a. 40% dos pacientes tinha lesões severas;
 - b. 60% lesões moderadas;
 - c. 0% lesões ligeiras.
2. No dia 3:
 - a. 0% dos pacientes tinha lesões severas;
 - b. 20% lesões moderadas;
 - c. 80% lesões ligeiras.
3. No dia 7:
 - a. 0% dos pacientes tinha lesões severas;
 - b. 20% lesões moderadas;
 - c. 80% lesões ligeiras.

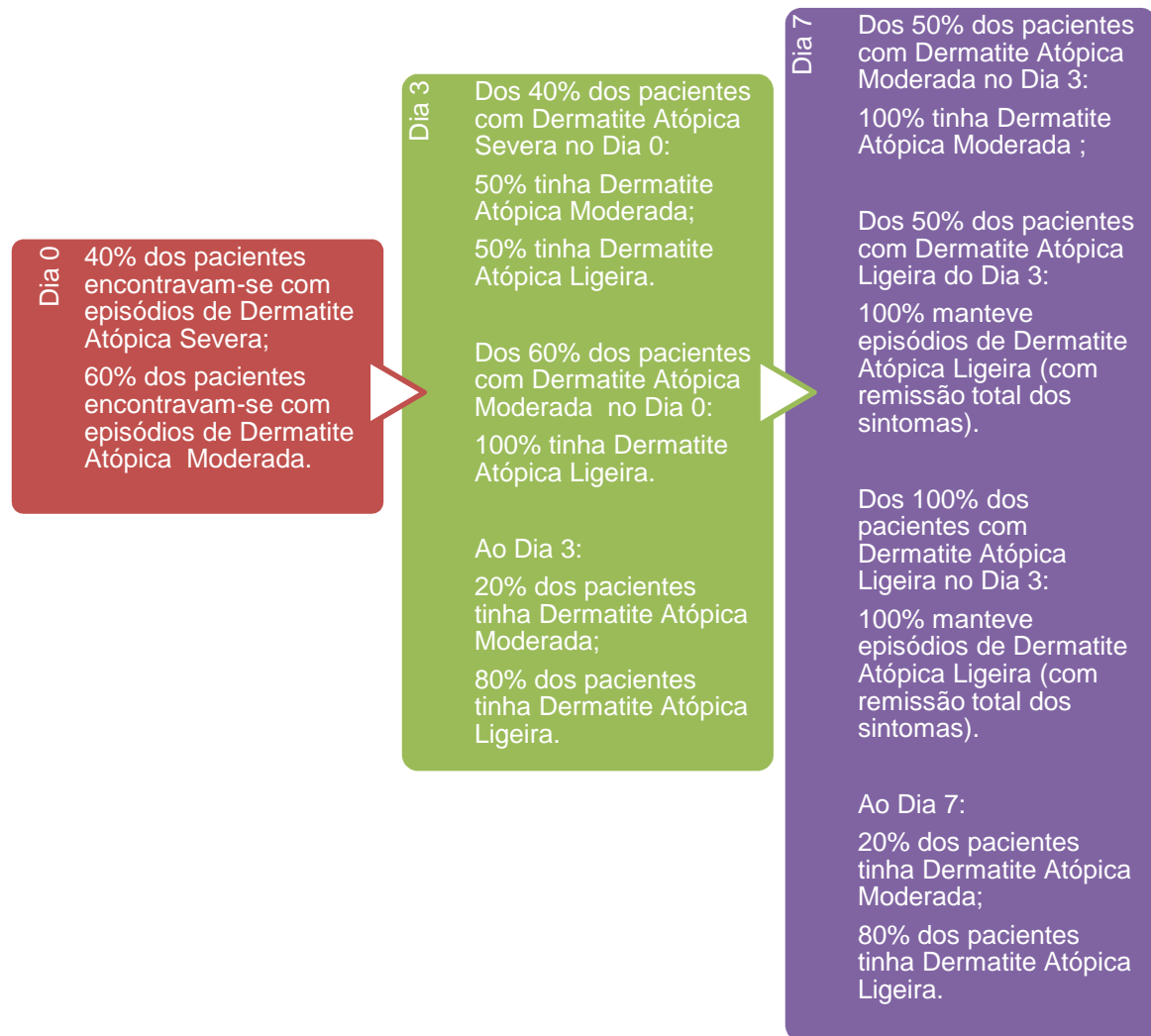


Ilustração 8 - Avaliação percentual da evolução do PO-SCORAD® do Grupo (B), ao longo do estudo.

No fim do tratamento, verificou-se que:

1. Dos 40% dos pacientes com Dermatite Atópica Severa, desde o início do tratamento:
 - a) 50% evoluiu para Dermatite Atópica Moderada;
 - b) 50% evoluiu para Dermatite Atópica Ligeira (destes 50%, 100% teve remissão total dos sintomas).
2. Dos 60% dos pacientes com Dermatite Atópica Moderada, desde o início do tratamento:
 - a) 100% evoluiu para Dermatite Atópica Ligeira.

Análise dos Resultados

Comparação de PO-SCORAD® entre Grupos

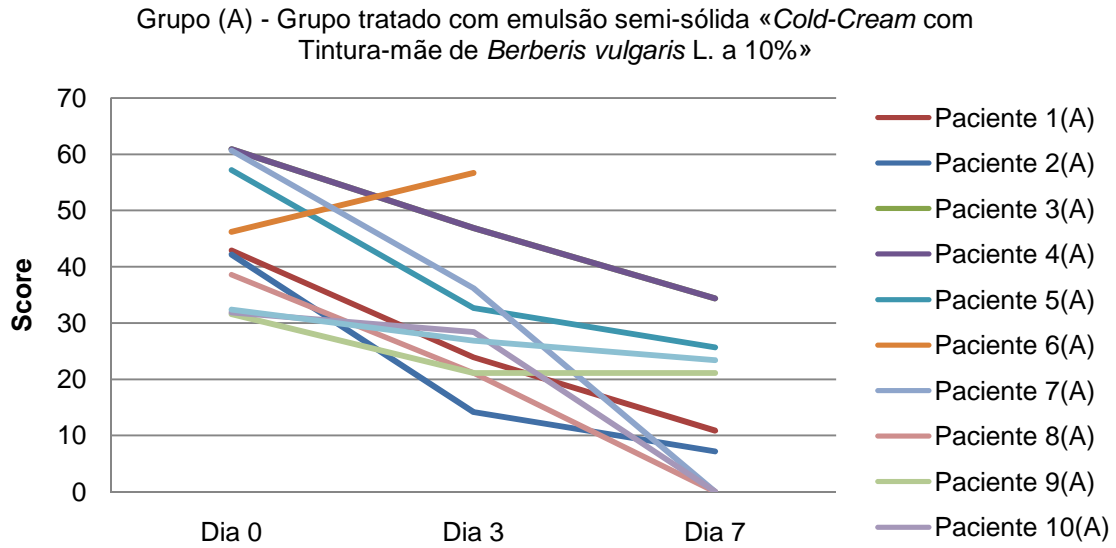


Gráfico 3 - Evolução do PO-SCORAD® do Grupo (A), ao longo do tratamento.

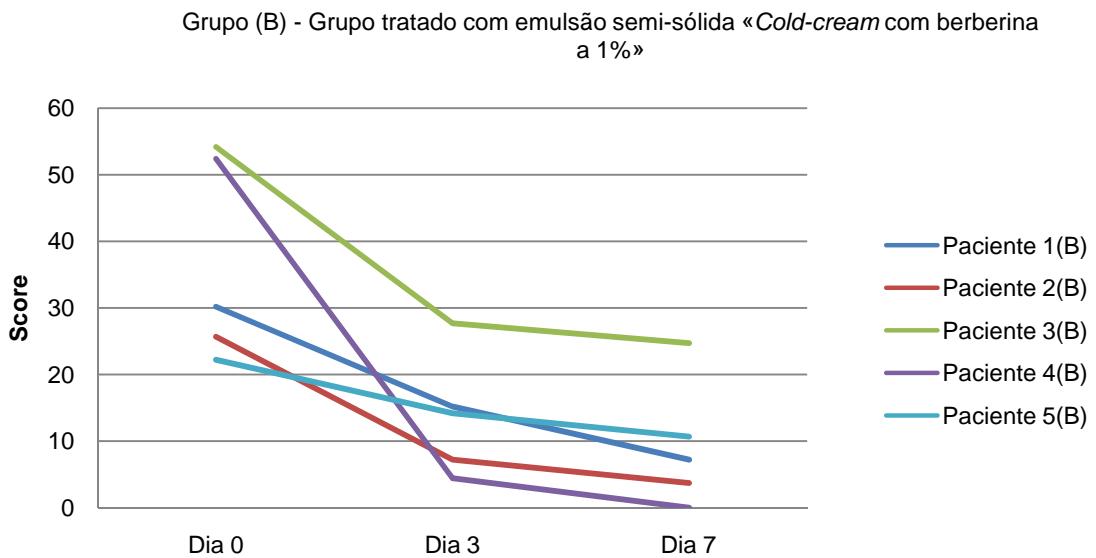


Gráfico 4 - Evolução do PO-SCORAD® do Grupo (B), ao longo do tratamento.

Analisando a inclinação dos **Gráfico 3** e **Gráfico 4**, verifica-se que os Grupo (A) e Grupo (B) tiveram inclinações de curva que revelam que, ao longo do tratamento, o PO-SCORAD® da maioria dos pacientes diminuiu.

Constata-se que:

- No **Gráfico 3** - considerando a maior parte das curvas representativas do Score dos pacientes do Grupo (A) - a inclinação da curva dos primeiros 3 dias de tratamento é menor do que no **Gráfico 4**;
- A diminuição de PO-SCORAD® dos casos clínicos do Grupo (A) diminui, de uma forma constante, até ao fim do tratamento proposto pelo estudo;
- No **Gráfico 4**, há 2 curvas com inclinação muito acentuada nos primeiros 3 dias de tratamento - com tendência a estabilizar com o tempo de tratamento - e 3 curvas com ligeira melhoria do PO-SCORAD® até ao fim dos 7 dias de tratamento.

