

Artigo Original

Autores:

Sandra Tagliolatto¹

Patricia F. França²

Kennya Macedo Pereira dos Santos³

¹ Clínica Privada Dermoclínica, Campinas (SP), Brasil.

² Fórmula & Cia, Farmácia de Manipulação, Campinas (SP), Brasil.

³ Gemini Indústria de Insumos Farmacêuticos LTDA, São Bernardo do Campo (SP), Brasil.

Correspondência:

Sandra Tagliolatto

Rua Luzitana, 740 4A - Campinas (SP), Brasil

13051-120

E-mail: dermoclinica@dermoclinica.med.br

Data de recebimento: 10/03/2020

Data de aprovação: 12/05/2020

Trabalho realizado na Dermoclínica, Dermatologia e Laser, Clínica particular

Rua Luzitana, 740 4A, Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Dra Patricia Felipe França é Gerente de Consultoria Farmacêutica na Fórmula & Cia,, farmácia responsável pelas amostras manipuladas e utilizadas nesse protocolo. Dra. Kennya Macedo Pereira dos Santos é consultora técnico-comercial na empresa Gemini Indústria de Insumos Farmacêuticos Ltda, responsável pelas amostras da bactéria probiótica tindalizada *Lactobacillus plantarum* GMNL06..

Conflito de Interesses: Nenhum.



Uso de bactéria probiótica tindalizada tópica no tratamento da acne vulgar

Use of topical tyndallized probiotic bacteria in the treatment of acne vulgaris

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.202012207>

RESUMO

Introdução: A acne vulgar, considerada doença crônica inflamatória e multifatorial, apresenta diversas opções terapêuticas. O uso de probióticos tem se apresentado como uma boa opção de tratamento coadjuvante devido a seu efeito anti-inflamatório.

Objetivo: Com base no caráter promissor destes estudos, que são em sua grande maioria oriundos da probioticoterapia de uso oral, decidiu-se investigar quais resultados poderiam advir de seu uso tópico, utilizando-se uma bactéria probiótica que passou pelo processo de tindalização.

Métodos: Neste trabalho, demonstramos o uso tópico do *Lactobacillus plantarum* GMNL06, em monoterapia, por três meses.

Resultados: Obtivemos resposta terapêutica considerada boa ou muito boa em 90% dos casos de acne grau leve ou moderado.

Conclusões: O uso tópico de bactéria probiótica demonstrou ser eficaz no tratamento da acne, mesmo em monoterapia.

Palavras-chave: Probiótico; Bactéria; Acne; Tratamento

ABSTRACT

Introduction: *Acne vulgaris*, considered a chronic inflammatory and multifactorial disease, presents several therapeutic options. The use of probiotics is a good adjunctive treatment option due to its anti-inflammatory effect.

Objective: Based on the promising character of these studies, which derive mostly from oral probiotic therapy, we decided to investigate what results could come from the topical use of a probiotic bacterium that has undergone the tyndallization process.

Methods: In this study, we demonstrated the topical use of *Lactobacillus plantarum* GMNL06, alone, for three months.

Results: We obtained a therapeutic response considered good or very good in 90% of mild or moderate acne cases.

Conclusions: Vulgar acne, considered a chronic inflammatory and multifactorial disease, presents several therapeutic options. The use of probiotics has become an adjunct treatment due to its anti-inflammatory effect. In this study, we demonstrated that the use of topical probiotics, in monotherapy, for three months obtained therapeutic response considered good or very good in 90% of mild or moderate acne cases.

