

# Dermatite atópica



## ■ A microbiota da pele

A pele forma um limite estrutural e uma interface perceptiva para o ser humano. Atua como uma barreira física, exercendo várias funções, como homeostase hídrica, termorregulação, respostas imunes, funções neurosensoriais, funções metabólicas e proteção primária contra infecções.

A relação entre a saúde humana e a microbiota intestinal é amplamente reconhecida e, assim como a microbiota intestinal, uma complexa comunidade de microrganismos – e seu equilíbrio delicado – formam a microbiota cutânea e colaboram para a saúde e a beleza da pele.

*A pele humana normal é um microbioma colonizado por cerca de 10.000 a 1.000.000 de unidades microbianas por cm<sup>2</sup> que impedem o crescimento de organismos patogênicos e mantêm a imunidade da pele.*

O microbioma cutâneo é tão importante quanto o intestinal na modulação do sistema imune humano. Quando o microbioma da pele está em desequilíbrio (*disbiose cutânea*), as funções de barreira são comprometidas, levando a alterações do pH, diminuição da produção de peptídeos antimicrobianos e aumento da inflamação, podendo ocorrer doenças dermatológicas como acne vulgar, psoríase, rosácea, caspa, eczema, dermatite atópica ou até mesmo doenças sistêmicas.



## ■ A barreira cutânea

A pele é composta por camadas. De baixo para cima, temos a Hipoderme - tecido subcutâneo, constituído por células adiposas, fibras de colágeno e vasos sanguíneos; a Derme - a camada intermediária, dividida em duas, a papilar e a reticular; e a Epiderme - a mais superficial e dividida em cinco camadas: basal, espinhosa, granular, lúcida e córnea.

A camada córnea é mais externa da epiderme. Acima desta camada está a barreira cutânea, que exerce a função de barreira física, com permeabilidade seletiva contra substâncias tóxicas e microrganismos invasores.

*"A pele é considerada a interface do corpo humano com o meio externo, atuando como um órgão imunogênico, sendo o primeiro sensor biológico e de defesa contra alérgenos externos".*

Uma série de estudos indicam uma complexa inter-relação entre as características físicas, imunológicas e biológicas da pele e a microbiota cutânea. A integridade da barreira cutânea é importante principalmente em casos relacionados a doenças inflamatórias onde suas funções são prejudicadas, como a dermatite atópica, ressecamento e ou envelhecimento da pele. Se esta estrutura não estiver íntegra, as vias inflamatórias são ativadas. A inflamação é a inimiga da pele.

Os probióticos contribuem para modular o sistema imunológico e a microbiota, tanto cutânea como intestinal, levando à preservação da homeostase e equilíbrio do nosso organismo. Assim, os probióticos desempenham um papel benéfico não só no trato gastrointestinal, mas também no eixo intestino-cérebro-pele.

## PROBIÓTICOS E A MODULAÇÃO DO MICROBIOMA CUTÂNEO

A pele é colonizada por um grande número de diversos microrganismos - a maioria benéfica ou inofensiva - em equilíbrio. Mais especificamente, os microrganismos colonizam o estrato córneo da epiderme e apêndices da pele, tais como glândulas sudoríparas e folículos pilosos. Nos estados de doença da pele, há o desequilíbrio (disbiose) deste microbioma.

Da mesma forma que a modulação do microbioma intestinal com probióticos é comprovadamente uma estratégia terapêutica válida, técnicas para modular a composição do microbioma da pele com o uso tópico de preparações contendo probióticos ativos ou, em especial inativados, são um grande diferencial na saúde e beleza da pele.

