



USO TÓPICO DE PROBIÓTICO PARA O TRATAMENTO DA ROSÁCEA



Bruno Alves Costa¹, Cassiano Esmeraldo Pires de Araujo¹, Eliane Rossi¹, Fernanda Massola Rodrigues dos Anjos¹, Yasmim Arabatzoglou Fervorini¹, Raquel Silveira Bertoluci^{2,A}

¹Acadêmico do curso de farmácia da Universidade Anhembi Morumbi.

²Orientadora e docente do curso de farmácia da Universidade Anhembi Morumbi.

RESUMO

A rosácea é uma doença de pele inflamatória crônica e acredita-se que seu mecanismo de ação, ainda que não comprovado, origina-se da desregulação do sistema imune inato, existindo outros fatores extrínsecos que podem desencadear o aumento dos sintomas. A mesma é dividida em quatro subtipos e cada um deles possui suas características: eritemato-telangiectasia, papulopústular, fimatosa e ocular. Através de estudos foi possível estabelecer uma relação entre a microbiota, tanto da pele quanto do intestino, onde verificou-se uma disbiose causada por essa doença. Esse desequilíbrio microbiano ocasionou estudos referentes ao uso de probióticos para o tratamento de doenças como a acne, rosácea, dermatite atópica e psoríase, atuando na redução dos processos inflamatórios de diferentes formas desde imunomodulação até proteção do microbioma. O tratamento baseia-se no uso oral e tópico, e se faz importante analisar o microbioma dos pacientes, em razão de possuírem aspectos particulares que são definidos de acordo com fatores como: estresse, alimentação, consumo de álcool e uso de medicamentos. Analisando as ações dos probióticos na pele, seus mecanismos de ação e os possíveis benefícios, notou-se que a associação pode ser eficaz para o tratamento dessa doença, apresentando melhora dos sintomas e, conseqüentemente, da autoestima dos pacientes, juntamente com o crescimento pela busca de novas alternativas preventivas.

Palavras-chaves: Rosácea; Probióticos; Microbiota.

ABSTRACT

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease, and it is believed that its mechanism of action, although not proven, originates from the deregulation of the innate immune system, with other extrinsic factors that can trigger the increase in symptoms. It is divided into four subtypes and each of them has its characteristics: erythematous telangiectasia, papulopustular, phymatous and ocular. Through studies it was possible to establish a relationship between the microbiota, both skin and the intestine, where there was a dysbiosis caused by this disease. This microbial imbalance led to studies regarding the use of probiotics for the treatment of diseases such as acnes, rosacea, atopic dermatitis, and psoriasis, acting in the reduction of inflammatory processes in different

^ARaquel Silveira Bertoluci – E-mail: raquel.bertoluci@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2490-7515>

ways, from immunomodulation to protection of the microbiome. The treatment is based on oral and topical use, and it is important to analyze the patients' microbiome, because they have particular aspects that are defined according to factors such as: stress, food, alcohol consumption and medication use. Analyzing the actions of probiotics on the skin, their mechanisms of action and the possible benefits, it was noticed that the association can be effective for the treatment of this disease, presenting improvement of symptoms and, consequently, of the patients' self-esteem, together with the growth through the search for new preventive alternatives.

Keywords: Rosacea; Probiotics; microbiota.

INTRODUÇÃO

É notório que, por ser o maior órgão do corpo humano com uma área total que varia de 2.500 cm² a 25.000 cm² e estar submetida diariamente a exposições externas, a pele e suas propriedades sofrem a cada dia diversos danos e agressões ambientais, e por sua vez, exerce papéis importantes, como a responsabilidade de isolar estruturas internas do corpo, manutenção do organismo e de sua própria integridade, absorvendo, secretando, metabolizando vitaminas e funções sensoriais. Ademais, possui atribuição importante pelo psicossocial do indivíduo, conferindo aparência, toque, odores e sensibilidade. (1)

Para pensar em mecanismos de preservação, é preciso entender seus componentes e suas regiões, sendo elas divididas em epiderme e derme, partindo da camada mais externa para a mais interna. Assim, de caráter conectivo, a camada derme associa-se e sustenta a epiderme pela membrana basal, assegurando propriedades mecânicas, como equilíbrio e elasticidade, além de nutrir a epiderme através de capilaridade. Seus tecidos baseiam-se em conectivos fibrosos de elastina e colágeno, numerosos vasos sanguíneos, nervos e células, como fibroblastos, macrófagos e matrizes celulares. É dividida em derme papilar, camada mais próxima à epiderme, a qual fixa a membrana basal, e derme reticular, a qual recebem os folículos pilosebáceos e glândulas sudoríparas, possuindo principalmente colágeno em sua estrutura. (2)

