

## Microbiota, microbioma e disbiose

O termo microbiota intestinal se refere ao número total de microrganismos que habitam o intestino. Estima-se que a microbiota intestinal seja composta por 100 trilhões de microrganismos, número dez vezes maior que a quantidade de células do corpo humano. Alterações quantitativas e qualitativas da microbiota intestinal recebem o termo disbiose.

A disbiose pode trazer consequências indesejadas para a saúde, como por exemplo, o aumento da permeabilidade intestinal. O intestino é a principal proteção do corpo contra agentes externos, depois da pele.

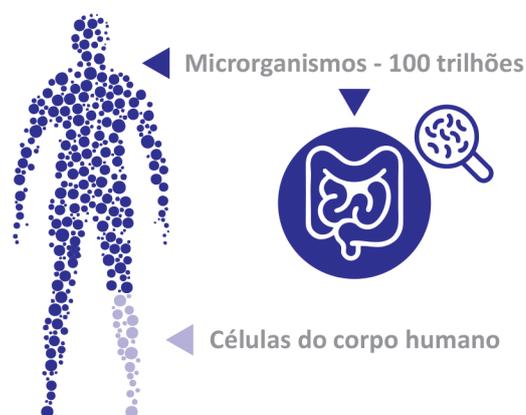
A pele é vital para nossa saúde e bem-estar e seu estado pode, inclusive, afetar significativamente nossa autoestima.

## Saúde da pele e disbiose

Formada por três camadas com características e funções diferentes - epiderme, derme e hipoderme, a pele é considerada o maior órgão do corpo humano e também, sua principal interface com o meio externo, atuando como um órgão imunogênico. A pele é o primeiro sensor biológico e de defesa contra alérgenos externos.

Na disbiose intestinal, a composição microbiana alterada provoca alterações na mucosa intestinal, aumentando sua permeabilidade e reduzindo sua seletividade na absorção de toxinas, bactérias e proteínas. Isso contribui para a inflamação local e ou sistêmica.

A composição microbiana alterada na disbiose tem sido relacionada com inúmeras doenças devido à redução da imunidade e estímulo a processos inflamatórios. Além de doenças autoimunes, depressão, ansiedade, desconforto e inchaço abdominal, desnutrição e sobrepeso relacionados à disbiose, tem-se, ainda, as alterações dermatológicas como urticárias, eczema atópico, dermatites variadas e acne.



### Probióticos e saúde da pele

A eficácia potencial dos probióticos para a saúde da pele remete a 1930, quando os dermatologistas americanos, *John Stokes* (1885-1961) e *Donald Pillsbury* (1902-1980), observaram que a microbiota intestinal e a saúde da derme estão intimamente inter-relacionadas e sugeriram que colonizar o intestino com microrganismos benéficos poderia afastar problemas no tecido cutâneo.

Em 1961, o primeiro estudo formal sobre o assunto foi realizado no *Union Memorial Hospital de Baltimore*, nos Estados Unidos. Trezentos indivíduos com acne tomaram suplementos contendo probióticos e apresentaram melhora na aparência da superfície corporal.

RHAM GG GB® - *L. rhamnosus*

SALI GB® - *L. salivarius*

BIF GB® - *B. bifidum*

LACT GB® - *B. lactis*

ACID GB® - *L. acidophilus*

CAS GB® - *L. casei*

Neoimuno® - *L. acidophilus*

Neoimuno® - *L. rhamnosus*

## Saúde da pele

### PROBIÓTICOS E A SAÚDE DA PELE

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem algum benefício para a saúde (FAO/WHO, 2002; HILL et al, 2014). Os microrganismos probióticos pertencem a diferentes gêneros e espécies e são uma ferramenta eficiente e segura para a manutenção do equilíbrio da microbiota e da saúde intestinal.

Um grande número de estudos demonstram que probióticos sistêmicos concomitantes ao tratamento específico exercem efeitos benéficos na prevenção, auxílio e tratamento de doenças relacionadas a saúde da pele. Desta forma, a utilização de probióticos específicos em concentrações adequadas é capaz de proporcionar efeitos benéficos ao indivíduo.

#### ■ Probióticos na prevenção da dermatite atópica

A dermatite atópica, também conhecida como eczema, é um distúrbio inflamatório cutânea, recorrente e não contagioso, que afeta aproximadamente 20% das crianças e bebês. Essa doença 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.