### ■ Paraprobióticos

Os mecanismos subjacentes aos efeitos dos probióticos são geralmente atribuídos à interação dos probióticos com outros microrganismos (membros da microbiota ou patógenos) ou à conversa cruzada dos probióticos com as células hospedeiras. O primeiro tipo de interação é tipicamente, embora não exclusivamente, dependente da viabilidade das células probióticas, uma vez que é exercida por exclusão competitiva - competição por nutrientes ou sítios de adesão, inibição direta de certos microrganismos (produção de moléculas antimicrobianas) ou aumento do crescimento de componentes saudáveis da microbiota (proto-cooperação nutricional ou ambiental). Em contraste, a interação direta com o hospedeiro pode ser mediada por células bacterianas independentemente de sua viabilidade e é baseada na capacidade das células humanas de reconhecer componentes ou produtos bacterianos específicos (Adams C.A., 2010).

A definição de paraprobióticos ou *ghost-biotics*, refere-se ao uso de células microbianas inativadas (não viáveis) ou frações celulares, contendo componentes como peptidoglicanos, ácidos teicóicos, proteínas de superfície e outros, bem como extratos celulares brutos (composição química complexa). O uso de paraprobióticos apresenta uma série de vantagens, tais como: disponibilidade em sua forma pura, alta estabilidade e facilidade de inclusão em diferentes matrizes, mecanismo de ação específico, melhor acessibilidade dos padrões moleculares associados a microrganismos (MAMP's) durante o reconhecimento e interação com receptores de reconhecimento de padrão (PRR), capacidade de desencadear respostas específicas dirigidas por interações ligante-receptor e produção de compostos benéficos à saúde da pele.

Dessa forma, os paraprobióticos podem promover a rápida regeneração da função barreira e do microbioma cutâneo, de maneira natural, através de sua atividade anti-inflamatória, imunomoduladora, cicatrizante, antioxidante e antimicrobiana.



### ■ Paraprobióticos - Aplicação tópica

A pele possui seu próprio sistema imunológico integrado local, conhecido como sistema imunológico da pele (SIS), que é similar ao sistema linfóide associado ao intestino (GALT). Como o GALT, o SIS depende em grande parte da composição da microbiota e da função barreira. A disbiose da pele, as disfunções da barreira cutânea e a consequente infecção microbiana oportunista são importantes contribuintes para o início e a manutenção da inflamação local. A partir do desequilíbrio do microbioma cutâneo oriundo dos desafios do dia a dia, a aparência, a saúde e o bem-estar da pele são afetados negativamente.

A disbiose cutânea e o comprometimento da função barreira da pele podem estar envolvidos na patogênese da dermatite atópica e de outras doenças relacionadas a pele. O uso de paraprobióticos na prevenção de doenças atópicas baseia-se na capacidade de reverter o aumento da permeabilidade cutânea e garantir a manutenção de uma microbiota saudável. Estudos demonstram que paraprobióticos (probióticos inativados) utilizados em preparações de uso oral ou tópico, são capazes de manter algumas atividades semelhantes quando comparados com suas formas ativas.

*Paraprobióticos atuam positivamente na rápida regeneração da microbiota benéfica da pele, na redução de danos ao colágeno, elastina e células saudáveis, na imunomodulação e no fortalecimento da barreira cutânea.*

Paraprobióticos apresentam grande potencial de uso em aplicações tópicos destinadas à manutenção da beleza e da saúde da pele e trazem também vantagens tecnológicas importantes. Estáveis, mantendo os benefícios do reforço imunológico e não apresentando problemas potenciais de instabilidade em formulações dermocosméticas, os paraprobióticos são uma alternativa valiosa na prevenção e tratamento adjuvante tópico de distúrbios cutâneos através de loções, cremes e pomadas entre outros.



## ■ *Dermatite atópica*

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema, é um distúrbio inflamatório cutâneo, recorrente e não contagioso, até 25% das crianças podem apresentar episódios da doença e até 7% dos adultos podem ser acometidos. A dermatite atópica apresentou um aumento de duas a três vezes em países industrializados durante as últimas três décadas, com uma prevalência durante a vida de 15-30% em crianças, e 2-10% em adultos (Bieber et al., 2013).

A dermatite atópica representa a primeira reação alérgica encontrada na infância e é reconhecida como precursora do desenvolvimento de uma série de reações de hipersensibilidade, como alergias alimentares, asma e rinite alérgica. Há evidências de que mais de 30% das crianças com dermatite atópica desenvolverão asma, e aproximadamente 66% irão desenvolver rinite alérgica (Spiegel J., 2010).