Keywords: Probiotics; Bacteria; Acne; Treatment

INTRODUÇÃO

A acne é uma dermatose inflamatória do folículo pilosebáceo e apresenta como características fundamentais: hiperprodução de sebo glandular, mudanças quantitativas e qualitativas do sebo, aumento da colonização por *Cutibacterium acnes*, hiperqueratinização folicular e liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente. É uma doença frequente, que apresenta curso crônico, afetando adolescentes e adultos, em maior proporção o gênero masculino, porém costuma persistir na idade adulta em cerca de 50% dos indivíduos.^{1,2}

O impacto psicológico e social da acne pode levar a depressão e ansiedade, sendo seu tratamento de extrema importância.^{2,3}

Diferentes fatores etiopatogênicos estão envolvidos, como hiperqueratinização folicular, hipersecreção sebácea, alterações do microbioma cutâneo, fatores imunológicos, processo inflamatório, além de outras condições que podem influenciar o quadro cutâneo, como dieta alimentar e alteração do microbioma intestinal.⁴

Atualmente, considera-se que o processo inflamatório esteja presente em todas as fases da fisiopatogenia da acne, desde antes da formação do comedão.¹

Cutibacterium acnes

Cutibacterium acnes é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia, do gênero *Corynebacterium* e faz parte da microbiota normal residente da pele. A proliferação desta bactéria ocorre quando há hiperprodução sebácea pela glândula, favorecendo o aparecimento da acne. Nos pacientes acneicos, o *C. acnes* pode chegar a 120.000 espécimes/cm na superfície cutânea.²

A combinação da seborreia e da hiperqueratinização folicular produz um ambiente favorável ao desenvolvimento do *C. acnes*, que é encontrado na microbiota cutânea e não é patogênico em circunstâncias normais.⁵

Microbioma

Microbioma é a comunidade microbiana que ocupa um habitat, composto por bilhões de bactérias, fungos e vírus.

A microbiota humana é estabelecida após o nascimento, dominada por bifidobactérias, e se estabiliza entre o segundo e o terceiro ano de vida.

As bactérias comensais apresentam maior relação de importância e estão implicadas na síntese de determinadas vitaminas, no desenvolvimento e ativação do sistema imunológico e na inibição da colonização de certos patógenos.

Em suma, a microbiota intestinal apresenta papel fundamental em vários processos metabólicos, nutricionais, fisiológicos e imunológicos.

Por outro lado, as comunidades microbianas no organismo podem influenciar a patogênese de múltiplas doenças.⁶

Há afecções relacionadas a alterações do microbioma, como obesidade, autismo, doença inflamatória intestinal, dermatite atópica e muitas outras doenças, assim como já foram identificadas alterações na microbiota intestinal de pacientes com acne vulgar. Pressupõe-se que o paciente com acne tenha inclusive maior risco de desconforto gastrointestinal.⁷

Estudos do microbioma intestinal sobre o organismo e sua atuação no processo inflamatório da acne levou ao desenvolvimento de um princípio denominado “eixo intestino – cérebro – pele”.

Com base neste mecanismo, postulou-se que a melhora do microbioma intestinal mostra-se como uma nova estratégia no tratamento da acne.

No entanto, o microbioma não se resume ao intestino. Revisão publicada em 2019, que tratou do papel do microbioma na acne, fala da função da pele como a primeira linha de defesa contra agentes externos. Trata ainda sobre como, além da barreira física que a pele oferece, existe também a necessidade de proteger o microbioma da pele a fim de mantê-la equilibrada e capaz de combater possíveis patógenos como é caso do *C. acnes*. A revisão se aprofunda, inclusive tratando especificamente sobre o microbioma da pele, considerando-o como parte essencial da saúde humana, pois a disbiose poderia causar ou agravar problemas de pele. E acredita-se que os probióticos podem modificar os fatores fisiopatológicos que contribuem para a acne.⁸

Probióticos

Os probióticos têm sido considerados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma terapêutica alternativa mais interessante que os antibióticos, uma vez que não induzem resistência.

São definidos como micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem conferir benefícios à saúde do hospedeiro.