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

Estudos indicam que o comprometimento da barreira da mucosa intestinal pode estar envolvido na patogênese da dermatite atópica. O uso de microrganismos probióticos na prevenção de doenças atópicas baseia-se na capacidade de reverter o aumento da permeabilidade intestinal, uma característica de crianças com eczema atópico e alergia alimentar (Caramia et al., 2008).

As bactérias probióticas são capazes de proteger o intestino, competindo com os patógenos por espaço e nutrientes, produzindo compostos antimicrobianos, fortalecendo as junções entre os enterócitos (*tight junctions*) e ou melhorando a resposta imune da mucosa aos patógenos.

As bactérias probióticas regulam o equilíbrio entre respostas imunes necessárias e excessivas. Dessa forma, os probióticos apoiam uma resposta imune adequada em caso de infecção por melhorar as respostas Th1, associadas à liberação de citocinas pró-inflamatórias, resultando em atividade fagocítica melhorada e ativação de células natural killer (NK). As doenças alérgicas estão associadas a um desequilíbrio nas citocinas Th1 / Th2, ativação das Th2 e estimulação da síntese de IgE e IgA, levando a reações alérgicas. O potencial uso de probióticos no tratamento de

dermatite atópica reflete um crescente interesse no direcionamento terapêutico e entendimento da colonização intestinal e maturação imunológica de Th1 e Th2. Uma vez que as doenças atópicas envolvem respostas de Th2 aos alérgenos, os probióticos podem potencialmente modular os receptores toll-like e as proteínas de reconhecimento proteoglicano dos enterócitos, levando à ativação das células dendríticas e uma resposta de Th1, as quais podem suprimir as respostas de Th2 (Winkler et al., 2007).

Um grande número de estudos explorou a eficácia potencial dos probióticos na prevenção e tratamento da dermatite atópica.



#### ■ *Lactobacillus rhamnosus*

Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, um total de 159 mães (gestantes) foram suplementadas com *Lactobacillus rhamnosus* GG (2x10E10 UFC/dia) durante 2-4 semanas antes da data prevista do parto, além da suplementação durante o pós-natal, por seis meses, para as mães ou seus bebês, na mesma dose. Foi verificado que a suplementação foi capaz de prevenir a dermatite atópica precoce em seus filhos, os quais possuíam alto risco de desenvolver a doença. A incidência de eczema atópico foi reduzida durante os primeiros dois anos de vida e o efeito protetor se estendeu por até quatro anos (Kalliomäki et al., 2001; 2003).

Em continuação a esses estudos, foi avaliado o efeito protetor do *L. rhamnosus* GG (2x10E10 UFC/dia) após 2, 4 e 7 anos, da

RHAM GG GB® - *L. rhamnosus*

SALI GB® - *L. salivarius*

BIF GB® - *B. bifidum*

LACT GB® - *B. lactis*

ACID GB® - *L. acidophilus*

CAS GB® - *L. casei*

Neoimuno® - *L. acidophilus*

Neoimuno® - *L. rhamnosus*

## Saúde da pele

suplementação de mulheres grávidas durante o pré-natal, por quatro semanas, e durante o pós-natal, por seis meses. Curiosamente, os resultados sugeriram que a suplementação de *L. rhamnosus* GG foi capaz de proteger as crianças do risco de dermatite atópica por sete anos (Kalliomäki et al., 2007).

Outra pesquisa, conduzida como parte de um estudo controlado por placebo, duplo-cego, avaliou o potencial preventivo de probióticos à alergias. Mulheres grávidas de famílias com histórico de doenças atópicas, foram suplementadas com *Lactobacillus rhamnosus* GG (2x10E10 UFC/dia) ou placebo (celulose), durante as 4 semanas anteriores ao parto e durante a amamentação. Os pesquisadores verificaram que essa administração ofereceu um modo seguro e eficaz de promover o potencial imunoprotetor da amamentação, além de fornecer proteção contra o eczema atópico durante os primeiros 2 anos de vida (Rautava et al., 2002).