“Até 25% das crianças podem apresentar episódios da doença e até 7% dos adultos podem ser acometidos”...

“A dermatite atópica apresentou aumento de duas a três vezes durante as últimas três décadas, com uma prevalência durante a vida de 15-30% em crianças, e 2-10% em adultos”

A dermatite atópica é caracterizada por prurido e lesões eczematosas recorrentes. Como a principal desordem médica não fatal da pele, essa doença impõe graves encargos psicossociais aos pacientes pediátricos e suas famílias. Lactentes e crianças com dermatite atópica são normalmente tratados com corticosteroides tópicos, anti-histamínicos e até antibióticos, os quais possuem uma série de efeitos colaterais, sendo que os sintomas da doença podem retornar rapidamente após a interrupção do tratamento.

Dessa forma, a busca por ferramentas alternativas na terapia de doenças vem se tornando cada vez mais necessário. Os probióticos vêm ganhando destaque nas últimas décadas, devido a uma série de estudos com pacientes pediátricos e adultos com doenças na pele, relatando que os mesmos possuem a capacidade de aliviar os sintomas clínicos de inflamação gastrointestinal e cutânea. Um grande número de estudos explorou, também, o potencial dos probióticos inativados. Alguns trabalhos de relevância sobre o tema são expostos a seguir.

## ■ *L. casei / L. rhamnosus / B. lactis*

A dermatite atópica surge como resultado de um desequilíbrio entre os leucócitos Th1/Th2, acarretando na degranulação excessiva dos mastócitos e uma resposta alérgica por Th2 (KIOUSI et al., 2019). KIM et al. (2018) estudaram o uso de uma mistura de probióticos para o tratamento de dermatite atópica. Para isso, fizeram ensaios in vivo com camundongos sensíveis a proteína de soro, divididos em 5 grupos de acordo com o tipo de dieta a qual seriam submetidos: (1) dieta normal, (2) dieta + proteína de soro, (3) dieta + proteína de soro + pool de probióticos (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *B. lactis*), (4) dieta + proteínas de soro + butirato de sódio, (5) dieta mais + proteína de soro + probióticos + butirato de sódio. Os animais passaram por tratamento com dose de 2x10E9 UFC/g durante 1 semana. Verificaram então, que houve diminuição da espessura da orelha dos animais (fenótipo patológico em ratos), redução da histamina e aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 (Interleucina-10). Com base nisso, Kim et al. (2018) concluíram que essa mistura probiótica pode prevenir e minimizar reações alérgicas.

## ■ *Neoimuno® S. thermophilus*

Di Marzio et al. (2003) avaliaram os efeitos da administração tópica de um creme contendo *S. thermophilus* inativado sobre os níveis de ceramida do estrato córneo de pacientes com dermatite atópica. Para isso, foi realizada uma aplicação do creme na pele do antebraço de 11 pacientes, durante 2 semanas. Foi verificado o aumento significativo das quantidades de ceramida da pele, além da melhoria dos sinais e sintomas característicos da dermatite atópica em todos os pacientes.

“A aplicação tópica de uma preparação de *S. thermophilus* inativado, levando ao aumento dos níveis de ceramida no estrato córneo, pode resultar na melhoria da barreira lipídica e em uma resistência mais eficaz contra a xerose (Di Marzio et al., 1999).”

*In vitro*, o *Streptococcus thermophilus* inativado foi capaz de aumentar os níveis de ceramidas nos queratinócitos de maneira dependente do tempo. No ensaio *in vivo*, a aplicação de um creme à base de *S. thermophilus* sonificado, na pele do antebraço de 17 voluntários saudáveis (idade de 17 a 47 anos) por 7 dias, também levou a um aumento significativo e relevante das quantidades de ceramida da pele. Dessa forma, a aplicação tópica de uma preparação de *S. thermophilus* inativado, levando ao aumento dos níveis de ceramida no estrato córneo, pode resultar na melhoria da barreira lipídica e em uma resistência mais eficaz contra a xerose (Di Marzio et al., 1999).