Atualmente, os probióticos são comercializados na forma de nutracêuticos, nutricosméticos e de alimentos funcionais, apesar do fato de o Brasil não reconhecer essa terminologia e considerá-los suplementos alimentares. Essas nomenclaturas, entretanto, são largamente utilizadas tanto no país quanto fora dele.^{2,7}

Os probióticos apresentam capacidade de equilibrar a microbiota intestinal, restaurando a permeabilidade intestinal normal. Recentemente, as pesquisas vêm mostrando que o uso de probióticos não oferece apenas efeitos localizados no intestino, como alteração do pH local para criar um ambiente desfavorável aos patógenos e favoráveis à sua proliferação, mas exerce também efeitos sistêmicos.^{2,9}

Estudos mostram a ação dos probióticos em reduzir marcadores plasmáticos de inflamação e de estresse oxidativo, assim como sua ação na melhora da função imunológica da barreira intestinal e diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL)^{1,2,6,8} e TNF e estimulação dos receptores Toll-like (TLRs).

Quanto à sua ação clínica, foram relatados efeitos na redução da pressão arterial, diminuição dos níveis de colesterol, melhor absorção de determinados nutrientes, atuando, por exemplo, na melhora da utilização da lactose, agindo, inclusive, no alívio dos sintomas de intolerância. Também controlam infecções intestinais, assim como estimulam a motilidade intestinal, levando ao conseqüente alívio da constipação intestinal e até a um efeito anticarcinogênico.²

Há também relatos de melhora do sistema imunológico pelo estímulo da produção de anticorpos, aumento da secreção de interferon-gama (IFN γ) em pacientes com dermatite atópica e com alergia ao leite de vaca, além da exclusão competitiva da produção de compostos antimicrobianos.²

Embora se reconheçam as diversas atuações dos probióticos, seus mecanismos de ação ainda não foram totalmente elucidados. São sugeridos vários processos que podem atuar independentemente ou associados, como competição por sítios de adesão, o que acaba formando uma barreira física contra as bactérias patogênicas, competição com os patógenos por nutrientes, estímulo do sistema imunológico, produção de bacteriocinas contra patógenos, auxílio na digestão, absorção e produção de nutrientes, atuação sobre o metabolismo celular, reduzindo a concentração de amônia no organismo, e liberação de enzimas como a lactase.²

Quanto ao seu perfil de segurança, o probiótico para ser comercializado necessita apresentar baixo risco de infecção sistêmica e de produção de toxinas deletérias, não oferecendo estímulo excessivo à resposta imunológica e não possibilitando a transferência de genes entre micro-organismos.

Como são células vivas, devem ser utilizadas em quantidades adequadas; a bactéria também precisa ter identificação internacionalmente conhecida; exercer benefícios clinicamente comprovados ao usuário demonstrados *in vivo* e *in vitro*; sobreviverem aos ataques do ácido gástrico e dos sais biliares, assegurando que estejam vivos e ativos ao chegarem ao sítio de ação; além de possuírem a garantia da manutenção da viabilidade até o momento do consumo na forma de cápsula, pó ou quando adicionada a produtos lácteos.²

Outro ponto a ser salientado é que, para garantir o efeito contínuo, os probióticos devem ser ingeridos diariamente. A dose necessária varia de acordo com a cepa e o produto, podendo promover benefícios em doses muito baixas ou muito altas, sendo sempre necessários estudos clínicos que mostrem os benefícios à saúde.²

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que a quantidade mínima viável para os probióticos esteja entre 10⁸ e 10⁹UFC (Unidades Formadoras de Colônia) na recomendação diária do produto pronto para o consumo.²

Eixo intestino-cérebro-pele

Desde 1930 já se teorizava sobre os benefícios dos probióticos e sua ação sobre o sistema gastrointestinal, inferindo que a pele poderia ser influenciada por fatores psicológicos.¹⁰

Hoje se sabe que estados emocionais levam à disfunção gastrointestinal e a mudanças da flora bacteriana, ocasionando inflamação local e sistêmica.¹⁰

Estudos relacionam o *stress* emocional ao atraso no tempo normal do trânsito intestinal, ao conseqüente crescimento excessivo de bactérias e à redução de espécies de lactobacilos e bifidobactérias.¹¹

A alteração do microbioma intestinal (disbiose) leva ao estado de hipocloridria e ao excesso de crescimento bacteriano, e a competição por nutrientes leva à produção de metabólitos tóxicos.¹⁰

Mecanismo imunológico

A disbiose também está envolvida na liberação de citocinas inflamatórias e neuromoduladoras (como, por exemplo, a substância P).