*“A suplementação de *L. rhamnosus* GG foi capaz de proteger as crianças do risco de dermatite atópica por sete anos.”*

*“A suplementação probiótica proporcionou uma melhora significativa nos parâmetros clínicos, como o SCORAD e os índices de coceira, os quais persistiram após a interrupção da suplementação dos probióticos.”*

### ■ *Lactobacillus salivarius*

A suplementação de *L. salivarius* (2x10E9 UFC/dia) em adultos com dermatite atópica (idade entre 18 a 46 anos) por dezesseis semanas melhorou a pontuação no *Dermatology Life Quality Index*, reduziu o índice SCORAD (ferramenta para avaliação da dermatite atópica pelos médicos) e a concentração de estafilococos. Além disso, a suplementação com *L. salivarius* foi capaz de modular os perfis de citocinas Th1 / Th2, e reduzir a produção de citocinas Th2, mantendo o nível de produção de Th1 equilibrado (Drago et al., 2011; 2012).

Niccoli et al. (2014) avaliaram a eficácia clínica da suplementação de *L. salivarius* no tratamento de crianças com dermatite atópica, 43 pacientes com idade entre 0 e 11 anos foram

inscritos no estudo e tratados com a cepa probiótica (1x10E9 UFC/sachê), durante 16 semanas (ingerindo dois sachês nas primeiras oito semanas, e um sachê nas outras oito semanas). Os pesquisadores verificaram que a suplementação probiótica proporcionou uma melhora significativa nos parâmetros clínicos, como o SCORAD e os índices de coceira, os quais persistiram após a interrupção da suplementação dos probióticos.

### ■ *Bifidobacterium bifidum*

Um grupo de pesquisadores avaliou o efeito da suplementação de *B. bifidum*, durante 4 semanas em 40 bebês, sobre as alterações nos níveis de bifidobactérias no intestino e no índice SCORAD, antes e após o tratamento com probiótico. Após quatro semanas de tratamento, as concentrações de *B. bifidum* aumentaram acentuadamente e o índice SCOREAD foi melhorado, demonstrando efeito positivo na prevenção e tratamento de eczema infantil (Lin et al., 2015).

### ■ *B. bifidum* / *B. lactis* / *L. acidophilus*

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 112 mulheres grávidas e com histórico familiar de doenças alérgicas, receberam um suplemento diário (uma mistura de *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis* e *Lactobacillus acidophilus* (1,6x 10E9 UFC/dia) ou placebo, iniciando entre 4 e 8 semanas antes do parto e continuando até 6 meses após o parto. Foi constatado que a prevalência de eczema até um ano no grupo probiótico foi significativamente menor do que no grupo placebo, sendo o mesmo observado para a incidência cumulativa de eczema durante os primeiros 12 meses (Kim et al., 2010).

### ■ *B. bifidum* / *L. acidophilus* / *L. casei* / *L. salivarius*

Estudo com 40 pacientes pediátricos com dermatite atópica (1-13 anos de idade), duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, buscou avaliar a suplementação, durante 8 semanas, de uma combinação de estirpes de *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. salivarius* (2x10E9 UFC/sachê) sobre os efeitos clínicos e anti-inflamatórios nos pacientes. Os pesquisadores verificaram que os probióticos foram eficazes na melhoria do índice SCORAD dos pacientes com dermatite atópica, nos níveis séricos de IL-5, IL-6, IFN-γ e níveis séricos totais de IgE (Yeşilova et al., 2012).

RHAM GG GB® - *L. rhamnosus*

SALI GB® - *L. salivarius*

BIF GB® - *B. bifidum*

LACT GB® - *B. lactis*

ACID GB® - *L. acidophilus*

CAS GB® - *L. casei*

Neoimuno® - *L. acidophilus*

Neoimuno® - *L. rhamnosus*

## Saúde da pele

### ■ Neoimuno® - *L. acidophilus*

Em um estudo controlado por placebo, em grupo paralelo e duplo-cego, pesquisadores avaliaram a suplementação de *Lactobacillus acidophilus* inativado nas alterações dos sintomas de dermatite atópica em adultos. Um total de 40 pacientes adultos com dermatite atópica (idade ≥ 16 anos) foram suplementados ou não com 20,7 mg/dia de *L. acidophilus* inativado, durante 8 semanas. Os pesquisadores verificaram que a suplementação foi eficaz e capaz de melhorar os sintomas da dermatite atópica em adultos, assim como contribuir significativamente para a supressão da inflamação dominante de Th2 (Inoue et al., 2014).