## ■ Neoimuno® Lact GB® / Neoimuno® Para GB® / Neoimuno® Hilus GB®

Através dos estudos de Michels et al. (2020), a **Gabbia Biotecnologia** testou seus fragmentos celulares de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus* na especificidade da resposta inflamatória e redução de estresse oxidativo em células do tipo fibroblastos NIH-3T3 insultados com lipopolissacarídeo (LPS) ou peróxido de hidrogênio. NIH-3T3 foram cultivados em Meio Eagle Modificado por Dulbecco de alta glicose (DMEM) contendo 5% de soro fetal bovino (FBS) e penicilina/estreptomicina. Células NIH-3T3 foram incubadas com os ingredientes paraprobióticos da linha Neoimuno® (*Lact GB®*; *Cas GB®*; *Gass GB®*; *Para GB®* e *Hilus GB®*) em duas concentrações, (0.01 g/ml e 0.1 g/ml).

No ensaio de viabilidade e metabolismo celular (MTT), os paraprobióticos do gênero *Lactobacillus* apresentaram melhor resposta na dose de 0.1 g/ml enquanto Neoimuno® *Lact GB®*; e Neoimuno® *Hilus GB®* foram mais eficazes na dosagem 0,01g/ml. Neoimuno® *Gass GB®* apresentou boa atividade metabólica em ambas as doses. Houve redução de citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL6 em todos os tratamentos tratados com paraprobióticos e insultados com LPS. Os ingredientes também demonstraram eficácia preventiva na redução dos efeitos causados pelo LPS, reduzindo a atividade da mieloperoxidase. Em células insultadas com H2O2, a viabilidade diminuiu para 10% e os tratamentos foram eficazes na dose de 0.1 g/ml com Neoimuno® *Gass GB®* e Neoimuno® *Para GB®*. Na análise das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico, todos os tratamentos foram eficazes na dose de 0.1 g/ml. Na dose de 0.01 g/ml, Neoimuno® *Para GB®* e Neoimuno® *Hilus GB®* foram eficazes. Para as proteínas Carbonil, observou-se melhor resposta na dose de 0.1 g/ml.

A ação dos paraprobióticos da linha Neoimuno® em diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio, a atividade inflamatória e aumentar a viabilidade celular, sugere a presença de mecanismos de ação de remodelação e novas possibilidades de aplicação cosmética.

## ■ *Limosilactobacillus reuteri*

Pesquisadores utilizando um modelo primário de cultura de queratinócitos (células da pele) humanos, investigaram a capacidade de bactérias em inibir uma infecção por *Staphylococcus aureus*. Foi verificado que o *L. reuteri* é capaz de proteger os queratinócitos dos efeitos patogênicos de *S. aureus* através da exclusão e competição por sítios de ligação. Dessa forma, os pesquisadores sugerem que o uso profilático de probióticos e seus lisados em cremes e sabonetes pode auxiliar no combate a colonização da pele por *S. aureus* e, assim, auxiliar na prevenção de infecções (Prince et al., 2012).

## ■ *Lactocaseibacillus rhamnosus*

Um grupo de pesquisadores avaliaram a capacidade da bactéria probiótica, *Lactobacillus rhamnosus GG* e seus lisados, em inibir a infecção por *Staphylococcus aureus* em queratinócitos primários humanos. Foi verificado que o *L. rhamnosus GG* é capaz de utilizar múltiplos mecanismos para proteger os queratinócitos do patógeno *S. aureus*. Esses mecanismos incluem a exclusão, inibição do crescimento e deslocamento de patógenos dos queratinócitos, indicando que *L. rhamnosus GG* é um potencial novo agente para inibir a patogenicidade de *S. aureus* na pele.