Por fim, representando a camada mais externa da pele, a epiderme possui tecido epitelial, com aspecto compacto, impermeável e com presença de folículos e glândulas e, por não possuir rede de vascularização, seus nutrientes provêm de capilares, diretamente da derme. Sua principal função baseia-se na proteção contra o ambiente externo, agindo como uma barreira protetora, retendo líquidos, como a água do organismo e nutrientes. Por sua vez, a epiderme é formada por quatro camadas, sendo elas representadas por estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal, e principalmente por queratinócitos, que sofrem alterações durante seu processo de maturação. (3)

Microbiota, é o termo utilizado para referir-se ao conjunto de microrganismos que se estabelecem no corpo, podendo ser permanentemente ou não, mas que não causam nenhum dano ao portador em estado de homeostasia. Estes microrganismos,

compõem microbiomas em diferentes áreas do corpo em que cada uma possui características específicas, como: a pele, as vias respiratórias, as mucosas vaginais, a cavidade oral e o trato gastrointestinal. (4)

A microbiota cutânea é dividida em dois tipos, transitória (microrganismos que residem por pouco tempo no organismo) e residente (microrganismos que residem no organismo). Ambos os grupos em condições normais de higiene e imunidade não estabelecem patogenia e até mesmo apresentam benefícios como proteção contra patógenos invasores, porém alguns microrganismos podem se tornar patógenos em condições de imunocomprometimento, por exemplo. É estabelecida uma relação de equilíbrio na microbiota, que é constantemente afetada pelo hospedeiro, pelo ambiente e qualquer alteração nessas relação tem nome de disbiose. (5,6)

Esta relação de disbiose é constantemente estudada, tentando encontrar sua conexão com diversas doenças. Há estudos que investigam a relação da rosácea com esses microrganismos, baseando-se na premissa de outras desordens de pele, como psoríase, dermatite seborreica, dermatite atópica já estarem associadas à disbiose. (7,8)

A rosácea é uma doença inflamatória crônica, podendo ser diagnosticada como uma síndrome, que afeta as bochechas, testa, nariz, olhos e queixos dos pacientes. Caracteriza-se pelo rubor na face persistente, telangiectasia, hiperplasia do tecido conjuntivo e pápulas e pústulas inflamatórias. Essa doença causa a desregulação do sistema imunológico, onde há a produção excessiva de moléculas pró-inflamatórias como a LL-37 que induz a inflamação permanente. É visto também, que existem outros fatores que interagem entre si e progridem a doença aparecendo suas manifestações como: stress do retículo endoplasmático, desregulação do sistema neurogênico, desregulação do sistema vascular, radiação ultravioleta e oxidação dos tecidos, microrganismo, disfunção da barreira cutânea, fatores psicogênicos e associação a outra doença como a aterosclerose. Os pacientes que possuem esse distúrbio possuem um impacto negativo na qualidade de vida, bem-estar e autoestima por afetar a região da face. (9,10)

O tratamento baseia-se nos sintomas do paciente. Podendo utilizar terapias de uso tópico, oral e/ou anticorpo monoclonal. Sendo eles, para o tratamento tópico metronidazol em gel,

peróxido de benzoíla em creme e omigano em gel; para o tratamento oral doxíciclina, ivermectina, minociclina (podendo ser usado para o tratamento tópico também), rifaximina, brimonidina e hidroxicloroquina; para o tratamento com anticorpo monoclonal são usados secuquinumabe secukinumab e erenumab. (11)

Nos dias de hoje, observamos um aumento progressivo das afecções cutâneas, como acne, rosácea, doenças alérgicas, entre outras. Assim, novas alternativas preventivas e de tratamento têm sido buscadas. Neste âmbito, nota-se o crescimento no número de pesquisas que são destinadas a investigar se a suplementação com probióticos seria capaz de reduzir a incidência e a gravidade das atopias clínicas, bem como seus possíveis efeitos como estratégia de tratamento. O termo “probiótico” tem origem grega e significa “pró-vida” e, segundo a Organização de Alimentos e Medicamentos das Nações Unidas (FAO) e da Organização mundial da Saúde (OMS), são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro. Atualmente, os probióticos são comercializados na forma de nutracêuticos, nutricosméticos e de alimentos funcionais. Desta forma, este trabalho tem como objetivo elucidar o conceito dos probióticos, bem como apresentar estudos clínicos que comprovam a eficácia no tratamento de dermatites atópicas, principalmente a rosácea. (12)