Discussão

Visão Ocidental

A acção imunomoduladora da berberina já foi demonstrada (Frank, 2015):

- **Acção aguda:** a berberina, testada *in vitro* em concentrações entre 10-20µcg/mL, estimula a proliferação de linfócitos T em resposta a antigénios.
- **Acção crónica:** usada por via oral, a berberina inibe a libertação de óxido nítrico (molécula vasodilatadora, produzida por macrófagos previamente activados por agentes pró-inflamatórios) e a produção de moléculas pró-inflamatórias, como FNT- α , IL-1, IL-6 e IL-10.

Estudos farmacológicos permitiram avaliar o efeito anti-inflamatório da berberina na síntese de prostaglandinas pelas enzimas ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2 e foi possível concluir que a berberina tem um efeito inibitório dose-dependente sobre a síntese de COX-2, mas sem interferência na actividade enzimática desta ciclo-oxigenase (Frank, 2015; CL, CW, & TY, 2004).

Esta experiência permitiu confirmar os estudos farmacológicos mencionados no parágrafo anterior, uma vez que a berberina revelou ter acção anti-inflamatória, tal como em processos de imunoestimulação por antigénios. Dessa forma, colocamos a hipótese de que o mecanismo de acção da raiz de *Berberis vulgaris* L., por via tópica e em lesões não infectadas de dermatite atópica, poder-se-á explicar pelos seguintes mecanismos imunológicos:

1. Intervenção no mecanismo de imunomodulação.
2. Intervenção no mecanismo de resposta imunológica inata.
3. Intervenção no mecanismo inflamatório local.

Segundo a Medicina Tradicional Chinesa (Modelo de Heidelberg)

A berberina inibe a libertação de óxido nítrico e a produção de moléculas pró-inflamatórias (entre outros, FNT- α , IL-1, IL-6 e IL-10, prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos) pelos macrófagos activados. Dessa inibição resulta a diminuição de vasodilatação no local da aplicação da emulsão semi-sólida com raiz de *Berberis vulgaris* L. (e emulsão semi-sólida com o seu componente maioritário: berberina) e, consequentemente, diminuição dos sintomas inflamatórios: rubor e calor, edema/edema

húmido (segundo a Medicina Tradicional Chinesa, sinais de *ardor* e *calor*, *humor*, respectivamente).

Se considerarmos que o gás óxido nítrico produzido pelos macrófagos activados é o *qi* da Medicina Tradicional Chinesa, num processo inflamatório verifica-se excesso de *qi* nesse local - repleção. Como mencionado em «Sintomatologia - Medicina Tradicional Chinesa», a repleção da fase Madeira causa rubor, urticária e prurido.

Este estudo permite verificar que as formulações com raiz de *Berberis vulgaris* L. e berberina, aplicadas topicamente, atenuam os sinais rubor, urticária e prurido (*ardor* e *ventus*, em Medicina Tradicional Chinesa). Poder-se-á colocar a hipótese de que a raiz de *Berberis vulgaris* L e berberina inibem a libertação de óxido nítrico pelos macrófagos, confirmando os resultados de estudos anteriormente realizados (Altmedrev, 2000; Barbosa-Filho, et al., 2006; Frank, 2015).

Validação do PO-SCORAD®

O instrumento utilizado para avaliar a evolução dos tratamentos (PO-SCORAD®) foi escolhido por ser facilmente implementado e entendido, abranger todas as idades para avaliação da severidade das lesões e do impacto que estas têm na qualidade de vida dos pacientes e da sua família, como também facilita a comunicação entre os clínicos e os seus pacientes. O PO-SCORAD® é um instrumento recente, de auto avaliação em dermatite atópica, validado na Europa, elaborado pela European Task Force of Atopic Dermatitis, em colaboração com a fundação portuguesa «Fundação para a Dermatite Atópica».

No sentido de controlar a dose individual, os pacientes da farmácia receberam um questionário para descrever a sua experiência antes do tratamento, após 3 dias e após uma semana (questionário PO-SCORAD®).

Os pacientes também foram motivados a tirar fotografias das lesões, *i.e.*, registo fotográfico facultativo. Retrospectivamente, os dados dos pacientes foram avaliados, com consentimento informado escrito.

Teria sido mais conveniente que a avaliação objectiva da severidade das lesões tivesse sido feita por um investigador externo, e não pela investigadora deste estudo.

Matérias-Primas e *Cold-Cream*

Como referido no capítulo «Sistema Psico-Neuroimunitário», a pele é uma das primeiras linhas de defesa do organismo contra antigénios provenientes do ambiente externo [o epitélio do sistema digestivo e respiratório são outras das linhas de defesa primária do organismo (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012, 7^o ed.)]. No entanto, quando esta barreira falha e há entrada de antigénios no organismo, verifica-se uma reacção inflamatória. Nessa reacção inflamatória há recrutamento de eosinófilos polimorfonucleares e macrófagos (Mayer, 2015), com posterior libertação de citoquinas e de radicais livres de oxigénio e azoto pelos macrófagos (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012, 7^o ed.) - ver Anexo A - Resposta Imunitária Inata (*O Papel dos Linfócitos-T*).

A emulsão semi-sólida *Cold-Cream*, formulada numa farmácia local onde decorreu a experiência, foi utilizada pelos pacientes, com um mínimo de 3 semanas. O *Cold-Cream* é uma emulsão semi-sólida já formulada no laboratório da Farmácia Central de Ovar. A fórmula está inscrita no Formulário Galénico Português 2001 e certificada pelo LEF (Laboratório de Estudos Farmacêuticos, departamento da Associação Nacional de Farmácias) - formulação em Anexo F - Emulsão *semi-sólida Cold-Cream*. Esta demonstrou ser eficaz na restauração das camadas da epiderme (interrompida e inflamada durante os episódios de crise de atopia). No entanto, os pacientes regressaram a essa farmácia no sentido do farmacêutico aperfeiçoar a formulação para aliviar os sintomas de que os pacientes se queixavam.

Aos pacientes foi oferecido um tratamento individualizado pelo farmacêutico que produziu as emulsões semi-sólidas, com raiz de *Berberis vulgaris* ou berberina, de acordo com as Farmacopeias Alemã, Chinesa e Holandesa.

Foi utilizada tintura-mãe de raiz de *Berberis vulgaris* L., na concentração de 10%, como dosagem experimental, baseada em estudos já efectuados com *Berberis* e outras plantas para dermatite (A1, 2006; Patel, Patel, Patel, & Patel, 2010; Salehabadi, Karamian, Farzad, & Hasan Namaei, 2014).

Baseando-nos nesses mesmos estudos de utilização tópica de berberina e na concentração média deste alcalóide na casca da raiz da planta (ver Tabela 6), determinamos que a concentração média de berberina a utilizar na emulsão semi-sólida do Grupo (B) seria 1%. Esta concentração foi a mínima já validada por outros estudos em que houve utilização tópica de berberina em estados inflamatórios (Altmedrev, 2000; CL, CW, & TY, 2004).

Conclusões

Esta experiência permitiu avaliar a eficácia da raiz de *Berberis vulgaris* L., rica em berberina, em crises agudas de dermatite atópica, através do instrumento de avaliação PO-SCORAD®.

Constatou-se que a emulsão semi-sólida com raiz de *Berberis vulgaris* L. é eficaz no tratamento de lesões de crises agudas de DA. A sua eficácia pela reparação da epiderme, como protecção física à entrada de antigénios e escoriação, não pôde ser comprovada pela presente experiência.

Foi, também, possível constatar que a formulação com raiz de *Berberis vulgaris* L. tem uma acção mais lenta de início de acção sobre as lesões de crises de dermatite atópica, do que a formulação com berberina (que teve um início de acção sobre o prurido e a urticária de 1 a 3 dias).

Bibliografia

A1, U. 2. (2006). *United States Pharmacopoeia 2006*. USA.

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012, 7^o ed.). *Imunologia Celular e Molecular*. Elsevier Editora Ltda.

Altmedrev. (2000). Berberine. *Alternative Medicine Review - A Journal of Clinical Therapeutics* , Volume 5, Number 2.

Atopique, F. D. (2004-2015). *O PO-SCORAD - A Fundação para a Dermatite Atópica*. Obtido em 12 de Janeiro de 2015, de <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/pt>

Aung, S. K., & Chen, W. P.-D. (2011). *Clinical Introduction to Medical Acupuncture*. Thieme.

Barbosa-Filho, J. M., Piuvezam, M. R., Moura, M. D., Silva, M. S., Batista Lima, K. V., Leitão da Cunha, E. V., et al. (Jan./Mar. de 2006). Anti-inflammatory activity of alkaloids: a twenty-century review. *Revista Brasileira de Farmacognosia* , Vol. 16 n.º 1 João Pessoa.

Bear Squier, T. B., & Peden, L. D. (2014). *Herbal Folk Medicine, An A To Z Guide*. Holt.

Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. (2002, 2^a ed.). *Neurociências-Desvendando o Sistema Nervoso*. Porto Alegre: Artmed Editora.

Blume-Peytavi, U., & Metz, M. (2012 Nov). Atopic dermatitis in children: management of pruritus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* , 26 Suppl 6:2-8.

Brannon, H. (1 de January de 2014). *Stratum Corneum - Top layer of the epidermis*. Obtido em 1 de May de 2015, de http://dermatology.about.com/od/anatomy/ss/sc_anatomy.htm

Brunton, L., Chabner, B., & Knollmann, B. (2001). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman&Gilman*. New York: McGraw Hill.