A substância P atua sobre o próprio órgão e à distância,

aumentando os mediadores pró-inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF- α , PPAR-g).

A substância P promove tanto a proliferação quanto a diferenciação das glândulas sebáceas, levando ao agravamento do quadro de acne. Fato não menos importante é que a substância P pode ser liberada mediante quadro de *stress*, corroborando a teoria do eixo intestino-cérebro-pele.

Ainda em relação ao mecanismo imunológico, devemos salientar que o aumento do IGF-1 também está envolvido na piora dos quadros acneicos.^{12,13,14}

Probióticos no tratamento da acne

Estudos recentes demonstram que prebióticos e probióticos podem reduzir marcadores de inflamação e estresse oxidativo.⁹

Trabalhos foram publicados demonstrando a eficácia do uso de probióticos orais na melhora clínica da acne.

Além de melhorar aderência e tolerabilidade, há redução dos efeitos colaterais quando eles são associados ao uso de antibióticos sistêmicos.^{15,16}

Dos probióticos, o *Lactobacillus acidophilus* é a espécie mais estudada no tratamento da acne.¹⁷

O primeiro estudo com lactobacilos no tratamento da acne foi publicado em 1961, em que 300 pacientes utilizaram cepas de probióticos por 30 dias; houve melhora em 80% dos casos, que apresentaram algum grau de melhora clínica (com resultado superior nos quadros mais inflamatórios).

Esta pesquisa tem sua relevância, pois foi um dos primeiros trabalhos publicados a inferir uma possível ligação entre as manifestações cutâneas da acne vulgar e processos metabólicos no trato intestinal.^{2,15,18}

Hoje diversos estudos já demonstraram que a presença de endotoxinas circulantes derivadas de bactérias do intestino e alterações de permeabilidade intestinal podem ser comuns na acne.^{19,20}

Trabalho realizado com 40 pacientes em tratamento convencional para acne dividiu os pacientes em dois grupos: 50% dos participantes fizeram uso de antibiótico isoladamente e a outra metade utilizou antibiótico associado ao probiótico. A avaliação demonstrou que o grupo com suplemento obteve melhores resultados e melhor tolerância às medicações em comparação aos voluntários que utilizaram o antibiótico isoladamente^{18,21} comprovando-se o benefício da associação de probiótico ao tratamento padrão em pacientes com acne.²

Um interessante estudo clínico conseguiu demonstrar que o consumo de bebidas industrializadas de laticínios fermentados com *Lactobacillus* melhorou os aspectos clínicos da acne após 12 semanas.²

Mecanismo de ação dos probióticos na acne

Um possível mecanismo de ação dos probióticos na acne baseia-se no fato de que, se a perda de bifidobactérias por maus hábitos alimentares (consumo excessivo de gordura e açúcar) leva ao aumento da permeabilidade intestinal e a efluxo de endotoxinas na circulação (que conseqüentemente levam à inflamação, estresse oxidativo e resistência à insulina), a administração de probióticos poderia então diminuir o acesso sistêmico de endotoxinas e reduzir a reatividade a elas.^{22,23}

Uma via de regulação estaria ligada à modulação de citocinas importantes no desenvolvimento da doença, como a IL 1 – alfa (fundamental para a hiperqueratose folicular – obstrução do óstio glandular).²⁴

Podemos dizer que probióticos podem regular a liberação de citocinas inflamatórias na pele, assim como os antibióticos têm o potencial de alterar a microbiota em locais distantes do sistema gastrointestinal.^{24,25}

Outro fator a ser levado em consideração é que, na acne, a carga de peroxidação lipídica é alta, gerando grande demanda por antioxidante (alteração qualitativa da produção de sebo), e a capacidade dos probióticos orais de limitarem o estresse oxidativo sistêmico poderia ser considerada também um caminho terapêutico (efeito antioxidante).²⁶

Também se tem investigado uma possível relação entre as dietas de alto índice glicêmico e a exacerbação da acne.