A procura e a possibilidade do uso de microrganismos probióticos em cosméticos é ainda recente, evidenciando várias oportunidades de exploração comercial. A aplicação tópica de bactérias probióticas pode ajudar a melhorar a barreira natural da pele, tendo um efeito direto no local de aplicação. Isto pode ocorrer em virtude das bactérias probióticas que beneficiam as respostas imunitárias na pele e ajudam a eliminar os agentes patogênicos. (13)

Os probióticos vêm sendo usados na forma de microrganismos vivos ou como metabólitos da fermentação, onde as aplicações estão em diversas frentes e benefícios, como ação antioxidante, hidratante, antibacteriana, imunitária e estimuladora de biomoléculas importantes para a saúde da pele. Entre os probióticos mais utilizados temos os microrganismos das espécies de *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium ssp.*, além de *Lactobacillus lactococcus*, *Streptococcus thermophilus* que são bactérias ácido-láticas que pertencem a uma classe de bactérias gram-positivas não patogênicas. E como principais usados no tratamento da acne vulgaris temos o *Lactobacillus acidophilus* (oral), *Lactobacillus delbrueckii* (oral), *Bulgaricus* (oral), *Bifidobacterium bifidum*(oral), *Streptomyces thermophilus* (oral), *Lactobacillus rhamnosus* (oral), *Lactobacillus bulgaricus* (oral) e o pó liofilizado de Entrecinas e *Enterococcus faecalis* (tópico). Há ainda o *Lactobacillus acidophilus* que possui características semelhantes ao casei, sendo um bastonete gram-positivo. O uso tópico dos probióticos ainda vem sendo estudado, mesmo que seu primeiro relato de uso ser de 1912, neste estudo temos o uso tópico de *Lactobacillus bulgaricus* mostrando-se eficaz para a redução não só da acne, mas também da seborréia da pele. E ainda neste estudo foi visto que o uso de *Streptococcus thermophilus* pode aumentar a

produção de ceramidas na pele, melhorando sua hidratação e os processos inflamatórios que a acne traz. As ceramidas agem na redução de pápulas e pústulas após dois meses de tratamento diário. É um desafio para as indústrias farmacêuticas transformar os microorganismos vivos em formas de creme, devido ao fato de as mesmas serem sensíveis ao calor e a presença de água. (14)

O objetivo deste trabalho é propor uma nova linha de tratamento utilizando probióticos, por meio de uma revisão bibliográfica, para uma afecção de pele crônica já conhecida, possibilitando uma melhoria na qualidade de vida do paciente.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica a respeito do uso tópico de probióticos para o tratamento da rosácea.

Para a elaboração desta revisão foram utilizadas duas bases de dados para a busca dos artigos, sendo elas o Google Acadêmico e o Pubmed.

Como filtro e critério de inclusão, selecionamos artigos entre os anos de 2009 e 2022, onde houve leitura criteriosa de título e resumo para posterior seleção dos artigos com leitura interpretativa e redação do manuscrito.

Foram triados 97 artigos, publicados nos idiomas inglês e português. Diante dos artigos selecionados, foram observados e utilizados 32 artigos, os quais traziam com mais especificidade as características e sintomas da rosácea e utilização de probióticos orais e tópicos.

Foram excluídos 65 artigos, que não se adequaram a discussão do tema proposto.

DISCUSSÃO

Rosácea

1.1 Características

A rosácea é uma condição complexa da pele que é associada a uma inflação anormal, afetando principalmente bochechas, nariz, queixo e testa, manifestações como possível presença de pústulas, sensações de queimadura, pápulas, eritema transitório e telangiectasias podem ser vistas em couros cabeludos e na pele facial de pacientes que estão diagnosticados. Se faz mais presente em mulheres de 30 a 50 anos, porém quando se expressa em homens, desenvolve-se de forma mais grave. (15)

Em casos menos comuns podem ser encontrados edemas, alterações fimatosas, placas eritematosas, descamação e inflamação blefarite (inflamação causada nas pálpebras) podendo assim ocasionar a perda da visão. Essa doença é conhecida por ser uma inflamação cutânea crônica possuindo uma fisiopatologia desconhecida, mas existem algumas discussões sobre o assunto acreditando-se na desregulação da resposta imune inata e adaptativa. (15)

Seus sintomas podem ser ampliados pela exposição ao sol, mudanças climáticas, consumo de álcool, estresse emocional,

entre outros fatores externos. Outro fator determinante, é o sofrimento emocional, uma vez que essa doença afeta diretamente o bem-estar do paciente, causando desconforto com sua aparência e isolamento social. (15)

1.2 Subtipos

A rosácea é dividida em quatro subtipos, o primeiro é conhecido como rosácea eritemato-telangiectasia (RET) que é caracterizado pela presença da vermelhidão na face, conhecida como eritema, e por episódios não passageiros de ruborização. As queixas mais comuns são o aumento da sensibilidade cutânea, as áreas descamadas causando uma dermatite crônica e, raramente, a sensação de distensão facial devido a vasodilatação. Os pacientes que possuem esse subtipo de rosácea não apresentam a pele oleosa. (10)

O segundo subtipo dessa doença é a rosácea papulopustular (RPP), onde possui episódios de descamação da pele, eritema e sensibilidade cutânea menos frequente comparado ao subtipo 1. Assim, pode-se concluir que o subtipo 2 é a combinação da rosácea eritemato-telangiectasia com o aparecimento de pápulas transitórias ou pústulas. No RPP é mais comum como queixa, o edema facial crônico. (10)

O terceiro, que é considerado, o mais grave é a rosácea fimatosa (RF) pode ocorrer na região facial sebácea, com preferência no nariz, resultando em uma pele oleosa e espessamento da pele com nodularidade irregular formando múltiplas pápulas de cor amarela. Em casos graves, podem aparecer fimas. Esse subtipo é mais frequente em homens, o que os diferencia dos outros. (16)

O último subtipo é conhecido como rosácea ocular (RO), possui essa denominação por atingir a região dos olhos afetando diversas estruturas. Também é possível observar a formação de crosta, descamação, secreção, conjuntivite e outros sintomas como: visão turva, queimadura, picada e fotofobia. (16)

1.3 Mecanismos

Existem fatores que podem desencadear a doença, incluindo exposição ao sol, calor e frio, comidas picantes, bebidas quentes e alcoólicas e o tabagismo. Também existem a bactéria gram negativa *Helicobacter pylori*, onde atua em úlcera gástrica e na gastrite crônica. Ela está associada ao desenvolvimento e agravamento da rosácea, atuando no sistema imunológico produzindo mediadores inflamatórios. (17)

A patogênese da doença não é conhecida, mas existem estudos que se acreditam em algumas hipóteses. Uma delas é a desregulação do sistema imune inato causado por micro-organismos como *Staphylococcus epidermidis* e *Demodex folliculorum* que estimulam o sistema aumentando a quantidade de genes. (18)

Esses pacientes também possuem as vias de citocinas e peptídeos microbianos alteradas. Além de possuir formas de catelicidina, calicreína 5 (KLK5) e LL-37 (uma parte da catelicilina humana) diferentes de uma pele considerada normal, por possuir

processo que fazem fragmentos mais curtos e aumenta os níveis de TLR2 (toll-like receptores são proteínas que reconhecem os padrões moleculares associados aos patógenos) elevando as expressões. Existem outro grupo de moléculas chamado MMPs que aumentam sua expressão ativando mais KLK5 e degranula mastócitos aumentando os níveis de LL-37. (19)

1.4 Microbiota da rosácea

Embora sua causa ainda seja muito debatida, pensar na microbiota da rosácea traz teorias que explicam suas causas, implicando em sinalização neurovascular, inflamação crônica, desequilíbrio da imunidade e crescimento de organismos comensais da pele. Uma dessas teorias, é a geração de espécies reativas de oxigênio, denominadas como ROS, geradas por uma resposta imune inata alterada. Essas espécies inibem a enzima que corrige o RNA transportador, conduzindo a uma síntese de proteínas anômalas. (20)

Muitos pacientes apresentam um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de bradicinina, substância com função hipotensora, atuando como mediadora de inflamações, que se correlaciona com o rubor causado pela rosácea, devido ao consumo de álcool. (21)

Outros fatores, estão intimamente ligados a microbiota da pele e do trato intestinal, como exemplo a bactéria gram-negativa *H. pylori*, que se mostra altamente presente na maioria dos pacientes, porém essa ligação patogênica ainda não foi comprovada. Sua teoria baseia-se que essa bactéria leva a matriz da inflamação e rubor, através de citotoxinas e gastrina, expondo um aumento na permeabilidade da mucosa do estômago, acarretando na entrada de substâncias danosas na corrente sanguínea, podendo afetar locais periféricos. (20)

Probióticos

O microbioma intestinal influencia grandemente o sistema imune do hospedeiro ao proporcionar proteção contra agentes patogênicos, exógenos e ao gerar respostas imunoprotetoras. Assim, uma flora intestinal alterada pode contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias, mesmo em órgãos distantes do intestino, como a pele. De fato, evidências sustentam que a disbiose intestinal, um estado de desequilíbrio microbiano, é quase sempre observada em patologias inflamatórias comuns da pele, como a dermatite atópica, psoríase, acne e rosácea. (21)

Os probióticos tópicos têm demonstrado ser promissores em várias condições de pele e os probióticos orais também demonstraram a sua eficácia no tratamento de doenças tópicas. No entanto, como o microbioma é individualizado e sofre influências exógenas e endógenas, nem todos os probióticos podem funcionar para todos os pacientes. A forma como os indivíduos, com diferentes microbiomas de pele respondem a vários probióticos tópicos, ainda não é totalmente clara. Uma estratégia de tratamento eficaz pode incluir uma combinação de

terapia tópica e oral. Além disso, algumas propostas utilizando probióticos orais e/ou tópicos e antibióticos permitem a detecção de bactérias patogênicas, fornecendo suporte para bactérias comensais e benéficas. (22)

Probióticos são amplamente pesquisados para doenças de pele como acne, dermatite atópica, psoríase e rosácea. Buscando formas alternativas de tratamento para essas doenças, que se caracterizam por terem quadros inflamatórios como um dos

principais mecanismos das doenças. (22)

Desse modo, a maioria dos probióticos pesquisados para essas doenças procuram atuar com diferentes mecanismos de ação para agirem reduzindo os processos inflamatórios, seja por meio de inibição de citocinas, seja por meio de imunomodulação ou até por supressão de outro micro-organismo. Esses probióticos são administrados de dois modos, oral (tabela 1) e tópico (tabela 2). (23)

Tabela 1 - Probióticos de uso oral.

Nome do Probiótico	Mecanismo de ação	Via de administração	Referência
<i>L. bulgaricus</i> and <i>S. thermophilus</i> .	Inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias	Oral	(24)
<i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347	Redução na ativação de linfócitos T tende a reduzir marcadores inflamatórios (TNF- α)	Oral	(25)
<i>Lactobacillus salivarius</i> LDR0723	Inibe a expressão de TNF- α , mRNA e aumenta a expressão de Th1 IFN- γ , IL-12p40. Controlando processos inflamatórios alérgicos.	Oral	(26)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Supressão da produção de citocinas, pela geração de células dendríticas reguladoras e células T CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ .	Oral	(27)
<i>Bifidobacterium longum</i>	Inibe inflamação, através do balanceamento do sistema imune, melhorando a barreira intestinal e produzindo acetatos	Oral	(28)

Tabela 2 - Probióticos de uso tópico.

Nome do probiótico	Mecanismo de ação	Via de administração	Referência
<i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC 533	Inibição da adesão de <i>Staphylococcus aureus</i> nos queratinócitos. Pode aumentar a expressão gênica e a síntese de proteínas de peptídeos antimicrobianos, como o β -defensin 2, componente importante da imunidade inata.	Tópica	(29)
<i>Streptococcus salivarius</i>	Inibem caminhos inflamatórios, agindo como imunomoduladores. produzem uma substância inibitória (BLIS-like substance)	Tópica	(30)
<i>Bifidobacterium longum</i> lysate	Diminui a vasodilatação, edema, degranulação de mastócitos e a liberação de TNF- α	Tópica	(31)
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Capacidades antimicrobianas e anti-inflamatórias. Assim como supressão da colonização de <i>S. aureus</i>	Tópica	(26)
<i>Lactobacillus sakei</i> pro65	Inibe a expressão gênica de IL-19, IL-17A, and IL-23 (citocinas pró-inflamatórias)	Tópica	(32)

Nos últimos anos, os probióticos e seus derivados (lisados, pós-bióticos) começaram a ser investigados para utilização tópica em termos de segurança e eficácia em peles com sensibilidade ou pele reativas, dermatite atópica ou com tendência a acne e rosácea. Múltiplas estirpes bacterianas têm sido investigadas e demonstraram ter funções anti-inflamatórias, antimicrobianas e de barreira, propriedades que têm benefícios em diferentes condições da pele. O *Lactobacillus reuteri* é uma das estirpes probióticas mais estudadas em muitas áreas da saúde. É um probiótico de origem humana disponível comercialmente, que foi amplamente investigado na área da saúde gastrointestinal, inflamação e inibição de patógenos. É capaz de produzir substâncias antimicrobianas, tais como reuterina, que inibe as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. (26)

Os probióticos também são uma opção terapêutica para a acne, pois além de reduzir os eventos adversos associados ao uso de antibióticos, também desempenham um papel sinérgico no tratamento através do seu efeito anti-inflamatório e suas propriedades imunomoduladoras, melhorando ao mesmo tempo a saúde e a qualidade de vida do paciente. Kwon e colegas revelaram um mecanismo potencial em que os probióticos podem modular a inflamação. A combinação de cinco estirpes probióticas, que incluíam *L. acidophilus* e *B. bifidum*, levaram à geração de células dendríticas reguladoras de células CD4+ Foxp3+ T.20. A abundância de tais células reguladoras resultou na supressão da produção de citocinas. Da mesma forma, a efeitos deletérios de TNF- α e interferon- γ sobre o epitélio intestinal foram prevenidos por probióticos, uma descoberta que pode ser útil para outras condições inflamatórias. Tien e colegas apoiaram ainda mais o potencial anti-inflamatório dos probióticos através da sua ação inibitória na via NF- κ B.22 Embora preliminar, a papel promissor dos probióticos como imunomoduladores ou agentes anti-inflamatórios sublinham definitivamente seu possível papel na terapêutica da acne ou em sinergia com os antibióticos. (27)

Além da sua capacidade de influenciar positivamente a composição da microbiota intestinal, algumas bactérias probióticas podem modular o sistema imunitário, tanto a nível local como sistêmico, melhorando assim os mecanismos de defesa imunitária, como alergias ou inflamação intestinal. No que diz respeito à pele, os ensaios clínicos sugerem amplamente que a suplementação probiótica pode ser útil na gestão de dermatites atópicas e pele seca. Muitos autores demonstraram que certos extratos bacterianos (*Bacillus coagulans*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus johnsonii casei*, *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus acidophilus*) têm propriedades antiaderentes e antimicrobianas quando aplicados em superfícies cutâneas e mucosas. Outros autores relataram a utilização de extratos específicos de bactérias lácticas, tais como as do *Streptococcus salivarius sp. thermophilus*, normalmente utilizados na fermentação do leite para produção de iogurte e queijo. Estes compostos mesmo inativados foram capazes de aumentar a taxa de ceramidas na pele. Neste caso, o aumento dos níveis de ceramidas poderia estar relacionada com a hidrólise da esfingomiéline por esfingomiélinases contidas nos extratos bacterianos. Os resultados dos vários estudos de eficácia

realizados demonstraram que, após aplicação tópica, o extrato bacteriano pode causar um efeito benéfico sobre a pele, isto é, diminuindo a sensibilidade cutânea, aumentando a resistência de barreira cutânea e mantendo a concentração do fator hidratante. Este resultado traz provas do papel benéfico destes lisados bacterianos na manutenção da função da barreira e da flexibilidade do estrato córneo. (31)

CONCLUSÃO

Referindo-se a uma doença inflamatória cutânea crônica que não possui seus mecanismos de ação bem definidos, sabe-se que na rosácea há uma desregulação do sistema imune inato e algumas de suas causas possuem correlação eixo-intestino-pele. Com o crescimento do número de evidências que comprovam a existência dessa correlação, o uso de probióticos têm demonstrado efeitos benéficos para tratamentos dermatológicos de doenças inflamatórias, possibilitando a geração de aplicações de uso tópico.

Apesar da escassez de estudos em relação aos sintomas específicos da rosácea, é possível encontrar em outras doenças de pele, como dermatite atópica, psoríase e acne; probióticos que por meio de seus mecanismos possam ser atuantes para o tratamento da rosácea. Dentre os vários probióticos pesquisados, um que demonstra ter a possibilidade de ser efetivo nos sintomas da doença, seria o *Bifidobacterium longum lysate*, que por meio de seu mecanismo demonstra um efeito anti-inflamatório, reduzindo a vasodilatação, edema e a degranulação de mastócitos e demonstrou também prevenir problemas relacionados a sensibilidade, mantendo a homeostase e reforçando a resistência da pele.

REFERÊNCIAS

1. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. J Dermatol Nurses Assoc [Internet]. 2011 jul;3(4):203–13. Available from: <http://journals.lww.com/01412499-201107000-00003>
2. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. Vol. 19, Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2011. p. 229–34.
3. Gilaberte Y, Prieto-Torres L, Pastushenko I, Juarranz Á. Anatomy and Function of the Skin. Em: Nanoscience in Dermatology. Elsevier Inc.; 2016. p. 1–14.
4. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: Looking back to move forward. Vol. 132, Journal of Investigative Dermatology. Nature Publishing Group; 2012. p. 933–9.
5. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Vol. 16, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2018. p. 143–55.
6. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. Vol. 30, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p.

2038–47.

7. Rainer BM, Thompson KG, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Bui J, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: A Case–Control Study. *Am J Clin Dermatol*. 2020 fev 1;21(1):139–47.

8. Zaidi AK, Spaunhurst K, Sprockett D, Thomason Y, Mann MW, Fu P, et al. Characterization of the facial microbiome in twins discordant for rosacea. Vol. 27, *Experimental Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 295–8.

9. Oge' LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment [Internet]. Vol. 92. 2015. Available from: www.aafp.org/afp

10. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. Vol. 72, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2015. p. 749–58.

11. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021 jul 1;22(4):457–65.

12. Yu J, Ma X, Wang X, Cui X, Ding K, Wang S, et al. Application and mechanism of probiotics in skin care: A review. Vol. 21, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 886–94.

13. Habeebuddin M, Karnati RK, Shiroorkar PN, Nagaraja S, Asdaq SMB, Anwer MK, et al. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.

14. França K, Frost P, Ther D. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review DIGITAL FEATURES. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 11. Available from: <https://doi.org/10.6084/>

15. Kim HS. Microbiota in Rosacea. Vol. 21, *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis; 2020. p. 25–35.

16. Feldman SR, Huang WW, Huynh TT. Current Drug Therapies for Rosacea: A Chronic Vascular and Inflammatory Skin Disease [Internet]. Vol. 20, *JMCP Journal of Managed Care Pharmacy*. 2014. Available from: www.amcp.org

17. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2017 jan 1;176(1):100–6.

18. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. Vol. 11, *Dermatology and Therapy*. Adis; 2021.

19. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clin Dermatol*. 2019 nov 1;37(6):629–35.

20. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. Vol. 11, *Dermatology and Therapy*. Adis; 2021.

21. Szántó M, Dózsa A, Antal D, Szabó K, Kemény L, Bai P. Targeting the gut-skin axis—Probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol*. 2019 nov 1;28(11):1210–8.

22. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal

and human studies and implications for future therapies. Vol. 29, *Experimental Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 15–21.

23. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. Vol. 182, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 39–46.

24. Kim J, Ko Y, Park YK, Kim NI, Ha WK, Cho Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*. 2010 set 1;26(9):902–9.

25. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *British Journal of Nutrition*. 2014 jul 14;112(1):30–40.

26. Butler É, Lundqvist C, Axelsson J. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a novel topical cosmetic ingredient: A proof of concept clinical study in adults with atopic dermatitis. *Microorganisms*. 2020 jul 1;8(7):1–15.

27. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. Vol. 17, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2013. p. 114–22.

28. Yao S, Zhao Z, Wang W, Liu X. *Bifidobacterium Longum*: Protection against Inflammatory Bowel Disease. Vol. 2021, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited; 2021.

29. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 jul 3;10:249–57.

30. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis-back to the future? [Internet]. 2011. Available from: <http://www.gutpathogens.com/content/3/1/1>

31. Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM, Kermici M, Courchay G, Chevalier V, et al. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol*. 2010 ago;19(8).

32. Rather IA, Bajpai VK, Huh YS, Han YK, Bhat EA, Lim J, et al. Probiotic *Lactobacillus sakei* proBio-65 extract ameliorates the severity of imiquimod induced psoriasis-like skin inflammation in a mouse model. *Front Microbiol*. 2018 maio 17;9(MAY).