Em outro estudo utilizando *L. acidophilus* inativado, Yamamoto et al. (2016) avaliaram a segurança e eficácia da suplementação prolongada nos sintomas da pele em pacientes adultos com dermatite atópica. Para isso, foi conduzido um estudo durante 24 semanas, com 50 pacientes (idade ≥ 16 anos), suplementados com 20,7 mg/dia de *L. acidophilus* inativado. Os pesquisadores verificaram no grupo suplementado uma melhoria significativa na avaliação dos sintomas da dermatite atópica. Além disso, dezesseis

semanas após o início do estudo, foi verificado uma diminuição significativa na desidrogenase de lactato e no fator de crescimento transformador –  $\beta$ , em relação ao grupo placebo. Dessa forma, os autores sugerem que o *L. acidophilus* suprimiu a inflamação dominante da Th2, ativando as células T reguladoras e Th1.

### ■ Neoimuno® - *L. rhamnosus*

Pesquisadores acompanharam 14 casos de pacientes pediátricos (idades de 8 meses a 64 meses) com histórico de eczema resistente por um período de pelo menos seis meses. Todas as crianças receberam diariamente a suplementação de 300 mg a 500 mg de *Lactobacillus rhamnosus* inativado. Os resultados desta observação clínica não aleatória e de rótulo aberto, demonstraram uma melhora substancial na qualidade de vida, sintomas de pele e escores de irritação diurna e noturna em crianças que receberam a suplementação de *L. rhamnosus* inativado, não havendo nenhuma intolerância ou reações adversas nessas crianças (Hoang et al., 2010).

### ■ Referências bibliográficas

Caramia, G., Atzei, A., Fanos, V. (2008). Probiotics and the skin. *Clinics in dermatology*, 26(1), 4-11.

Drago, L., Iemoli, E., Rodighiero, V., Nicola, L., De Vecchi, E., Piconi, S. (2011). Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 24(4), 1037-1048.

Drago, L., Toscano, M., De Vecchi, E., Piconi, S., Iemoli, E. (2012). Changing of fecal flora and clinical effect of *L. salivarius* LS01 in adults with atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 46, S56-S63.

Hoang, B. X., Shaw, G., Pham, P., Levine, S. A. (2010). *Lactobacillus rhamnosus* cell lysate in the management of resistant childhood atopic eczema. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*, 9(3), 192-196.

Inoue, Y., Kambara, T., Murata, N., Komori-Yamaguchi, J., Matsukura, S., Takahashi, Y., Aihara, M. (2014). Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: a double-blind, randomized, clinical trial. *International archives of allergy and immunology*, 165(4), 247-254.

Kalliomäki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 357(9262), 1076-1079.

Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., Isolauri, E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 361(9372), 1869-1871.

Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Isolauri, E. (2007). Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(4), 1019.

Kim, J. Y., Kwon, J. H., Ahn, S. H., Lee, S. I., Han, Y. S., Choi, Y. O., Ji, G. E. (2010). Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(2p2), e386-e393.

Lin, R. J., Qiu, L. H., Guan, R. Z., Hu, S. J., Liu, Y. Y., Wang, G. J. (2015). Protective effect of probiotics in the treatment of infantile eczema. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(5), 1593-1596.

Niccoli, A. A., Artesi, A. L., Candio, F., Ceccarelli, S., Cozzali, R., Ferraro, L., Rossi, L. (2014). Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 48, S34-S36.

Rautava, S., Kalliomäki, M., Isolauri, E. (2002). Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Journal of allergy and clinical immunology*, 109(1), 119-121.

Winkler, P., Ghadimi, D., Schrezenmeir, J., Kraehenbuhl, J. P. (2007). Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. *The Journal of nutrition*, 137(3), 756S-772S.

Yamamoto, K., Yokoyama, K., Matsukawa, T., Kato, S., Kato, S., Yamada, K., Hirota, T. (2016). Efficacy of prolonged ingestion of *Lactobacillus acidophilus* L-92 in adult patients with atopic dermatitis. *Journal of dairy science*, 99(7), 5039-5046.

Yeşilova, Y., Çalka, Ö., Akdeniz, N., Berktaş, M. (2012). Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Annals of dermatology*, 24(2), 189-193.