É evidente a relação de alguns componentes da dieta (carboidratos e alto índice glicêmico) e acne.^{2,18}

Probióticos sistêmicos podem melhorar os níveis de insulina, reduzindo a liberação de IGF -1, levando à melhora clínica da acne.^{2,12,18,27}

Em suma, podemos apontar a ação dos probióticos no tratamento da acne devido à redução das inflamações local e sistêmica, diminuição do estresse oxidativo, manutenção da permeabilidade da barreira intestinal, redução da liberação de substância P, regulação do controle glicêmico e melhora da absorção de nutrientes.

Uso tópico de probióticos

Em 1912, foi publicado o primeiro relato do uso de probióticos diretamente na pele (uso tópico de *Lactobacillus bulgarius*) que mostrou ser útil no tratamento da acne e seborreia.

Um estudo realizado por somente sete dias, usando probiótico na forma de creme, tentou demonstrar que bactérias produtoras de ácido láctico podem aumentar a produção de ceramidas, que são reconhecidas por apresentarem atividade antimicrobiana contra o *C. acnes*, além de atividade anti-inflamatória.

Em outro estudo clínico, a aplicação da ceramida promoveu redução significativa de pápulas e pústulas após dois meses de tratamento.²

Estudos evidenciaram o valor da terapia tópica com probióticos *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus paracasei* para atenuar a inflamação mediada pela substância P na pele (lembrando que a substância P é um mediador primário, induzida pelo estresse, que leva à inflamação e à produção de sebo na acne).²

A aplicação de bactérias probióticas selecionadas para a pele pode oferecer um efeito protetor, semelhante a uma barreira física, por meio da inibição competitiva de sítios de ligação como forma de prevenir a colonização por outras cepas bacterianas patogênicas.²

Bactérias tindalizadas

Sabe-se que micro-organismos vivos são sensíveis ao calor, à presença de água e que podem se tornar um desafio para formas farmacêuticas como cremes, por exemplo. Em virtude desta característica, nosso estudo buscou utilizar bactérias tin-

dalizadas. Pode-se definir bactérias tindalizadas como micro-organismos ou células microbianas não viáveis, obtidas a partir de probióticos. O processo de tindalização consiste num método de esterilização fracionado em que temperaturas entre 80 e 100°C são aplicadas no micro-organismo. Probióticos tratados termicamente são capazes de conferir efeitos imunomoduladores e auxiliar na resposta inflamatória e têm sido utilizados em patologias respiratórias e dermatológicas.²⁸

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho é um estudo clínico, experimental, prospectivo, randomizado.

Foram recrutados 28 voluntários. Foram seguidos os seguintes critérios de inclusão: participantes de qualquer faixa etária, etnia ou gênero apresentando quadro de acne leve ou moderada (graus I, II, III).

Critérios de exclusão: acne severa (grau IV) e/ou paciente em uso de outros medicamentos para o tratamento da acne durante a duração do estudo (três meses).

MÉTODOS

A avaliação dos voluntários foi fotográfica e clínica, realizada por dois examinadores.

Na primeira avaliação, era realizada anamnese e exame clínico dermatológico, em que os quadros de acne eram classificados em grau I –prevalência de comedões; grau II – presença de pápulas e pústulas; grau III –presença de lesões císticas. Neste mesmo dia, era realizado o registro fotográfico, fornecido o termo de consentimento livre e esclarecido e o tratamento completo, que foi formulado e manipulado em farmácia magistral (Fórmula e Cia, Farmácia de Manipulação, Campinas, São Paulo, Brasil), incluindo creme contendo 30g, com *Lactobacillus plantarum* GMNL06 na concentração de 1 bilhão de UFC/g, em frasco *pump*, loção higienizadora composta por soro fisiológico (Needs®, LBS Laborasa, São Paulo, SP, Brasil) para higienização facial e protetor solar FPS 30 em gel aristoflex.

O paciente era orientado a usar o creme contendo *Lactobacillus plantarum* GMNL06, duas vezes ao dia, manhã e noite, por 90 dias. Os pacientes também foram orientados a retornar a cada 30 dias para avaliação clínica e registro fotográfico, além de receber o tratamento para o próximo mês.