Além disso, os resultados encontrados demonstram que a utilidade do *L. rhamnosus GG* na pele não está limitada a sua capacidade de crescer e sobreviver na pele, uma vez que os lisados de *L. rhamnosus* são tão eficazes na prevenção da colonização de *S. aureus* quanto as bactérias vivas. Por fim, a utilização dos lisados em formulações oferecem uma opção mais segura do que as bactérias vivas para o tratamento da pele danificada (Mohammedsaeed et al., 2014).

“a utilidade do *L. rhamnosus GG* na pele não está limitada a sua capacidade de crescer e sobreviver na pele, ... os lisados de *L. rhamnosus* são tão eficazes na prevenção da colonização de *S. aureus* quanto as bactérias vivas.”

## ■ Referências bibliográficas

- Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev*. 2010;23:37–46. doi: 10.1017/S0954422410000090.
- Bieber T, Leung D, El Gamal Y, Ivancevich JC. Atopic eczema. In: Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, Blaiss MS (eds.). *WAO White Book on Allergy: Update 2013*. Wisconsin: WAO; 2013. p. 44-7.
- Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, Cifone M. G. (2003). Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Experimental dermatology*, 12(5), 615-620.
- Di Marzio L, Cinque B, De Simone C, Cifone M. G. (1999). Effect of the Lactic Acid Bacterium *Streptococcus thermophilus* on Ceramide Levels in Human Keratinocytes In Vitro and Stratum Corneum In Vivo. *Journal of investigative dermatology*, 113(1), 98-106.
- Kim, J. A.; Kim, S. H.; Kim, I. S.; Yu, D. Y.; Kim, S. C.; Lee, S. H.; Lee, S. S.; Yun, C. H.; Choi, I. S.; Cho, K. K. Anti-inflammatory effects of mixture of lactic acid bacteria and sodium butyrate in atopic dermatitis murine model. *Journal of Medicinal Food*, p. 1-10, 2018.
- Kiousi, D. E.; Karapetsas, A.; Karolidou, K.; Panayiotidis, M. I.; Pappa, A.; Galanis, A. Probiotics in extraintestinal diseases: current trends and new directions. *Nutrients*, v. 11, 2019.
- Kober, M.M.; Bower, W. P. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *International Journal of Women's Dermatology*, v. 1, p. 85-89, 2015.
- Michels, M.; Jesus, G. F. A.; Córneo, E.; Melo, M. E.; Feuser, P.; Voytena, A. P. L.; Rossetto, M. M. P.; Ramlov, F.; Dal-Pizzol, F. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus* strains of paraprobiotic accelerates wound repair by stimulating re-epithelialization of NIH-3T3 cells, decreasing oxidative stress and inflammatory response. *UNESC - Criciúma/SC*, No prelo 2020.
- Mohammedsaeed, W., McBain, A. J., Cruickshank, S. M., & O'Neill, C. A. (2014). *Lactobacillus rhamnosus GG* inhibits the toxic effects of *Staphylococcus aureus* on epidermal keratinocytes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 80(18), 5773-5781.
- Mohammedsaeed, W., Cruickshank, S., McBain, A. J., & O'Neill, C. A. (2015). *Lactobacillus rhamnosus GG* lysate increases re-epithelialization of keratinocyte scratch assays by promoting migration. *Scientific reports*, 5, 16147.
- Oryan, A., Jalili, M., Kamali, A., Nikahval, B. (2018). The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: An in vivo evaluation. *Burns*, 44(7), 1775-1786.
- Prince, T., McBain, A. J., & O'Neill, C. A. (2012). *Lactobacillus reuteri* protects epidermal keratinocytes from *Staphylococcus aureus*-induced cell death by competitive exclusion. *Appl. Environ. Microbiol.*, 78(15), 5119-5126.
- Prakoewa, C. R. S.; Herwanto, N.; Prameswari, R.; Astari, L.; Sawitri, S.; Hidayati, A. N.; Indramaya, D. M.; Kusumowidagdo, E. R.; Surono, I. S. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Beneficial Microbes*, 2017.
- Spergel J. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):269-80. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.003.