Burgess, P., & Locke, S. (15 de Maio de 2012). *Stress Management: Breathing Exercises for Relaxation*. Obtido em 20 de Março de 2015, de WebMD, Better Information, better health: www.webmd.com

Cheng, R. (1995-2014). *Application of the Five Elements Theory - Basics of Traditional Chinese Medicine*. Obtido em 8 de Abril de 2015, de http://www.tcmbasics.com/basics_5elements_applications.htm

Cheng, R. (1995-2014). *Characteristics of Herbal Medicines @ Tradicional Chinese Medicine Basics*. Obtido em 8 de Abril de 2015, de *Characteristics of Herbal Medicines*: http://.tcmbasics.com/classification_characteristics.htm

Chinese Herbal Medicine Dictionary. (1975).

CL, K., CW, C., & TY, L. (2004). The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo. *Jan 20;203(2):127-37* . Taipei, Taiwan.

Deng, Q. K. (May de 2003). *A new approach for exploring the essence of meridian*. Obtido em 3 de Jun de 2015, de <http://pubmed.gov>: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12754114?dopt=Abstract&holding=f1000,f1000m,isrcn>

Dermatology, A. A. (Fevereiro de 2015). *American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment*. Obtido em 20 de Fevereiro de 2015, de <https://www.aad.org>

Dermatology, A. A. (Feb. de 2015). *American Academy of Dermatology - Diagnosis and Assessment*. Obtido em 20 de Feb. de 2015, de <https://www.aad.org>

Dermatology, W. g. (27 de Novembro de 2013). *New guidelines address atopic dermatitis diagnosis, assessment*. Obtido em 17 de Junho de 2015, de www.aad.org: <https://www.aad.org/members/publications/member-to-member/2013-archive/december-20-2013/jaad-publishes-first-section-of-new-atopic-dermatitis-guidelines>

Ehrlich, S. D. (2013). Solutions Acupuncture, a private practice specializing in complementary and alternative medicine. *VeriMed Healthcare Network* .

Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Berger, T. G., Krol, A., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., et al. (13 de March de 2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* .

Farmacêuticos, L. d. (2011). *Formulário Galénico Português*. Lisboa: ANF.

Filagrina: Leica Biosystems. (2015). Obtido em 30 de Abril de 2015, de <http://www.leicabiosystems.com>

Frank, K. (Janeiro de 2015). *Berberine - Scientific Review*. Obtido em 17 de Junho de 2015, de <http://examine.com/supplements/Berberine/>

Fresno, Á. M. (1999). *Farmacognosia General*. Madrid: Editorial Síntesis, S.A.

Greten, H. J. (2013). *Clinical Subjects - Scientific Chinese Medicine*. Heidelberg: Heidelberg School Editions.

Greten, H. J. (2010). *Understanding Chinese Pharmacology*. Heidelberg: Heidelberg School Editions.

Greten, H. J. (2007). *Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I*. Heidelberg: Heidelberg School Editions, 6th rev. ed. 2013.

Greten, H. J. (2014). *Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II*. Heidelberg: Heidelberg School Editions.

Ivanovska, N., & Philipov, S. (Oct. de 1996). Study on the anti-inflammatory action of *Berberis Vulgaris* root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *International Journal of Immunopharmacology*, Vol. 18, Issue 10, 553-561.

Jardim Botânico, U. (s.d.). http://jb.utad.pt/especie/berberis_vulgaris.

Kim, B. S., & James, W. D. (8 de Dezembro de 2014). *Atopic Dermatitis Clinical Presentation*. Obtido em 5 de Abril de 2015, de <http://emedicine.medscape.com>

Kim, B. S., & James, W. D. (8 de December de 2014). *Atopic Dermatitis Clinical Presentation*. Obtido em 5 de Abril de 2015, de <http://emedicine.medscape.com>

Koda-Kimble, M. A., & Young, L. Y. (2001). Eds Applied Therapeutics. In M. A. Koda-Kimble, & L. Y. Young, *The Clinical Use of Drugs, 7th ed.* (pp. (36):12-23). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.

Maier, S. (Dezembro de 2001). A new take on psychoneuroimmunology. *A new take on psychoneuroimmunology*, pp. Vol32, n.º 11, pág. 34.

Manual Merck. (2011). *Manual Para a Família*. Sao Paolo: Ed. Roca Lda.

Martindale. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference, 38th Edition*. Pharmaceutical Press.

Mayer, G. (2015). *Imunologia - Capítulo Um*. Obtido em 30 de Junho de 2015, de Microbiologybook: <http://www.microbiologybook.org>

- McGrath, J. (Maio de 2008). *Skin Barrier function in atopic dermatitis*. Obtido em 30 de Abril de 2015, de PubMed - NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224668>
- McKee, T., & McKee, J. R. (1999). *Biochemistry: An Introduction, 2nd ed.* USA: McGraw-Hill.
- Mendes, A., Fonseca, M. L., & Lopes, T. (2007). Atopic Dermatitis-A Pharmaceutical Approach. *Rev Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde* , (4)1:47-51.
- Murray, P., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2014). *Microbiologia médica* (Tradução da 7ª edição ed.). (A. Martins, Trad.) Rio de Janeiro: Elsevier Editora.
- Netter, F. H., & Anderson, B. E. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas, Volume 4, Sistema Tegumentar.* Elsevier.
- Oliveira, M. A., Albuquerque, M. M., Xavier, H. S., Strattmann, R. R., Júnior, S. G., & Queiroz, A. T. (July/Sept. de 2006). Desenvolvimento e validação de metodologia para quantificação de alcalóides totais como berberina em fitoterápico contendo *Berberis vulgaris* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 16 n.º 3 João Pessoa , Print version ISSN 0102-695X.
- Oliveira, S., Borrego, M., Pargana, E., Prates, S., Santa Marta, C., & Pinto, J. R. (2005). Atopic eczema/dermatitis syndrome in Portugal-Sensitization pattern. *Rev Port Imunoalergologia* , 13(1):81-88.
- O'Regan, G., & Irvine, A. (2008). The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunology* , 406-10.
- O'Regan, G., Sandilands, A., McLean, W., & Irvine, A. (2009). Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clinical Immunology* .
- Patel, N. J., Patel, R. K., Patel, N. A., & Patel, R. P. (2 de Janeiro de 2010). The Formulation and Evaluation of Topical Berberine-Hydrochloride Products. *Pharmaceutical Technology, Volume 34* , p. Issue I.
- Prista, L. N., Alves, A. C., & Morgado, R. (1995). Administração de medicamentos. In L. N. Prista, *Tecnologia Farmacêutica, I Volume, 5ª Ed.* (pp. 93-103). Porto: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Ralt, D. (18 de May de 2005). *Intercellular communication, NO and the biology of Chinese medicine*. Obtido em 20 de Maio de 2015, de BioMed: <http://www.biosignalling.com>

Roche-Posay, L. (30 de Janeiro de 2015). www.laroche-posay.pt/artigo/pele-c-tend%C3%A2ncia-at%C3%B3pica/a4603.aspx. Obtido em 30 de Janeiro de 2015, de www.laroche-posay.pt: www.laroche-posay.pt

Ross, J. (2009). *A Clinical Materia Medica: 120 Herbs in Western Use*. VGM.

Salehabadi, A., Karamian, M., Farzad, M. H., & Hasan Namaei, M. (March de 2014). Effect of root bark extract of *Berberis Vulgaris* L. on leishmania major on balb/c mice. *Avicenna Phytomed*, Vol. 113, Issue 3 , 953-957.

Santos, H., & Ferreira, P. I. (17 de Novembro de 2010). Curso de Indicação Farmacêutica nas Dermatites. *Indicação Farmacêutica* . Porto: Instituto Pharmcare.

Services, E. I. (14 de Janeiro de 2008). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Obtido em 23 de Março de 2015, de Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms: <http://www.jacionline.org>

Taheri, S., Zarei, A., Ashtiyani, C., Rezaei, A., & Zaheiri, S. (Summer 2012). Evaluation of the effects of hydroalcoholic extract of *Berberis vulgaris* root on the activity of liver enzymes in male hypercholesterolemic rats. *Avicenna J Phytomed* , 2(3):153-161.

Vichery, B. (Fevereiro de 2007). *Skin barrier function in atopic dermatitis*. Obtido em 30 de Abril de 2015, de PubMed-NCBI - Current Opinio Pediatrics: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224668>

Wilson, T. (2010). *Animal Acupressure Training Academy*. Obtido em 17 de Junho de 2015, de [animalacupressuretrainingacademy](http://animalacupressuretrainingacademy.com): <http://animalacupressuretrainingacademy.com/Article---Watercourse-Way.php>

Y, H., Q, W., P, S., Y, Z., & MH, Z. (5 de Novembro de 2010). *Redox regulation of the AMP-activated protein kinase*. Obtido em 30 de June de 2015, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Zhou, L., Liu, L., Liu, X., Chen, P., Zhang, Y., Wu, Y., et al. (21 de Jan de 2014). *Systematic Review and Meta-analysis of the clinical and Adverse Effects of Chinese Herbal Decoction for the Treatment of Gout*. Obtido em 21 de Dec de 2014, de Nacional Center for Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897404/>

Anexos

Anexo A - Resposta Imunitária Inata (*O Papel dos Linfócitos-T*)

Após as células linfócitos-T reconhecerem um antigénio, é iniciada uma cascata de processos imunitários (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012, 7^o ed.; Mayer, 2015):

1. Selecção do mecanismo de defesa (activação de células linfocitárias B ou T);
2. Indução de proliferação das células de defesa;
3. Aumento da actividade funcional de outras células imunitárias (granulócitos, macrófagos, células *natural-killer*²³).

Existem 4 subpopulações de células linfócitos-T, distinguidos pelas citocinas que produzem: linfócitos T_h0, T_h1, T_h2 e T_h17. Consoante a natureza das citocinas libertadas pelos linfócitos T_h0 (linfócitos imaturos, característicos de resposta imunitária inata), estes diferenciam-se em linfócitos T_h1 (inflamatórios), T_h2 (*helpers*) ou T_h17 (patogénicos). De seguida, dependendo do agente invasor, ocorrem os seguintes fenómenos (Mayer, 2015):

- As citocinas produzidas pelas células T_h1 activam macrófagos e células citotóxicas de resposta imunomediada (linfócitos CTL).
- As citocinas produzidas pelas células T_h2 ajudam a activar linfócitos-B e a produção de anticorpos.
- As células T_h17 são responsáveis pela produção de interleucina-17 (IL-17) e diferenciam-se na presença de IL-1, IL-6 e IL-23; as células T_h17 estão presentes em crises agudas de doenças auto-imunes (ex.: esclerose múltipla, artrite reumatóide, colite ulcerosa).