A cada retorno era anotado em ficha se o paciente estava apresentando adesão correta ao tratamento e, em caso de não estar usando os produtos da maneira protocolada, era imediatamente excluído do grupo de estudo.

No retorno do terceiro mês do tratamento, os pacientes eram avaliados e classificados conforme escala abaixo:

- a) Piora da acne (aumento do número de lesões), resultado zero (quando clinicamente não se observava alteração do quadro clínico inicial com o pós-tratamento);
- b) Melhora parcial (diminuição de até 50% do número de lesões);
- c) Muita melhora (diminuição de mais de 50% do número de lesões).

Os pacientes foram avaliados clinicamente e classificados

por dois pesquisadores.

RESULTADOS

Dos 28 pacientes selecionados, sete eram do gênero masculino e 21 do gênero feminino.

A faixa etária variou de 13 a 46 anos (média de 29,5 anos).

Houve 18 pacientes que não completaram o estudo, sendo que, destes voluntários desistentes, a maioria (12) desistiu do tratamento sem apresentar nenhuma justificativa e simplesmente não comparecia aos retornos ou não respondeu às nossas ligações. Dois voluntários desistentes relataram piora do quadro clínico e, portanto, suspenderam o uso do produto. Quatro voluntários desistentes afirmaram não conseguir aderir corretamente ao tratamento, sendo que, destes quatro, um voluntário relatou gostar do resultado do uso do probiótico e foi classificado como tendo muita melhora desde o primeiro mês de seguimento (Gráfico 1).

Dos dez pacientes que completaram os três meses do tratamento protocolado, um apresentou piora, nenhum foi classificado como resultado zero, três melhoraram parcialmente e seis foram classificados como muita melhora (Gráfico 2) (Figura 1).

Destes 10 pacientes, nove foram classificados, no início do protocolo, como acne grau I e um como acne grau II.

Efeitos adversos

Não houve relatos de efeitos adversos como descamação, prurido, ardência ou eritema.

DISCUSSÃO

Lactobacillus plantarum GMNL06 é uma bactéria probiótica tinalizada (esterilizada), ou seja, tratada termicamente. Durante o tratamento térmico, as bacteriocinas são liberadas das membranas celulares e desempenham a ação “antibiótico like”.²⁸

Bacteriocinas são proteínas com ação antimicrobiana que atuam inibindo o crescimento do *Cutibacterium acnes*.^{29,30,31}

Poucos são os estudos realizados com *Lactobacillus plan-*

tarum para acne e com uso tópico, o que denota a relevância do presente trabalho. O estudo que foi considerado mais relevante, na pesquisa teórica realizada para o presente trabalho, foi um estudo clínico voltado para o tratamento da acne, que foi realizado com uma outra linhagem de mesmo gênero e espécie, o *Lactobacillus plantarum* GG, também tratado por calor, na forma de creme, com 29 voluntários do sexo feminino, com idades entre 25 e 55 anos. Segundo seus autores, os efeitos foram considerados promissores na redução do eritema causado pela acne e na intensidade das lesões.³²

Com base em nossas observações e na literatura, podemos citar como possíveis mecanismos de ação do *Lactobacillus plantarum* GMNL06:

1) Ação epitelial:³³

- Melhora da função de barreira na camada epitelial;
- Competição dos patógenos pelo sítio receptor nas células epiteliais.

2) Ação imunomoduladora:³⁴

- Prevenção da resposta imune-inflamatória, por meio do aumento das citocinas anti-inflamatórias;
- Estimulação da resposta imunológica;
- Diferenciação das células B, formação de IgA.

3) Aumento de resistência a patógenos:³⁵

- Inibição da aderência de patógenos por competição;
- Proteínas de membrana externa com efeito bactericida.

O interesse dessa pesquisa em utilizar *Lactobacillus plantarum* GMNL06 na forma tinalizada residu na possibilidade de aplicá-la em uma formulação magistral de uso tópico, abrindo

Casos clínicos que não concluíram o protocolo

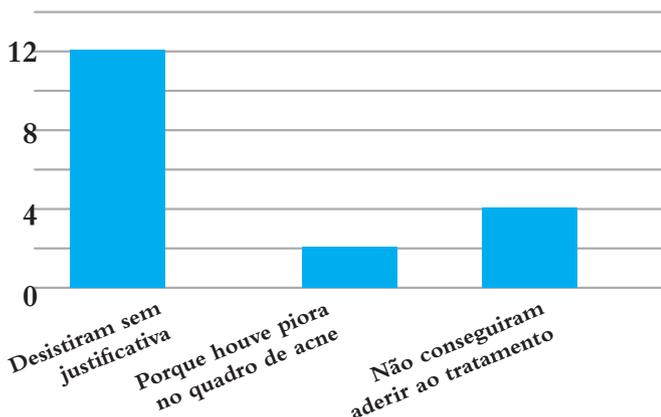


GRÁFICO 1: Motivos da evasão dos pacientes do estudo com uso de *Lactobacillus plantarum* GMNL06 tinalizado em creme manipulado no tratamento da acne

Casos clínicos que concluíram o protocolo

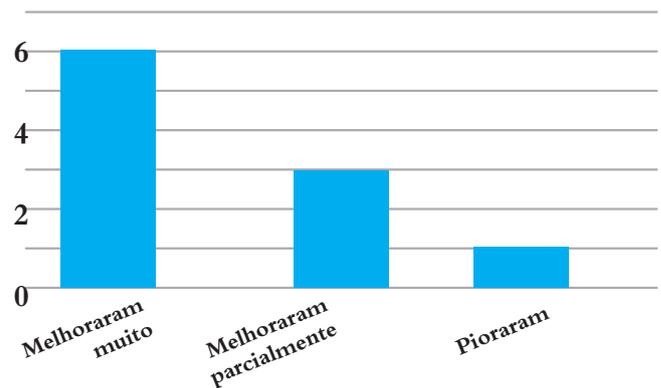


GRÁFICO 2: Classificação da resposta clínica dos pacientes que completaram o tratamento de acne com uso de *Lactobacillus plantarum* GMNL06 tinalizado em creme manipulado por três meses



FIGURA 1: Paciente portadora de acne antes, e 90 dias após o tratamento com *Lactobacillus plantarum derma* tópico

o leque de possibilidades ao profissional no tratamento da acne tanto como monoterapia quanto em conjunto com outras estratégias de tratamento.

Estudos corroboram o fato de que bactérias probióticas tinalizadas podem modular o crescimento de micro-organismos patogênicos, favorecendo a homeostase da pele.³⁵

O uso de probióticos por sua ação anti-inflamatória pode ser considerado uma opção terapêutica no tratamento da acne.⁸

Em nosso estudo, optamos por estudar o uso de bactéria probiótica tinalizada de uso tópico, em regime de monoterapia, no tratamento da acne leve ou moderada.

A opção deste estudo em usar *Lactobacillus plantarum* GMNL06, como monoterapia, aparentemente apresentou um processo de melhora mais lento no quadro cutâneo, e supomos que isto pode ter ocasionado o abandono do protocolo por alguns voluntários, após o primeiro mês do tratamento. Outra hipótese do motivo pelo qual houve abandono do protocolo foi o fato de o protocolo utilizado estabelecer o uso da formulação duas vezes ao dia. Essa hipótese, em nossa análise, pode ter contribuído para os casos de não adesão ao protocolo proposto. Apesar disso, devemos ressaltar que, mesmo dentro da parcela de voluntários que desistiu do tratamento por não ter sido capaz de seguir corretamente o protocolo, houve um caso de melhora clínica considerada como muita melhora já no primeiro mês de uso do *Lactobacillus plantarum* GMNL06.