Cada subpopulação de linfócitos-T exerce uma acção inibitória sobre outras, de modo a que a resposta imunitária esteja focada no tipo de antigénio presente no organismo.

A activação de macrófagos depende da libertação de Factor de Necrose Tumoral γ (FNT- γ) pelas células linfocitárias T_h1 e desencadeia os seguintes processos (Mayer, 2015):

1. Produção de FNT- α , com possível apoptose.
2. Produção de óxido nítrico e radicais livres de nitrogénio e oxigénio.
3. Produção de proteínas catiónicas e enzimas hidrolíticas.

²³ Células Natural Killer (NK): são células linfóides de resposta inata que actuam, precocemente, face a uma infecção viral, à detecção de células tumorais e amplificam reacções inflamatórias após infecção bacteriana; são activadas por citocinas produzidas por células dendríticas e macrófagos activados (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2014).

A resposta imunitária específica requer, inicialmente, a produção de anticorpos do tipo IgM (imunoglobulina de memória), libertados para a corrente sanguínea após 3 dias a 2 semanas da exposição ao agente antigénio (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2014). É activada a produção de IgG, IgA ou IgE dentro dos próximos 8 dias, para que a reexposição ao antigénio origine uma resposta imunitária específica mais rápida, aumentada e durante mais tempo (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2014).

Anexo B - Medicina Tradicional Chinesa (*Modelo de Heidelberg*)

As formas mais elementares da MTC são o *Yin* e o *Yang*. São termos usados para descrever a relação funcional de dois quaisquer conceitos interdependentes. *Yin* e *Yang* têm um significado meramente metafórico, mas são a base da cultura chinesa (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007). A título de exemplo:

Yin	Escuridão	Frio	Interior	0
Yang	Luminosidade	Quente	Exterior	1

Tabela 9 - Yin e Yang (conceito metafórico)

Tecnicamente, o conceito de *Yin* e *Yang* é utilizado como um dos critérios de diagnóstico na MTC:

	Critério de diagnóstico Yin	Critério de diagnóstico Yang
Fluxo de <i>qi</i> (Tipo de actividade neurovegetativa em predominância)	Parassimpática/vagal (depleção)	Simpática (repleção)
Fluxo circulatório (microcirculação)	Frio (<i>algor</i> ²⁴)	Calor
Actividade neurovegetativa (segundo teoria ALT)	Estruturas internas/profundas do organismo (Intima)	Estruturas periféricas do organismo (Extima)
Yin/Yang	Estrutura (órgão/tecido/célula)	Função (actividade neurovegetativa)

Tabela 10 - Yin e Yang como critérios-guia de diagnóstico em Medicina Tradicional Chinesa

O diagnóstico em MTC baseia-se, também, na interpretação de sinais e sintomas de um indivíduo, e essa interpretação obedece a critérios. Um deles já foi referido - o múnada chinês *Yin* e *Yang* - e o outro é um critério que tem como fundamento um sistema cíclico denominado «**Fases**». As Fases incluem-se, porém, no conceito de *Yin* e *Yang*, na

²⁴ **Algor** - agente externo que provoca sintomas relacionados com reacções ao frio; em Medicina Tradicional Chinesa, e segundo o modelo de Heidelberg, *algor* também é um critério-guia para um diagnóstico, na medida que descreve a actividade de *xue* (microcirculação regional ou sistémica), face a uma resposta humor-vegetativa a um agente patológico.

medida que há fases que são "mais Yin" e fases que são "mais Yang" (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007):

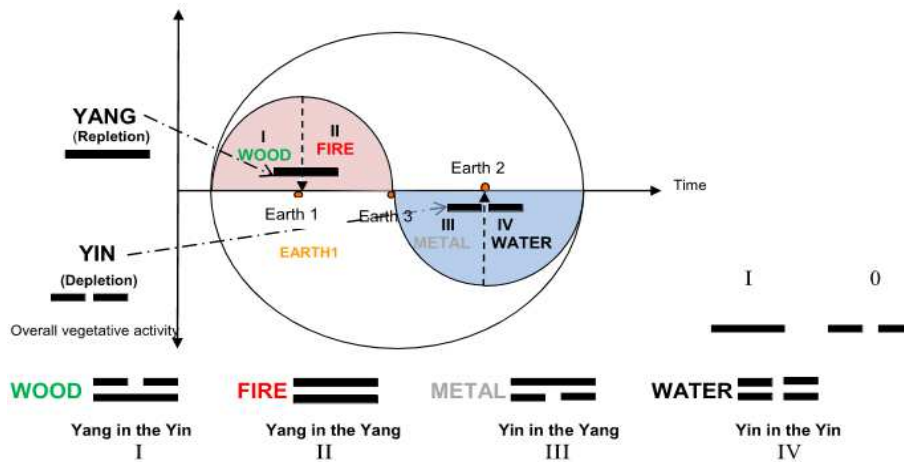


Ilustração 9 - Representação gráfica da Teoria «Yin e Yang».

Esta representação permite, também, perceber que há vectores ascendentes e vectores descendentes - **vectores de diagnóstico** -, sendo que o equilíbrio/homeostasia é adquirido quando os vectores de sentidos contrários têm o mesmo valor nominal e perfazem um valor equacional nulo (Ilustração 10) (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007). Importa saber, contudo, que cada fase se manifesta através de 2 *orbs*²⁵, à excepção da fase Fogo que se manifesta através de 4 *orbs*.

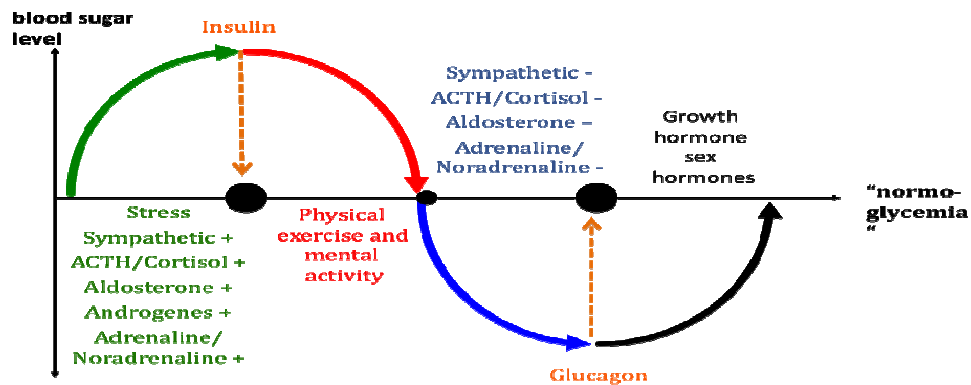


Ilustração 10 - Vectores de diagnóstico - movimento de qi no organismo (movimentos ascendentes e descendentes, conforme as fases/orbs) e metabolismo basal.

²⁵ **Orbs** são manifestações clínicas de uma fase, são grupos de sinais relevantes que indicam o estado funcional de uma região corporal («ilha corporal»), relacionado com as propriedades funcionais de um **conduto** (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

A inclinação dos vectores de diagnóstico é um dos critérios de diagnóstico em MTC: permite qualificar e quantificar o desvio das diferentes fases relativamente à fase Terra (Greten, Understanding Chinese Pharmacology, 2010).

Segundo a Medicina Tradicional Chinesa, uma doença pode ser provocada pelo **desequilíbrio entre fases antagónicas** e por **problemas de transição entre fases sucessivas** (além de poder ser provocada pela **acção de um agente**²⁶, ou por **deficiência de Yin**) (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007):

1. A fase Madeira gera a fase Fogo; a fase Fogo gera a fase Terra; a fase Terra gera a fase Metal; a fase Metal gera a fase Água; a fase Água gera a fase Madeira (e por aí adiante). A fase geradora é a «mãe» da fase gerada («filho») (Cheng, Application of the Five Elements Theory - Basics of Traditional Chinese Medicine, 1995-2014; Aung & Chen, 2011). O excesso de **qi** de uma fase (repleção) antagoniza a fase oposta.
2. Esta geração realiza-se de um modo circular e indefinido - as fases são um processo circular (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).
3. As fases são termos cibernéticos/reguladores (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007)- a fase precedente domina/regula a fase imediatamente seguinte do processo cíclico.
4. Referindo ao ser humano, as fases comportam-se como tendências funcionais vegetativas (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007) - o diagnóstico fisiopatológico do ser humano é feito com base nos vectores de diagnóstico (Cheng, Application of the Five Elements Theory - Basics of Traditional Chinese Medicine, 1995-2014).
5. As manifestações clínicas são denominadas «*orbs*» - grupo de sinais relevantes para o diagnóstico (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

Segundo a MTC, existe uma estreita relação entre o comportamento do ser humano com a Natureza. A **Tabela 11** resume a relação desses padrões do Homem com a Natureza (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007):

²⁶ **Agente**, em MTC, é um factor patogénico que despoleta sinais e sintomas específicos no/pelo organismo. Estes sinais e sintomas incluem-se em padrões de *orbs* de uma ou mais fases.

Tabela 11 - Relação Homem/Natureza, segundo a Medicina Tradicional Chinesa

	Madeira	Fogo	Terra	Metal	Água
«Perfeição» (expressão física/anatómica)	Músculos Tendões	Condutos Vasos	Tecido conjuntivo	Pele Cabelo	Ossos Medula
Fluxo de <i>qi</i> (actividade neurovegetativa)	<i>Yang</i> (repleção)	<i>Yang</i> (repleção)	Estado balanceado (objectivo)	<i>Yin</i> (depleção)	<i>Yin</i> (depleção)
Órgão Zang ²⁷	Fígado	Coração	Baço	Pulmão	Rim
Órgão Fu ²⁸	Vesícula biliar	Intestino delgado	Estômago	Intestino grosso	Bexiga
Agente interno (emoções)	<i>Ira</i> (irritabilidade)	<i>Voluptas</i> (excitabilidade)	<i>Cogitatio</i> (preocupação, reflexão exagerada)	<i>Maeror</i> (simbiose, tristeza e dor profunda)	<i>Timor</i> (sensação latente de medo)
Agente patogénico externo	<i>Ventus</i> (reacção de exposição a corrente de ar)	<i>Ardor</i> (reacção inflamatória)	<i>Humor</i> (pré-edema ou edema)	<i>Ariditas</i> (reacção de exposição a desidratação)	<i>Algor</i> (Reacção de exposição ao frio, vasoconstrição)
Tendência comportamental	Expansivo, decidido, pragmático	Sincero, emocional, comedido	Equilibrado, alegre, compreensivo	Persistente, sensível, involuntário	Intransigente, racional, estruturado
Motivação comportamental	Autonomia	Emotividade	Equilíbrio, condescendência, compreensão	Simbiose, dependência	Racionalidade, segurança
Manifestação vocal	Grito	Riso	Canto	Choro	Gemido, suspiro
Manifestação física externa	Unhas	Rosto	Lábios	Pêlos corporais	Cabelo
Secreções	Lágrimas	Suor	Expectoração	Secreção nasal	Urina
Movimentos involuntários	Fechar o pulso	Ranger de dentes		Tossir levemente	Tremor
Órgãos sensoriais	Olhos	Língua	Lábios	Nariz	Ouvidos
Órgãos de projectão de sinais	Olhos	Língua	Boca	Nariz	Vagina, uretra, ânus
Cheiro característico	Acidez (urina, perspiração, sebo)	Queimado	Aromático (agradável)	Cheiro sangrento	Pútrido
Cor	Verde	Vermelho	Amarelo	Branco/azul	Preto
Sapor	Ácido	Amargo	Doce/Neutro	Pungente	Salgado
Dietética de suporte	Sanguessuga, ameixa, aves domésticas	Chalota, damasco, ovelha	Malva, vaca, búfalo	Cebola, pêssego, cavalo	Couve, castanha, porco
Estação do ano (os sintomas pioram...)	Primavera	Verão	Fim do Verão	Outono	Inverno
Orientação cardial (os sintomas pioram quando o sol está...)	Este	Sul	Centro	Oeste	Norte
Ciclo circadiano (os sintomas pioram...)	Manhã	Meio-dia	Tarde	Fim da tarde	Noite

²⁷ **Zang**, ou *horreal organ*, é a região corporal (*ilha corporal*) correspondente ao órgão em causa, responsável pela geração de *qi* que flui no respectivo conduto, em direcção à *ilha corporal Fu* da mesma fase (Greten, Understanding Chinese Pharmacology, 2010).

²⁸ **Fu**, ou *aulic organ*, é a região corporal (*ilha corporal*) correspondente ao órgão em causa, responsável pela recepção e distribuição de *qi* produzido na *ilha corporal Zang* da mesma fase (Greten, Understanding Chinese Pharmacology, 2010).

O modelo da escola de MTC de Heidelberg utiliza uma outra analogia para explicar os fenómenos neurovegetativos simpáticos e parassimpáticos no corpo humano: a figura do vaso com água, sujeita à acção do calor através de um termóstato (Ilustração 11). A «Lei dos Gases Ideais», com a equação matemática $PV=nRT$, explica o fenómeno que se observa dentro do vaso, após aplicação de calor.

Considerando que o número de moléculas de água é sempre o mesmo (n):

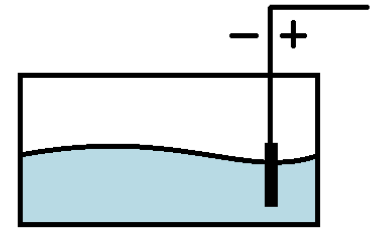


Ilustração 11 - Vaso com água - A transferência de calor para o vaso agita as partículas de água; a água representa o critério-guia *Yin* do organismo humano; quanto menor o *Yin*, menor a necessidade de calor para atingir o mesmo nível de energia no vaso.

- Quando a temperatura (T) aumenta, verifica-se uma agitação das partículas de água e diminuição de pressão (P) provocada por essas partículas, dentro do vaso. As partículas que sofrem mais agitação deslocam-se para a superfície do vaso.
- Forma-se um gradiente de temperatura (ΔP) dentro do vaso: as partículas de água das camadas superficiais estão mais agitadas, logo com mais energia, relativamente às partículas de água das camadas mais profundas do vaso.
- O termóstato desliga-se e verifica-se uma distribuição da energia entre camadas e decréscimo da temperatura dentro do vaso, até normalização da temperatura para valores iniciais.

Baseando-nos nas leis da física (ver Anexo C - Termodinamismo: *Qi* vs Bioenergia) e transportando a Ilustração 11 para o organismo humano, a Medicina Tradicional Chinesa representa este fenómeno de estabilização das partículas de água pela curva sinusoidal da Ilustração 10, que pode ser explicado da seguinte forma (Greten, Understanding Chinese Pharmacology, 2010):

Tabela 12 - Explicação neuroquímica da Teoria das Fases de MTC

		Explicação Físico-Química	Explicação Neuroquímica
Fases Yang (Sistema Nervoso Autônomo Simpático)	Fase Madeira (aplicação de temperatura , como forma de energia) <i>Hipertonismo</i>	A distribuição da energia é feita para a parte superior do corpo (Ilustração 11), provocando repleção - excesso de <i>qi</i> -na parte superior do corpo e aumentando a capacidade de exercer trabalho (fenómeno físico-químico).	Representa as funções neurovegetativas simpáticas, como a vigília, controlo da excitabilidade muscular, libertação de prostaglandinas em processos pré-inflamatórios, mas também vertigens, náuseas, hipertensão e processos inflamatórios.
	Fase Terra (ilha corporal "estômago") Equilíbrio/homeostasia	Máximo de temperatura no vaso, mas com mecanismo de contra-regulação da fase Madeira, logo representada por um vector descendente.	Movimentos peristálticos, finalização da cascata de libertação de prostaglandinas no processo inflamatório; se o vector descendente Terra não for suficiente para neutralizar o vector Madeira (depleção da ilha corporal "estômago"), verificam-se processos fisiopatológicos, como: inflamação, edema dos gânglios sinuviais, refluxo esofágico, etc).
	Fase Fogo <i>Hiperdinamismo</i>	Vector descendente, co-adjuvante da fase Terra.	Mecanismos psíquicos (ex.: associação mental, controlo das emoções); quando há depleção desta fase, verificam-se distúrbios mentais, racionais e palpitações. A fase Fogo é responsável pelo <i>shen</i> ²⁹ .
Fases Yin (Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático)	Fase Metal <i>Hipotonismo</i>	Representada pelo vector descendente, abaixo do eixo das abcissas.	Primeira fase do ciclo que contra-regula as funções simpáticas: mio-relaxamento, respiração, hidratação e nutrição dos tecidos.
	Fase Terra (Ilha corporal "pâncreas" e "baço")	Fase <i>yin</i> da Terra, de vector ascendente.	Funções parassimpáticas da fase Terra (assimilação e metabolismo dos açúcares e aminoácidos); quando há deficiência de <i>qi</i> desta fase, verificam-se fenómenos, como hiper-insulinismo, edemas nos membros inferiores, Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2, síndrome metabólico.
	Fase Água <i>Hipodinamismo</i>	Vector ascendente <i>yin</i> .	Regeneração de energia, dos tecidos e dos fluidos corporais.

²⁹ **Shen** é a capacidade funcional de colocar ordem nas associações mentais e emocionais, criando uma "presença mental" do indivíduo (modelo de Heidelberg); segundo Porkert, *shen* é uma força constelante, originária da *orb* cardial.

O encontro entre Medicinas Convencional e Tradicional Chinesa faz-se, sobretudo, pela explicação bioquímica dos fenómenos que ocorrem no organismo. A Medicina Convencional ainda procura explicações para a origem do fluxo de *qi*, mas acredita que a comunicação molecular é feita por um sistema de canais intercelulares. A acupunctura, *Qi Gong*, fitoterapia chinesa, dietética e *Tuina* têm como objectivo assegurar o fluxo de comunicação dessas moléculas sinalizadoras, a partir de determinados pontos (acupontos) (Ralt, 2005).

Mas, o que despoleta esse fluxo? Alguns estudos colocam a hipótese de que o óxido nítrico (ON) seja a molécula sinalizadora, pelo facto deste gás estar presente em processos biológicos, como: regulação da tensão arterial, resposta neuroimunomoduladora e diferenciação celular (Ralt, 2005). Por comparação, o gás de ON está para a Medicina Convencional, como o *qi* para a Medicina Tradicional Chinesa.

No entanto, a acção da acupunctura em determinados acupontos causa, não só sensações subjectivas [(sensação de formigueiro, pressão ou fluxo (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007)], como sensações objectivas (aumento da concentração sérica de cortisol, oscilação de concentração intra e intercelular de iões de cálcio, activação de libertação de moléculas opióides-*like*) (Ralt, 2005; Deng, 2003).

Sabe-se que a molécula de ON difunde-se nos espaços intercelulares, actuando como gás sinalizador e a sua concentração varia de acordo com condições fisiopatológicas, como: hipertensão arterial, hipercolesterolemia, idade, tabagismo, Diabetes *Mellitus*, falência cardíaca, actividade física e demência (Ralt, 2005). Estudos clínicos realizados na China demonstraram que a acupunctura e moxabustão no acuponto 36 do conduto do «estômago» (St 36 Leg Three Li, ou *zú sǎn lì*) aumentou a concentração de ON na corrente sanguínea periférica, suportando a hipótese de que o gás ON será o *qi* (Ralt, 2005). Por outro lado, a investigação microcós mica efectuada nas últimas três décadas demonstrou que a oscilação da concentração intra e intercelular de iões cálcio, provocada pelas agulhas de acupunctura, despoleta acções de regulação no organismo, devido à ligação destes iões a proteínas responsáveis por funções de reprodução, metabolismo, contracção muscular, concentração e memória.

Alguns estudos consideram a hipótese de que os iões cálcio, moléculas de trifosfato de inositol (necessário para a propagação de cálcio intercelular) e proteínas de ligação aos iões cálcio constituem a rede de condutos³⁰ do organismo (Deng, 2003).

³⁰ **Conduto** é a ligação de um conjunto de pontos com efeitos em sinais clínicos de uma orb, com capacidade de condução de *qi* e de *xue* (forma de capacidade funcional, ligada a fluidos corporais, com funções de aquecimento, hidratação, nutrição e formação de *qi* num tecido) (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

Anexo C - Termodinamismo: Qi vs Bioenergia

Todos os organismos vivos requerem energia: o Sol é a fonte de energia que sustenta a vida no planeta Terra, onde reacções termonucleares geram energia radiante. Algumas plantas e microrganismos são foto-autotróficos, isto é, têm a capacidade autonómica de captação de energia solar e transformação em outro tipo de energia. Por exemplo, durante a fotossíntese a energia solar é convertida e armazenada em energia química através de ligações moleculares/atómicas de açúcares (hidratos de carbono), útil em processos moleculares, como transporte activo, divisão celular, endocitose, contracção muscular, ou libertação de calor para o meio ambiente (McKee & McKee, 1999).

A bioenergia estuda a transformação de energia nos organismos vivos, considerando os estados energético inicial e final das biomoléculas envolvidas numa reacção química ou física. As reacções energéticas são determinadas por 3 factores (McKee & McKee, 1999), sendo que os dois primeiros dizem respeito às primeira e segunda leis da termodinâmica³¹, respectivamente:

1. Entalpia - quantidade de calor total;
2. Entropia - desordem;
3. Energia livre - energia disponível para a realização de trabalho.

Com base nestes 3 factores, considera-se que:

- As células (sistema) não aumentam a entropia durante processos de consumo e metabolização de nutrientes, pelo que a entropia do ambiente à volta aumenta para compensar a variação de entropia do Universo.
- Se a entropia do Universo é zero, considera-se que tanto o sistema, como o ambiente à volta, estão mortos (inactivos).
- Como a medição da energia espontânea é impraticável, considera-se «energia livre» como variável na 2ª lei da termodinâmica: «energia livre» representa a quantidade máxima de trabalho obtido num processo energético (equação de Gibbs: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, em que G é a energia de Gibbs, H é a variação de entalpia, T é a temperatura em graus Kelvin, S é a variação de entropia).

³¹ **1ª Lei da Termodinâmica, ou Lei de Lavoisier** - determina que na Natureza « nada se perde: tudo se transforma ». Apesar da energia poder ser convertida de uma forma para outra, a quantidade total de energia no Universo mantém-se. Esta lei é comprovada pela seguinte equação matemática: $\Delta E = Q - W$ (ΔE = variação de energia no sistema; Q= calor absorvido pelo sistema; W= trabalho realizado pelo sistema).

2ª Lei da Termodinâmica - determina que no Universo existe o caos, isto é, processos espontâneos aumentam a entropia do Universo: $\Delta S_{\text{Universo}} = \Delta S_{\text{Sistema}} + \Delta S_{\text{Ambiente}}$.

Anexo D - Teoria ALT (Algor-Laedens Theory)

A **Algor-Laedens Theory** (teoria ALT) é uma forma específica de interpretar o 3º critério-guia de diagnóstico em Medicina Tradicional Chinesa (MTC): **extima/intima**. Este critério-guia corresponde, em Medicina Convencional, à resposta imunológica que envolve alteração de micro circulação, com sinais de *calor* (*yang*) e *algor* (*yin*) - 2º critério-guia de diagnóstico em MTC (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).

A resposta imunológica aqui abordada considera que houve contacto do agente externo *algor* com o organismo. Pressupõe-se, em MTC, que o primeiro contacto deste agente é feito com a primeira linha de defesa intacta do organismo. Segundo a MTC, existem 3 linhas de defesa externas/*extima* (cada uma representa um grau de profundidade diferente e sucessivo) e 3 linhas de defesa internas/*intima* (*idem*). Compreende-se que todas estejam intactas e que, sendo assim, o agente externo *algor* apenas interaja com a mais superficial (**linha de defesa de *qi***) e que esta constitua um meio impermeável de entrada deste agente no organismo, i.e., nas outras linhas de defesa sucessivamente mais profundas. No entanto, a **constituição do indivíduo**, a **presença de outros agentes**, o **desequilíbrio entre fases antagonistas** e **problemas na transição entre fases** do ciclo são 4 possíveis **causas de doença do indivíduo** e, por sua vez, prováveis causas de permeabilidade das diversas linhas de defesa ao agente *algor*. Sendo assim, se a primeira linha de defesa for permeável à entrada do agente *algor* (ex.: um indivíduo com constituição «pulmonar» e que esteja com depleção de *qi* pulmonar tem, à partida, susceptibilidade para permitir a entrada directa do agente *algor* para a segunda linha de defesa, e ver afectadas as *orbs* do «estômago» e «intestino grosso», porque a sua linha de defesa de *qi* está afectada), este passará a interagir com as linhas de defesa

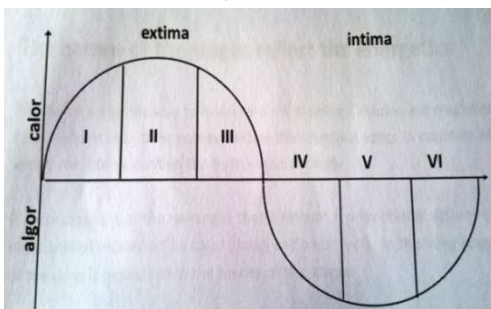


Ilustração 12 - Modelo de curva sinusoidal que representa os 6 estádios de ALT (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).

seguintes e apenas será eliminado se o *calor* (critério-guia, referente ao acréscimo de microcirculação local) do organismo for superior ao agente. A manifestação sintomatológica de diferentes estádios ALT não sequenciais é denominada **Stage-hopping** (Greten,

Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014). A resposta imunitária inata e específica da Medicina Convencional corresponde às linhas de defesa

extima/intima, na medida que há um tempo e tipo de resposta imediata do organismo ao agente externo que provoca a doença (capítulo Sistema Psico-Neuroimunitário).

As 6 linhas de defesa são definidas pelas *orbs* que as representam (sintomatologia) e pela resposta imunológica/vegetativa do organismo (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014):

1. **Estádio I (extima) - Yang Major / Wei qi** - *orbs* «*Bexiga*» e «*Intestino delgado*»: estas *orbs* são responsáveis pelo *wei qi* (ou *qi defensivum*³²). Este *wei qi*, quando activado localmente pela presença do agente *algor*, pode induzir a desactivação da acção local de *xue* (vasoconstrição local) e, dessa forma, estimular uma resposta inflamatória com produção de calor.
2. **Estádio II (extima) - Splendor Yang / Qi no conduto** - *orbs* «*Estômago*» e «*Intestino grosso*»: *Splendor Yang* significa máximo de *Yang*, i.e., máximo de calor no organismo, como resposta inflamatória do processo imunológico. Neste estágio ALT, o organismo manifesta sintomas mais exacerbados do que o agente externo invasor em si, de forma a eliminá-lo através da geração de calor reactivo³³ (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014). Como a *orb* do «estômago» pertence à fase Terra, considera-se que o Centro/Terra/homeostasia está afectado e, desta forma, todas as outras fases serão afectadas (ver **Ilustração 9**) (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).
3. **Estádio III (extima) - Yang Minor / Xue no conduto** - *orbs* «*Vesícula-biliar*» e «*3 caloríficos*³⁴»: este estágio representa uma situação em que o calor reactivo produzido no estágio anterior é insuficiente para combater o agente *algor*. É necessário eliminar o agente externo e, nesse sentido, o *qi* e o *xue* do organismo são mobilizados das ilhas corporais para o sistema de condutos. Numa situação em que o calor produzido pela vasodilatação periférica é superior ao agente que provoca sensações de frio (agente *algor*), verifica-se um aumento da temperatura corporal, apesar desta ser inferior à temperatura do estágio II; se o agente externo consumir o calor produzido neste estágio, há uma diminuição acentuada da temperatura corporal.
4. **Estádio IV (intima) - Yin Major / Qi na ilha corporal** - *orbs* «*Pulmão*» e «*Baço/Pâncreas*»: conforme Ilustração 12, o estágio IV representa a diminuição da

³² **Wei qi/qi defensivum** é uma forma de *qi* tecidual, localizado fora dos condutos, predominantemente no *extima*. A sua distribuição é dependente da *orb* pulmonar (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

³³ **Calor reactivo**: uma das 5 formas de calor em MTC que corresponde, na Medicina Convencional, à elevação da temperatura corporal durante um processo inflamatório (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

³⁴ **3 caloríficos**: em MTC, considera-se que o corpo humano é dividido em 3 regiões caloríficas: a **região calorífica superior, que se** localiza desde a cabeça até à linha dos mamilos; a **região calorífica do meio, que se** localiza entre a linha dos mamilos e a linha do umbigo; a **região calorífica inferior, que se** localiza desde a linha do umbigo até aos pés. A *orb* dos «3 caloríficos» é responsável pela distribuição de *qi* e fluídos em todo o organismo (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

microcirculação, pelo que já não há geração de calor pelo organismo. O agente externo *algor* invade as linhas de defesa mais internas do organismo, i.e., despoleta uma reacção imunológica específica.

5. **Estádio V (intima) - Yin Flectens / Xue na ilha corporal - orbs «Fígado» e «Pericárdio»:** neste estágio considera-se que o organismo recorre às funções de *xue* para eliminar o agente externo invasor. Como *xue* é um dos parâmetros *yin*³⁵, considera-se que, neste estágio, parte do *yin* do organismo é mobilizado para combater a doença (a *orb* «fígado» é responsável pela produção de *xue*).
6. **Estádio VI (intima) - Yin Minor / Deficiência de yin - orbs «Rins» e «Coração»:** estágio com menor estado energético, mas, conforme Ilustração 12, é o estágio de provável convalescença. Neste estágio há mobilização de *yin* propriamente dito para produção de *yang* (este processo é a base do 4º critério-guia de diagnóstico em MTC) e este induz novo fluxo ascendente de *qi* que, por sua vez, induz fluxo ascendente de *xue* para as linhas de defesa imediatamente anteriores. Aqui também se verifica o fenómeno de *Stage-hopping*, de acordo com o nível energético de cada par de *orbs*.

A associação de *orbs* dentro da mesma linha de defesa é feita de acordo com a acção que cada par de *orbs* realiza no organismo e com a conexão de condutos interna entre eles. Como cada *orb* do *extima* tem ligação, por conduto interno, a uma *orb* do *intima*, segundo a teoria das fases (ex.: a *orb* da bexiga - *extima* - está ligado à *orb* do rim - *intima*), considera-se que há *Stage-hoppings* entre estádios/linhas de defesa *extima* e *intima*. Esta passagem directa entre estádios ALT está relacionada com níveis de fluxo de *qi* nos diferentes *orbs*: quando há invasão do agente *algor* no organismo, há mudança de direcção do fluxo de *qi* com o propósito de estimular a resposta imunitária nas linhas de defesa mais superficiais do organismo (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part II, 2014).

³⁵ **Yin** é constituído por *yin* propriamente dito (estrutura tecidual), fluídos, *xue* e *jing* (ADN) (Greten, Understanding TCM - The Fundamentals of Chinese Medicine, Part I, 2007).

Anexo E - PO-SCORAD®

PO-SCORAD no Dia.....

Sobrenome: _____ Nome: _____

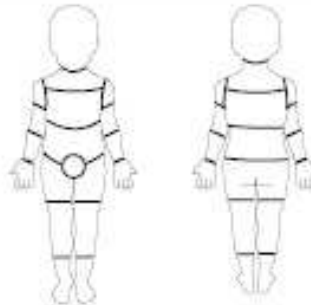
Data de nascimento: _____ Data de hoje: _____

Quem preenche este questionário?

- Só o paciente
 A mãe do paciente
 Um irmão / uma irmã do paciente
 O paciente com o auxílio de um familiar
 O pai do paciente
 Outra pessoa (especificar) _____

● Superfície afetada

- paciente com menos de 2 anos
 paciente com mais de 2 anos



No desenho,
risque as áreas com dermatite

● Intensidade dos sintomas

Critérios	Intensidade (de 0 a 3)
Pele seca*	
Vermelhidão	
Edema (Inchaço)	
Eliminação de líquido / Crostas	
Escoriações	
Espessamento	

* A pele seca e avellada na pele sem dermatite.

● Sintomas subjetivos: Coceira + perturbações do sono

escala visual numérica
(média das últimas 48h) (de 0 a 10)



Você pode baixar gratuitamente uma aplicação que lhe ajudará a calcular o PO-SCORAD automaticamente. Será criado um gráfico em função da evolução da sua dermatite, que você poderá imprimir e levar ou enviar ao seu médico.

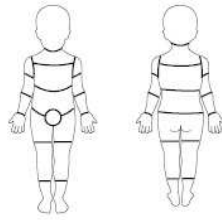
PO SCORAD do dia:

Please visit: PoScorad sur Google play et Apple store
www.opswid-dermatology.com
 ou www.fondation-dermatite-atopique.org

Ilustração 13 - Impresso para preenchimento do PO-SCORAD® do dia.

1ª ETAPA

● Extensão da dermatite



Sombreie no desenho fornecido, as áreas que correspondem à sua dermatite

2ª ETAPA

● Os vários sinais a avaliar

● SUPERFÍCIE DA PELE

Observe a pele onde não existe dermatite
A pele está seca?



● ERITEMA

Existem áreas vermelhas nas placas de dermatite?



● EDEMA (INCHAÇO)

As áreas de dermatite estão inchadas?



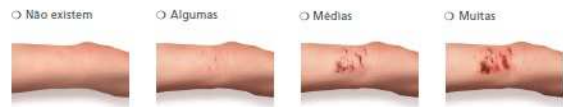
● ELIMINAÇÃO DE LÍQUIDO

Existem crostas ou áreas com líquido nas placas de dermatite?



● ESCORIAÇÕES

Existem escoriações (lesões causadas pela coçagem) nas zonas com dermatite?



● ESPESSAMENTO DA PELE (LIQUENIFICAÇÃO)

Observou algum espessamento da pele nas áreas de dermatite?



3ª ETAPA

● Coceira e perturbações do sono média das últimas 48h

● O quanto a coceira lhe incomoda? (avale na escala numérica)



● Tem perturbações do sono? (avale na escala numérica)



SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION																
Last Name: _____ First Name: _____		Physician: _____																
Date of Birth: _____	ED/YY/YY	Topical Steroid used: Potency (brand name): _____ Amount / Month: _____ Number of flares / Month: _____																
<p>Figures in parenthesis for children under two years</p>																		
A: EXTENT: Please indicate the area involved																		
B: INTENSITY		C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS																
<table border="1"> <tr><th>DRYNESS</th><th>INTENSITY</th></tr> <tr><td>Symptomatic</td><td></td></tr> <tr><td>Symptomatic</td><td></td></tr> <tr><td>Symptomatic</td><td></td></tr> <tr><td>Symptomatic</td><td></td></tr> <tr><td>Symptomatic</td><td></td></tr> <tr><td>Symptomatic</td><td></td></tr> <tr><td>Symptomatic</td><td></td></tr> </table>	DRYNESS	INTENSITY	Symptomatic		Symptomatic		Symptomatic		Symptomatic		Symptomatic		Symptomatic		Symptomatic		<p>MEANS OF CALCULATION</p> <p>INTENSITY (0-3)</p> <p>(Average representative area)</p> <p>0 = absence</p> <p>1 = mild</p> <p>2 = moderate</p> <p>3 = severe</p> <p>* Dryness is evaluated on uninvolved areas</p>	<p>SCORAD A/5+7B/2+C</p>
DRYNESS	INTENSITY																	
Symptomatic																		
Symptomatic																		
Symptomatic																		
Symptomatic																		
Symptomatic																		
Symptomatic																		
Symptomatic																		
Visual analog scale (coverage for the last 5 days or nights)		<p>PRURITUS (0-10) _____</p> <p>SLEEP LOSS (0-10) _____</p>																
TREATMENT:																		
REMARKS:																		

*Esta escala de avaliação da patologia feita pelo próprio paciente foi comprovada por um estudo multicêntrico realizado pelo European Task Force of Atopic Dermatitis em colaboração com a Fundação para a Dermatite Atópica. Os desenhos foram elaborados com o professor Jean-François Staide (Centro Hospitalar Universitário de Nantes, França) e são a propriedade da Fundação para a Dermatite Atópica.

Ilustração 14 - Elementos-guia para avaliação do PO-SCORAD®

Anexo F - Emulsão semi-sólida *Cold-Cream*

A emulsão semi-sólida *Cold-Cream* baseia-se na monografia B.30. do Formulário Galénico Português, realizado pelo Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Associação Nacional de Farmácias. Trata-se de um creme gordo Água/Óleo, baseado na fórmula «Koelzalf» do compêndio holandês *Formularium der Nederlandse Apothekers*, de 2004. O *Cold-Cream* é habitualmente utilizado como veículo tópico de diversas substâncias activas, pela sua alta tolerabilidade - não contém conservantes, nem lanolina - e permite a re-hidratação do *stratum corneum* em casos de perda de água da pele, por arrastamento (Farmacêuticos, 2011):

Matéria-Prima	Farmacopeia	Lote/Fabricante	Quantidade para 100g de emulsão semi-sólida
Óleo de amêndoas doces	Farmacopeia Portuguesa VIII	14090039/AGA®	57,50g
Cera branca de abelhas	Farmacopeia Portuguesa VIII	10D02-B03 251219/Fagron®	12,50g
Álcool estearílico	Farmacopeia Portuguesa VIII	L13090123-OF- 195427/Fagron®	5,00g
Essência de rosas	United States Ph. 28/NF 23	-	1 gota (<i>não utilizado, para evitar intolerância</i>)
Água destilada	Farmacopeia Portuguesa VIII	140123/Proclínica®	25,00g


Anexo G- Resultados (Casos Clínicos)

Data de nascimento: 17/08/1973

Data início caso clínico: 31/03/2015 Superfície afectada: Rosto (tintura)

Grupo: A

Nota:


Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
31/03/2015	1	2	1	1	1	2	3	0	31,9	
28/07/2015	1	2	1	1	1	1	3	0	28,4	

Data de nascimento: 23/04/1991

Data início caso clínico: 25/04/2015 Superfície afectada: Mãos

Grupo: A


Nota: A paciente sentiu considerável melhoria sintomatológica ao dia 3. Sentiu necessidade de reaplicar a pomada mais do que as 2 vezes diárias para aliviar o prurido.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
25/04/2015	1	1	2	1	2	1	7	7	42,2	
28/04/2015	1	0	0	1	1	1	0	0	14,2	
02/05/2015	0	1	0	0	0	1	0	0	7,2	

Data início caso clínico: 18/03/2015 Superfície afectada: Rosto




Grupo: A

Nota: Ao dia 3, a utente sentiu agravamento do prurido; no entanto, não houve mais perturbação do sono. A partir do dia 7 verificou a remissão quase total da coceira. Sentiu necessidade de renovar a aplicação por mais dias (sem registo).

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
18/03/2015	1	1	2	1	2	1	7	7	42,9	
21/03/2015	1	0	0	1	1	1	9	0	23,9	
25/04/2015	0	1	0	0	0	1	3	0	10,9	

Data início caso clínico: 07/04/2015 Superfície afectada: Membros superiores (axila) Grupo: A

Nota: A pomada foi eficaz na nutrição da pele (a secura da pele diminuiu); o rubor diminuiu, mas não desapareceu após 7 dias de tratamento. A mãe do paciente referiu a necessidade de aplicar a pomada com maior regularidade para atenuar o prurido.




Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
07/04/2015	2	3	3	3	2	3	4	0	60,9	
10/04/2015	2	2	2	2	2	2	4	0	46,9	
14/04/2015	1	2	2	1	1	2	2	0	34,4	

Data de nascimento: 24/08/2013

Data início caso clínico: 21/03/2015 Superfície afectada: Membros superiores (poplite)

Grupo: A

Nota: A pomada foi eficaz na nutrição da pele (a secura da pele diminuiu); o rubor diminuiu, mas não desapareceu após 7 dias de tratamento. A mãe do paciente referiu a necessidade de aplicar a pomada com maior regularidade para atenuar o prurido.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
21/03/2015	2	3	3	3	2	3	4	0	60,9	
03/04/2015	2	2	2	2	2	2	4	0	46,9	
07/04/2015	1	2	2	1	1	2	2	0	34,4	

Data de nascimento: 03/12/2014

Data início caso clínico: 11/03/2015 Superfície afectada: Cabeça (rosto)

Grupo: A




Nota: A mãe da paciente pressupõe ter consumido um alimento que tenha causado, via amamentação, urticária no rosto da paciente e que coincidiu com o dia 7. Iniciou-se, nesta data, o tratamento no tronco.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
11/03/2015	2	3	1	3	1	3	5	5	57,2	
14/03/2015	2	1	1	1	0	1	5	5	32,7	
18/03/2015	2	1	0	0	1	0	5	5	25,7	

Data início caso clínico: 25/03/2015 Superfície afectada: Cabeça (orelha)

Grupo: A



Nota: Remissão total da sintomatologia ao dia 7.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
25/03/2015	2	1	3	3	2	3	5	5	60,7	
28/03/2015	1	0	2	2	1	1	5	5	36,7	
01/04/2015	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Data início caso clínico: 01/04/2015 Superfície afectada: Tronco (anterior)

Grupo: A



Nota: Remissão total da sintomatologia ao dia 3.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
01/04/2015	2	3	2	2	0	1	0	0	38,6	
04/04/2015	1	1	1	1	0	1	0	0	21,1	
08/04/2015										

Data início caso clínico: 08/04/2015 Superfície afectada: Tronco (posterior)

Grupo: A

Nota: Remissão total da sintomatologia ao dia 3.



Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
08/04/2015	2	2	2	1	0	1	0	0	31,6	
11/04/2015	1	1	1	1	0	1	0	0	21,1	
15/04/2015	1	1	1	1	0	1	0	0	21,1	

Data de nascimento: 09/09/1980

Data início caso clínico: 23/03/2015 Superfície afectada: Mãos (parte anterior)

Grupo: A

Nota: O paciente, além de dermatite atópica, tem psoríase. Por essa razão, o paciente suspendeu a aplicação da pomada.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
23/03/2015	2	2	1	1	2	2	9	2	46,2	
26/03/2015	2	2	2	2	2	3	9	2	56,7	

Data de nascimento: 28/04/2000

Data início caso clínico: 26/03/2015 Superfície afectada: Rosto (Berberis)

Grupo: A

Nota:





Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
02/03/2015	1	1	1	0	1	1	5	0	23,4	
26/03/2015	2	1	1	1	2	2	0	0	32,4	
29/03/2015	1	1	1	1	1	1	5	0	26,9	

Data de nascimento: 04/09/1966

Data início caso clínico: 15/04/2015 Superfície afectada: Mãos

Grupo: B

Nota: Alívio significativo dos sintomas ao dia 3; a paciente revelou necessidade de aplicar a pomada com uma regularidade superior às 2 aplicações diárias para acalmar prurido, durante os primeiros 3 dias de tratamento.





Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
15/04/2015	1	3	0	0	1	1	9	0	30,2	
18/04/2015	1	2	0	0	0	1	1	0	15,2	
22/04/2015	1	1	0	0	0	0	0	0	7,2	

Data de nascimento: 04/04/1994

Data início caso clínico: 31/03/2015 Superfície afectada: Mãos (mão direita)

Grupo: B

Nota: Remissão total do prurido ao dia 3.



Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
31/03/2015	2	0	0	0	1	2	8	0	25,7	
03/04/2015	1	0	0	0	0	1	0	0	7,2	
07/04/2015	1	0	0	0	0	0	0	0	3,7	

Data de nascimento: 16/03/2009

Data início caso clínico: 07/04/2015 Superfície afectada: Mãos

Grupo: B



Nota: A paciente demonstrou melhoria considerável do prurido desde o início do tratamento.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
07/04/2015	1	3	2	2	2	2	9	3	54,2	
10/04/2015	1	2	1	1	1	1	3	0	27,7	
14/04/2015	1	2	1	1	1	1	0	0	24,7	

Data início caso clínico: 31/03/2015 Superfície afectada: Rosto

Grupo: B




Nota: A paciente teve remissão total dos sintomas na face ao dia 3; suspendeu o tratamento por não sentir necessidade de o fazer no período de estudo.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
31/03/2015	1	3	2	2	1	2	9	4	52,4	
03/04/2015	1	0	0	0	0	0	0	0	4,4	

Data início caso clínico: 07/04/2015 Superfície afectada: Mãos (mão esquerda)

Grupo: B

Nota: Remissão total do prurido ao dia 3.

Data	Intensidade dos sintomas						Sintomas subjectivos		PO SCORAD	
	Pele seca	Rubor	Edema (inchaço)	Eliminação de líquido/crosta	Escoriações	Espessamento	Coceira	Perturbações do sono		
07/04/2015	2	0	0	0	1	1	8	0	22,2	
10/04/2015	2	0	0	0	1	1	0	0	14,2	
14/04/2015	1	0	0	0	1	1	0	0	10,7	

Anexo H - Consentimento Informado (Modelo)

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE DOCÊNCIA E/OU INVESTIGAÇÃO de acordo com a Declaração de Helsínquia³⁶ e a Convenção de Oviedo³⁷

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Título do Projecto Científico

«Experiência com Raiz de *Berberis vulgaris* L. em Crises Agudas de Dermatite Atópica»

Enquadramento

O projecto científico realizar-se-á na Farmácia Central de Ovar, abrangendo a população residente nas localidades do concelho de Ovar e Santa Maria da Feira. Insere-se no âmbito do Mestrado em Medicina Tradicional Chinesa, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto (ICBAS-UP), orientado pelo Professor Doutor Henry Johannes Greten, e supervisionado pelo Dr. Mário Jorge Castro.

Explicação do Projecto

O estudo é retrospectivo e observacional. Serão constituídos 2 grupos de pacientes:

- Grupo (A): grupo de pacientes tratados com emulsão semi-sólida «*Cold-Cream* com raiz de *Berberis vulgaris* L. a 10%», com aplicação bi-diária;
- Grupo (B): grupo de pacientes tratados com emulsão semi-sólida «*Cold-Cream* com berberina a 1%», com aplicação bi-diária.

Os dois grupos serão monitorizados aos dias 0, dia 3 e dia 7, com recolha e registo de dados (avaliação PO-SORAD³) e recolha fotográfica facultativa das lesões tratadas. O grau de desconforto a que os pacientes serão sujeitos é muito ligeiro/ligeiro.

³⁶ http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Comiss%C3%A3o%20de%20%C3%89tica/Ficheiros/Declaracao_Helsinquia_2008.pdf

³⁷ <http://dre.pt/pdf1sdip/2001/01/002A00/00140036.pdf>

³ PO-SCORAD® é um instrumento recente, de auto avaliação em dermatite atópica, validado na Europa; elaborado pela European Task Force of Atopic Dermatitis, em colaboração com a fundação portuguesa «Fundação para a Dermatite Atópica».

Condições e financiamento

O presente projecto tem um carácter voluntário por parte dos pacientes que o integram e, sendo financiado por mim e pelo ICBAS-UP, não envolve quaisquer tipos de prejuízos – assistenciais ou outros – para os mesmos.

Será respeitado tempo para ponderar a participação, ou eventual desistência, neste estudo, bem como para consultar a opinião dos familiares ou amigos.

A responsabilidade de eventuais danos ocorridos durante o projecto, devidamente comprovados, será da inteira responsabilidade da Heidelberg School of Chinese Medicine, sito na Karlsruher Str. 12, 69126 Heidelberg, Germany, com o contacto telefónico +49 (0) 6221374546.

Confidencialidade e anonimato

Será garantida confidencialidade, anonimato (não registo de dados de identificação) e uso exclusivo dos dados recolhidos para o presente estudo. Assegurar-se-á que os contactos efectuados serão feitos unicamente em ambiente de privacidade.

Estarei disponível para qualquer esclarecimento sobre o presente projecto, através dos contactos telefónico 913 621 582 e endereço electrónico paula.s.pinho@sapo.pt.

Eu, abaixo-assinado,

_____, CC:11653173

Paula Alexandra Santos de Pinho

Mestranda em Medicina Tradicional Chinesa, pelo ICBAS-UP

Farmacêutica de 1º Grau, na Farmácia Central de Ovar

Assinatura(s):

~~~~~

*Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela/s pessoas/s que acima assina/m e que considero suficientes. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.*

*Se o participante for menor, a participação no presente estudo será autorizada, e este documento será assinado, pelo seu representante legal.*

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do Participante (ou representante legal):  
\_\_\_\_\_

Assinatura da investigadora:  
\_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/2015

**ESTE DOCUMENTO, COMPOSTO DE 2 PÁGINAS, É FEITO EM DUPLICADO:  
ORIGINAL PARA A INVESTIGADORA, DUPLICADO PARA A PESSOA QUE CONSENTE**