Fato importante a ser salientado é que, dentre os voluntários que conseguiram seguir com o protocolo até o final do

terceiro mês, a maioria (60% dos casos) apresentou melhora classificada dentro da escala que foi estabelecida para estudo como muita melhora. Se aliarmos este resultado com os casos de melhora parcial, podemos afirmar que obtivemos 90% de resultado satisfatório dentro do protocolo proposto no quadro da acne para a parcela de voluntários que aderiu plenamente ao protocolo do uso em monoterapia do *Lactobacillus plantarum* GMNL06, manipulado em creme, dispensado em frasco *pump*, duas vezes ao dia.

Sabidamente, na prática clínica, os quadros de acne são tratados com higienizadores específicos para pele oleosa/acneica, associação de produtos tópicos queratolíticos e/ou bactericidas e, em casos de acne mais pustulosa, com a introdução de medicamentos sistêmicos, além de ser comum a realização de procedimentos complementares, como a remoção dos comedões, os *peelings* químicos, as microdermoabrasões, a fototerapia e outros, via de regra, na prática clínica, por três meses ou mais. E ressaltamos que nenhuma dessas estratégias foi utilizada durante a duração do protocolo proposto para que não houvesse interferência nos resultados obtidos e dados coletados.

Em nossa avaliação, há muitas vantagens no uso de bactérias probióticas tinalizadas em creme de uso tópico na acne, visto que não induziu a resistência bacteriana e não causou desconforto ou irritação na pele, segundo o que pudemos observar em nosso estudo. Esse fato possibilita sua associação com outros produtos destinados ao tratamento da acne, podendo potencializar a velocidade dos resultados. E, pelo fato de o *Lactobacillus*

plantarum GMNL06 não produzir fotossensibilização, esta estratégia utilizada em nosso protocolo apresenta-se como uma interessante e eficaz opção terapêutica para pacientes que se expõem demasiadamente à luz solar ou que apresentam pele sensível aos tratamentos convencionais.

CONCLUSÃO

Com base em nossa análise dos dados e nos resultados coletados em nosso protocolo, pudemos concluir que o uso tópico de *Lactobacillus plantarum* GMNL06 tinalizado, em creme

manipulado, demonstrou ser um procedimento seguro e eficaz no tratamento da acne leve e moderada, mesmo como monoterapia, por não apresentar irritações ou desconfortos na pele, por não ser fotossensibilizante e por ter apresentado resultados satisfatórios em 90% dos voluntários testados. Dada a limitação de nossa amostra, consideramos que novos estudos devem ser conduzidos para que os resultados obtidos aqui e outros possíveis mecanismos de ação de bactérias probióticas tinalizadas de uso tópico possam ser esclarecidos.●

REFERÊNCIAS

1. Casari A, Pellacani G, Seidenari S, Cesinaro AM, Beretti F, Pepe P, et al. Pigmented nodular basal cell carcinomas in differential diagnosis with nodular melanomas: confocal microscopy as a reliable tool for in vivo histologic diagnosis. *J Skin Cancer*. 2011. Epub 2010 Oct 14.
2. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):67-75.
3. Charles CA, Marghoob AA, Busam KJ, Clark-Loeser L, Halpern AC. Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. *Skin Res Technol*. 2002;8(4):282-287.
4. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2000;136(8):1012-1016.
5. Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1251-5.
6. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol*. 1995;131(4):436-40.
7. Longo C, Farnetani F, Moscarella E, Pace B, Ciardo S, Ponti G, et al. Can noninvasive imaging tools potentially predict the risk of ulceration in invasive melanomas showing blue and black colors? *Melanoma Res*. 2013;23(2):125-31
8. Peccerillo F, Mandel VD, Di Tullio F, Ciardo S, Chester J, Kaleci S, et al. Lesions mimicking melanoma at dermoscopy confirmed basal cell carcinoma: evaluation with reflectance confocal microscopy. *Dermatology* 2019;235(1):35-44.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Sandra Tagliolatto |  ORCID 0000-0003-22-03-0692

Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; elaboração e redação do manuscrito.

Patricia F. França |  ORCID 0000-0002-2047-4161

Participação efetiva na orientação da pesquisa; elaboração e redação do manuscrito.

Kennya Macedo Pereira dos Santos |  ORCID 0000-0003-4756-9344

Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito.