

Águas termais: da balneoterapia à genômica

Thermal spring waters: From balneotherapy to genomics

DOI: <https://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201242568>

RESUMO

O presente artigo de revisão relata os dados científicos disponíveis sobre a água termal *La Roche-Posay* e esclarece seus mecanismos de ação, suas indicações e seus benefícios clínicos. Além disso, estudos clínicos e avaliação genômica do microbioma da pele demonstraram que esta água termal melhora a diversidade do microbioma da pele e reduz a gravidade das lesões cutâneas em dermatoses inflamatórias, tais como dermatite atópica e psoríase. Justifica-se, portanto, o uso de água rica em selênio em formulações tópicas na prevenção ou tratamento de doenças de pele e como coadjuvante para aumentar a qualidade de vida dos pacientes dermatológicos.

Palavras-chave: Águas Minerais; Águas Termais; Balneologia; Cosméticos; Pele; Selênio

ABSTRACT

This review article reports the scientific data available on La Roche-Posay thermal water and clarifies its mechanisms of action, indications, and clinical benefits. Clinical studies and genomic evaluation of the skin microbiome have shown that La Roche-Posay thermal water improves the skin microbiome's diversity and reduces the severity of skin lesions in inflammatory dermatoses, such as atopic dermatitis and psoriasis. Therefore, it justifies the use of selenium-rich water in topical formulations to prevent or treat skin diseases and as an adjunct to increase dermatological patients' quality of life.

Keywords: Balneology; Cosmetics; Mineral Waters; Selenium; Skin; Thermal Water

INTRODUÇÃO

Nos tempos antigos, quando as opções terapêuticas eram muito mais limitadas do que são hoje, o uso de águas termais para o tratamento de diferentes condições fisiológicas era muito popular.¹ O início do desenvolvimento da balneoterapia europeia ocorreu nas fontes hidrominerais gregas. O médico grego Hipócrates (460 – cerca de 375 a.C.) começou a usar hidroterapias e balneoterapias para o tratamento de certos quadros clínicos e, por ser um investigador analítico, alertava para a diferenciação entre as indicações terapêuticas das diversas fontes minerais, teorizando que as diferentes propriedades curativas estavam relacionadas aos diferentes conteúdos minerais das mesmas.²

A civilização grega estendeu-se por áreas mais tarde conquistadas pelos romanos que preservaram a cultura da balneoterapia, desenvolvendo novas técnicas e construindo balneários públicos. Desde o século III a.C., os médicos atribuíam valor

Revisão

Autores:

Flávia Naranjo Ravelli¹
Tatiane Curi²
Eugênio Galdino de Mendonça Reis Filho³
Priscila Guimarães Nogueira Correia⁴
José Euzébio Gonçalves Junior⁴
Beatriz Sant'Anna⁴

- ¹ Departamento de Dermatologia da Universidade de Santo Amaro, São Paulo (SP), Brasil.
- ² Departamento de Dermatologia do Hospital Sírio Libanês, São Paulo (SP), Brasil.
- ³ Departamento de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte, Brasília (DF), Brasil.
- ⁴ Departamento de Expertise Científica, L'Oréal Brasil, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Flávia Naranjo Ravelli
R. Isabel Schmidt, 349
Santo Amaro
04743-030 São Paulo (SP)
E-mail: flaviaravelli@yahoo.com.br

Data de recebimento: 08/04/2020

Data de aprovação: 17/02/2021

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Santo Amaro, São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Esta revisão recebeu aporte financeiro da La Roche-Posay Dermatological Laboratories.

Conflito de Interesses: Priscila Correia, José Euzébio Gonçalves Junior e Beatriz Sant'Anna são funcionários da L'Oréal Brasil. Os demais autores não têm conflito de interesses a ser declarado.



terapêutico às fontes minerais. O termalismo teve importância central na vida dos romanos, sendo afetado pela desintegração do Império Romano e consequente queda da cultura greco-romana, mas deixando uma forte influência para a civilização europeia.²

Historicamente, as águas minerais também foram importantes como agentes terapêuticos dentro da Farmácia. As primeiras farmacopeias mundiais, tais como a Genevensis de 1780, Borussica de 1799, Galica de 1818, Helvetica de 1933, dentre outras, prescreviam diversas águas minerais naturais como bioativos eficazes em aplicações externas e internas para tratamentos de diversas doenças.^{2,3}

No século XIX, o interesse pela balneoterapia ou termalismo cresceu na América do Norte e Europa e, mesmo agora, inúmeros resorts de saúde com águas termais específicas continuam esta tradição.⁴ Nas últimas três décadas, apesar de uma reduzida literatura com evidências clínicas, tem havido um ressurgimento do interesse em balneoterapia, com apoio da comunidade médica às terapias alternativas ou complementares.⁵

No Brasil, o termalismo e a crenoterapia, ou seja, o conjunto de práticas terapêuticas que utiliza, de modo preventivo ou curativo, águas minerais com propriedades medicinais voltou a receber atenção do Ministério da Saúde após a aprovação, em 2006, da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).^{6,7}

As fontes termais ou fontes de água mineral com propriedades terapêuticas⁸ têm sido mencionadas por beneficiarem desde disfunções reumáticas e musculoesqueléticas até uma diversidade de doenças em Dermatologia, Pneumologia, Hematologia e Gastroenterologia.^{9,10} Independentemente de ter sido iniciada de modo empírico, a utilização terapêutica de águas termais conta atualmente com um importante investimento em pesquisa com o propósito de compreender seu mecanismo de ação e os benefícios clínicos oferecidos aos pacientes.¹¹ Apesar de ainda ser difícil atribuir os efeitos medidos a parâmetros específicos, existem evidências de que as diferentes composições minerais e microbiológicas das águas termais e suas consequentes propriedades físicas, químicas e biológicas tenham um impacto na fisiologia das células da pele.^{1,12,13}

AS ÁGUAS TERMAIS E A DERMATOLOGIA

As águas minerais, tanto termais quanto não termais, são soluções aquosas contendo minerais e oligoelementos, naturalmente formadas em condições geológicas específicas que apresentam um dinamismo físico-químico. Elas afloram naturalmente em fontes ou nascentes e são livres de microrganismos patogênicos, possuindo, assim, potencial terapêutico.^{14,15}

Muitas águas minerais são conhecidas há séculos no tratamento de doenças dermatológicas inflamatórias, em especial psoríase e dermatite atópica.^{1,16} A eficácia clínica observada pode ser relacionada com a penetração de alguns minerais solúveis em água na pele humana e, de fato, minerais como selênio, magnésio, enxofre, cálcio e zinco estão diretamente relacionados à estrutura da pele.⁹

Dessa forma, considerando a variedade de fontes termais, diferentes umas das outras em sua origem hidrogeológica, composição química e propriedades físicas, parâmetros como pureza, pH e teor de minerais solúveis, bem como presença de oligoelementos, devem ser ponderados na seleção das águas para a terapêutica dermatológica.¹⁵

Embora não existam águas com a mesma composição química, elas podem ser agrupadas com base no teor de sais minerais dissolvidos, quantificado por meio da mineralização total presente nas águas minerais (resíduo seco determinado a 180°C), sendo classificadas como águas oligominerais (mineralização inferior a 200mg/L); águas minerais médias (mineralização entre 200mg/L e 1000mg/L); e águas minerais propriamente ditas (mineralização acima de 1000mg/L).¹⁷ Dependendo da natureza do material geológico atravessado pelas águas subterrâneas, elas podem ainda ser classificadas pelo elemento mineral predominante em suas composições.¹⁸ Internacionalmente, as fontes de água termal são, em geral, classificadas em cinco categorias principais – bicarbonatadas, sulfatadas, sulfurosas, cloretadas e oligominerais contendo oligoelementos.¹¹

O teor mineral das águas termais interfere em suas propriedades sensoriais e no conforto proporcionado à pele. A magnitude da maciez, a suavidade e o conforto da pele são maiores quando as águas termais apresentam concentrações menores de sais minerais (ou seja, <1000mg/L).¹⁹ Essas propriedades são fundamentais para os pacientes com dermatoses crônicas que são frequentemente associadas a ressecamento e prurido cutâneos.¹¹ Além disso, as águas termais, em geral, não têm efeitos colaterais e raramente induzem reações inflamatórias; portanto, elas podem ser utilizadas com segurança em todas as condições de pele caracterizadas por sensibilidade extrema e intolerância cosmética.¹⁷

Em vista disso, há um interesse real nas águas termais em propósitos dermatológicos e cosméticos, ampliado por outros atributos possíveis, em especial as propriedades anti-inflamatória, antipruriginosa e antioxidante dessas águas minerais.^{11,17,20}

Particularmente nas últimas décadas, a indústria francesa comercializou águas termais como cosmecêuticos ou dermocosméticos,²⁰ exigindo esforços para provar cientificamente seus efeitos, em que o uso de culturas de células tem sido proveitoso.^{1,21} A regulação dos parâmetros imunológicos através de meios suplementados foi observada em mastócitos,²² células de Langerhans²¹ e linfócitos T CD4+.^{23,24} Foi realizado um estudo recente utilizando culturas de queratinócitos (HaCaT) para determinar os efeitos de quatro tipos de águas minerais hipotônicas, sendo duas águas termais francesas e duas águas minerais potáveis. Essas águas foram comparadas a um controle, por meio da avaliação da proliferação de DNA, em relação a citotoxicidade, expressão de interleucina-6 (IL-6) e formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) após estimulação com ultravioleta B (UVB). Os resultados indicaram que ambas as águas termais diminuíram significativamente parâmetros básicos, como proliferação e citotoxicidade, e reduziram os níveis de IL-6 no meio, após a irradiação UVB, a níveis semelhantes aos observados com betametasona-17-valerato, anti-inflamatório usado como referência (controle positivo). Além disso, houve redução significativa dos

níveis de espécies reativas de oxigênio em relação ao controle não irradiado com UVB. Este efeito foi atribuído aos oligoelementos contidos nas águas minerais. Paradoxalmente, ambas as águas minerais potáveis também tiveram algum efeito sobre os parâmetros mencionados, porém em menor extensão.¹

As águas termais francesas utilizadas por Zoller *et al.* (2015) estão comercialmente disponíveis em farmácias no Brasil²⁰ e apresentam teor mineral <1000mg/L. As atividades antioxidantes observadas foram atribuídas ao alto teor de selênio e/ou à presença de zinco na composição das águas termais.¹ Assim, os resultados deste artigo destacam a importância de oligoelementos, como o selênio e o zinco, e fornecem justificativa científica para a aplicação de águas termais no tratamento de doenças de pele inflamatórias crônicas.¹

AS ÁGUAS TERMAIS COMO COSMECÊUTICOS

Os dados científicos disponíveis atualmente sobre as águas termais fornecem uma melhor compreensão do mecanismo biológico de ação dessas águas em relação à sua composição, propriedades físico-químicas e seus benefícios clínicos, justificando o interesse da sua utilização como ingrediente ativo ou “cosmecêutico” em formulações tópicas que busquem aumentar a qualidade de vida e a adesão aos tratamentos dermatológicos.¹¹

Um foco importante no desenvolvimento de cosmeceuticos/dermocosméticos é a manutenção do equilíbrio da microbiota da pele. Em geral, é possível que as águas termais, em razão de suas propriedades físico-químicas, possam modificar a composição e a atividade do microbioma da pele, já sendo demonstrado que possuem seu próprio conjunto de microrganismos termófilos.¹³

Formulações adequadamente desenvolvidas com águas termais têm potencial para aumentar a atividade dos microrganismos benéficos à pele, prevenir a disbiose cutânea, restaurar a função de barreira da pele e também apresentar ação anti-irritante, anti-inflamatória e antioxidante. Essas fórmulas contendo água termal como ingrediente são, portanto, particularmente importantes para estados da pele que apresentam disfunção da barreira, tais como ressecamento, sensibilidade, reatividade cutânea; exposição a rotinas cosméticas ou de higiene agressivas; após procedimentos estéticos; durante ou após o uso de corticoides.^{11,16,17,42} Destaca-se, no entanto, que há diferentes composições de águas termais, o que deve ser considerado na escolha desse ingrediente bem como na avaliação das formulações pelo dermatologista.^{11,17,20}

A ÁGUA TERMAL DA LA ROCHE-POSAY

Composição mineral e propriedades biológicas

A concentração de minerais e microrganismos não patogênicos na água termal da La Roche-Posay (AT-LRP) pode explicar seus benefícios terapêuticos em doenças inflamatórias da pele, tendo sido demonstrada a melhora nas condições da pele na dermatite atópica, na psoríase e no ressecamento cutâneo.¹⁰

A AT-LRP possui uma composição mineral única, caracterizada por um equilíbrio excepcional de minerais e oligoelementos, sendo classificada como água mineral média (minerali-

zação: 595mg/L), apresentando um pH neutro e proporcionando conforto à pele.¹¹ Contém níveis adequados de minerais com efeitos dermatológicos, como bicarbonato e cálcio, que são essenciais na renovação da pele; silicato, que auxilia na diminuição da irritação cutânea, melhorando principalmente a suavidade e a flexibilidade da pele; e um conjunto de oligominerais em que se destaca uma riqueza natural em selênio, além de cobre e zinco, que são cofatores da enzima superóxido dismutase (Cu-Zn-SOD), importante defesa antioxidante das células cutâneas.^{11,32}

O selênio, elemento essencial para o metabolismo normal e protetor das células humanas, mantém a integridade celular e neutraliza os radicais livres e os peróxidos orgânicos. O efeito protetor desse mineral está relacionado com a sua presença no centro ativo das enzimas glutathione peroxidase (GSH-Px) e tioredoxina redutase, que protegem o DNA e outros componentes celulares do dano oxidativo.^{11,32,33} Isso pode ser explicado, pois o selênio na GSH-Px pode controlar os níveis intracelulares de peróxido de hidrogênio, que afetam a formação de espécies reativas de oxigênio, as quais podem servir como iniciadores da peroxidação lipídica. Esse papel do selênio está intimamente relacionado ao das superóxido dismutases, que controlam os níveis intracelulares do ânion superóxido, sendo uma importante defesa antioxidante.⁴⁹ O selênio desempenha, também, um papel de destaque na regulação de respostas imunológicas excessivas e inflamação crônica, sendo sua deficiência reconhecida por impactar negativamente os processos de ativação, diferenciação e proliferação das células do sistema imunológico, também relacionadas ao aumento do estresse oxidativo.⁵⁰ Além disso, tem sido demonstrado o efeito do selênio contra o fotoenvelhecimento devido a suas propriedades antioxidantes.²⁰

Estudos em cultura de fibroblastos demonstraram que a adição de selênio ou da AT-LRP ao meio pode induzir um efeito protetor nos fibroblastos expostos a UVA, pois ocorreu aumento do percentual de sobrevivência destes por um fator de multiplicação de 1,6 e 1,8, respectivamente. Concomitantemente ao aumento de sobrevivência destas células, ocorreu diminuição da peroxidação lipídica induzida por UVA, tanto na presença de selênio (-46%) quanto na presença da água termal rica em selênio (AT-LRP) (-42%), provavelmente devido à atividade de GSH-Px.^{32,34,35} Outrossim, os queratinócitos cultivados em meio contendo AT-LRP têm uma melhor resistência ao aumento das doses de UVB, que foi demonstrada pela proteção contra os efeitos citotóxicos, utilizando-se o método de incorporação do vermelho neutro. Além disso, os raios UVB podem induzir reações inflamatórias que liberam mediadores passíveis de acompanhamento tanto *in vitro* como *in vivo*, entre os quais interleucina-1a (IL-1a). Um estudo demonstrou que queratinócitos em presença de AT-LRP, após irradiação UVB, reduziram significativamente a liberação deste mediador inflamatório.^{34,35} A água termal rica em selênio (AT-LRP) apresentou também um efeito protetor contra a dermatite irritativa quimicamente induzida. A reação inflamatória induzida por lauril sulfato de sódio, um conhecido irritante, foi reduzida em 46% quando indivíduos foram tratados anteriormente por um gel formulado com AT-LRP em comparação com os não tratados, sendo que apenas 15%

de redução foi observada em indivíduos que utilizaram gel de água desmineralizada.^{34,35}

O efeito do selênio na peroxidação lipídica também tem sido estudado em cultura de fibroblastos da pele humana. Imediatamente após a exposição à radiação ultravioleta A (365nm, 18J/cm²), uma diminuição de lipoperóxidos no sobrenadante da cultura celular foi observada pela quantificação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – um indicador da peroxidação lipídica. Defesas antioxidantes, incluindo o nível de glutathiona total (GSH), e atividades de superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GSH-Px) e catalase foram simultaneamente verificadas antes e após a irradiação. Os resultados demonstraram que a sensibilidade de fibroblastos humanos à peroxidação lipídica induzida por UVA depende de um equilíbrio entre as atividades de SOD e catalase.³⁶ Um fator de redução de 1,8 e 1,7 vezes, respectivamente, foi notado em células cultivadas em um meio suplementado com selênio ou com AT-LRP em comparação com meio controle contendo água desmineralizada. Em paralelo, a atividade de selênio-GSH-Px e a viabilidade celular foram significativamente aumentadas.^{36,37} As propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias da AT-LRP foram comprovadas em estudos *in vitro* por meio da avaliação das capacidades migratórias e estimuladoras das células de Langerhans de epiderme humana. A migração de células de Langerhans sensibilizadas por ácido trinitrobenzenossulfônico (TNBS) foi inibida em meio de cultura reconstituído com AT-LRP quando comparada a um meio contendo água desmineralizada. AT-LRP também reduziu a expressão de moléculas do sistema de antígeno leucocitário humano (HLA-DR) em 25%. O HLA-DR é um receptor de monócitos e macrófagos do complexo de histocompatibilidade de tipo II (MHC II), e a redução de expressão de HLA-DR significa menor produção de citocinas pró-inflamatórias. Outras moléculas coestimuladoras expressas na superfície da célula de Langerhans também tiveram suas expressões reduzidas, tais como B7-2 (CD86; em 35%) e ICAM-1 (em 25%), em comparação com o meio de controle, aumentando a atividade anti-inflamatória.^{11,21,38} Além disso, os efeitos moduladores foram avaliados em meios contendo sais de selênio, estrôncio ou AT-LRP, utilizando-se modelos de peles reconstruídas após biópsias de pele saudável e pele com dermatite atópica (modelo inflamatório). Em todos os meios avaliados, houve uma menor produção de citocinas inflamatórias cutâneas (IL-1α, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)) nas peles reconstruídas em relação ao meio controle. A AT-LRP, rica em selênio e estrôncio, induziu um efeito inibitório moderado na produção de citocinas inflamatórias, particularmente a IL-6.^{38,39}

O efeito protetor da AT-LRP contra lesão cutânea induzida por UVB foi avaliado em um estudo randomizado duplo-cego realizado em dez indivíduos com fototipos II e III. Foi realizada uma comparação entre um creme contendo AT-LRP e o mesmo creme com água desmineralizada na proteção da pele em relação à formação de eritema induzido por UVB (avaliação colorimétrica) e de *sunburn cells* (por biópsia). Nem o creme com AT-LRP nem o controle proporcionaram proteção significativa contra o eritema; contudo, houve redução significativa do nú-

mero de *sunburn cells* da epiderme nas áreas pré-tratadas com o creme que continha água termal rica em selênio em comparação com o creme que continha água desmineralizada.⁴⁰

Composição microbiana e propriedades biológicas

Do ponto de vista microscópico, a pele é um complexo ambiente habitado por trilhões de diferentes microrganismos que compõem o microbioma cutâneo.^{25,26} A intensa diversidade e composição das comunidades microbianas na pele variam conforme a região da pele e também entre os indivíduos.¹⁰ A microbiota da pele é composta por cerca de 80% de bactérias gram-positivas e 20% gram-negativas, sendo a diversidade bacteriana impulsionada principalmente por bactérias gram-negativas e a abundância, por bactérias gram-positivas.¹⁰ Achados interessantes sugerem que o microbioma da pele pode ter um papel influenciador nas infecções, doenças inflamatórias e na imunidade cutânea,^{13,27} além de proteger a pele de bactérias patogênicas de diferentes formas, incluindo a produção de bacteriocinas, competição por adesão e por nutrientes bacterianos, degradação de toxinas, aumento da produção de anticorpos e modulação da produção de citocinas.²⁷ Inúmeras doenças cutâneas inflamatórias estão sendo associadas à perda de diversidade na microbiota da pele. Além de psoríase e dermatite atópica que foram mencionadas, podem ser citadas rosácea, acne, pele sensível e dermatite seborreica.^{10,42}

Ao avaliar a composição microbiana da fonte de AT-LRP por meio da metagenômica, observou-se um quadro bacteriano global contendo naturalmente uma baixa concentração de bactérias, com uma alta diversidade bacteriana e uma proporção muito maior de bactérias gram-negativas do que bactérias gram-positivas. Os principais filos encontrados foram *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*, ambos de bactérias gram-negativas.¹⁰

O lisado de uma bactéria aeróbica gram-negativa, não patogênica, do filo *Proteobacteria* – a *Vitreoscilla filiformis* – tem sido utilizado como ingrediente na formulação de preparações cosméticas.^{10,28} Um processo tecnológico contínuo foi desenvolvido para produzir uma biomassa de *V. filiformis* (BVF) que demonstrou melhorar os mecanismos de defesa da pele. Essa bactéria contém um lipopolissacarídeo (LPS) que, uma vez isolado, reproduz a atividade da BVF. Foi demonstrado que esta biomassa é bem reconhecida pelos receptores Toll-like (TLR) 2, induz a expressão da defensina e estimula a via da proteína quinase C zeta (PKCz) e o sistema de defesa antioxidante mitocondrial. Isso induz uma reação de defesa homeostática e fornece um escudo biológico protetor, que reforça a resistência cutânea.^{28,29}

Ao adicionar AT-LRP ao meio de cultura de *V. filiformis*, foi obtida uma biomassa (BVF-LRP) que ativou superóxido dismutase mitocondrial e apresentou uma capacidade ainda melhor para estimular biomarcadores inatos da defesa da pele.²⁹

A utilização de cosmeceúticos desenvolvidos com o lisado de *Vitreoscilla filiformis* promove uma melhoria significativa para pacientes com doenças cutâneas inflamatórias.^{30,31,41}

Como AT-LRP contém bactérias vivas que afetam a microbiota da pele, a própria água termal da fonte (balneoterapia) atua como um probiótico. Existem muitos questionamentos so-

bre a aplicabilidade de um probiótico, uma vez que para esses microrganismos continuarem vivos precisam resistir a manipulação, temperatura, armazenamento, transporte.^{11,42}

Enquanto um probiótico é um produto que contém microrganismos vivos, um prebiótico é um produto contendo um ingrediente que seletivamente estimula ou inibe o crescimento ou a atividade de bactérias comensais cutâneas.⁴² A AT-LRP filtrada, que não contém bactérias vivas, pode ser considerada um prebiótico utilizado em dermocosméticos. O prebiótico de AT-LRP mostrou-se benéfico em indivíduos com pele saudável, porém seca. O efeito da AT-LRP utilizada em *spray* comercialmente disponível (duas pulverizações por aplicação), duas vezes por dia, durante 14 dias na parte interna do antebraço, foi avaliado por corneometria em 70 indivíduos saudáveis com pele seca. Trinta minutos após a última aplicação, a microbiota foi avaliada na área tratada e em área próxima, não tratada com AT-LRP. O tratamento resultou em um aumento significativo de bactérias gram-negativas e uma diminuição de bactérias gram-positivas na superfície da pele de áreas tratadas *versus* áreas próximas não tratadas, aumentando a diversidade bacteriana e a resiliência das áreas tratadas.^{10,42} Em um protocolo semelhante, a aplicação tópica de um hidratante contendo alta concentração de AT-LRP demonstrou um nível significativamente alto de bactérias do gênero *Xanthomonas* que pode ser correlacionado com o aumento dos níveis de hidratação da pele.¹⁰

Estudos clínicos indicaram que a balneoterapia com AT-LRP (probiótico) estimula o crescimento de bactérias gram-negativas na superfície da pele, particularmente da família *Xanthomonadaceae*, cujo principal gênero são as *Xanthomonas*, em detrimento de bactérias gram-positivas, melhorando a diversidade microbiana da pele. O aumento de bactérias do gênero *Xanthomonas* foi associado à diminuição da gravidade das condições inflamatórias da pele e à diminuição no gênero *Staphylococcus*.⁴³ Sem o uso de um antibiótico, a AT-LRP pode modificar a microbiota na pele humana.^{10,31,44}

Propriedades terapêuticas

Já foram descritos muitos usos terapêuticos das fontes de AT-LRP em doenças inflamatórias crônicas, como dermatite atópica^{10,15} e psoríase,^{10,43,45} mas também na cicatrização da pele⁴⁶ e em outras dermatoses, tais como rosácea e ictiose.⁴⁷

- Cicatrização

A pulverização de AT-LRP em *spray* foi descrita como eficaz no tratamento de cicatrizes após cirurgia plástica pediátrica, demonstrando-se capaz de reduzir o aspecto inflamatório das cicatrizes, atenuar o prurido, facilitar a remoção das crostas, proporcionar uma cuidadosa limpeza pós-operatória não traumática e, por fim, auxiliar na prevenção de infecção, comum nesses quadros pela necessidade de lavagens excessivas para remoção de debris.⁴⁶

- Dermatite atópica

O efeito da AT-LRP no microbioma de 31 pacientes com dermatite atópica foi avaliado após 21 dias de balneoterapia.

Amostras microbianas foram coletadas em pele afetada e pele não afetada adjacente a esta. No início do estudo, a diversidade bacteriana foi menor na pele lesionada da dermatite atópica em comparação à pele clinicamente normal adjacente. Após a balneoterapia, o índice de diversidade aumentou nas áreas lesionadas e tornou-se semelhante ao observado na pele clinicamente normal. Além disso, a balneoterapia resultou em uma redução de organismos *Firmicutes*, principalmente do gênero *Staphylococcus*, e um aumento na quantidade do gênero *Xanthomonas*. O aumento da diversidade bacteriana após a balneoterapia foi correlacionado a um crescimento significativo de bactérias gram-negativas e uma diminuição significativa de bactérias gram-positivas na pele. A balneoterapia foi reconhecida por fornecer resultados duradouros, com melhorias clínicas e de qualidade de vida mantidas por uma média de seis meses.¹⁰

Os cosmecêuticos contendo AT-LRP também demonstraram melhorar a diversidade do microbioma da pele em pacientes com dermatite atópica. Em um estudo monocêntrico com 49 pacientes com dermatite atópica moderada, após três meses de aplicação, duas vezes ao dia, de um emoliente contendo AT-LRP em alta concentração, foi demonstrado que comparações entre a área afetada e a pele adjacente não afetada do mesmo paciente com dermatite atópica fornecem boas informações sobre as comunidades bacterianas envolvidas na disbiose da pele. A pele afetada pela dermatite atópica hospeda comunidades microbianas menos diversificadas do que as da pele não afetada do mesmo indivíduo. Além disso, a microbiota das lesões foi dominada por espécies de *Staphylococcus* quando comparada à microbiota da pele adjacente não lesionada. O quadro clínico foi melhorado em 72% dos doentes com um aumento concomitante da diversidade bacteriana e diminuição da abundância de *Staphylococcus* na pele afetada.⁴⁴

Outro estudo, comparativo, duplo-cego, randomizado, foi conduzido em 60 pacientes com dermatite atópica moderada. Os indivíduos foram divididos em dois grupos (A e B), de forma randomizada, e receberam os produtos para aplicação duas vezes por dia, durante 28 dias: o emoliente A em creme lipofílico contendo 20% de manteiga de karité, 4% de niacinamida, AT-LRP, manose e biomassa de *V. filiformis* cultivada em um meio contendo AT-LRP (BVF-LRP); ou o emoliente B, um produto comercial para dermatite atópica contendo triglicerídeos, glicerina, manteiga de karité e ceramida. Amostras foram coletadas nas áreas afetadas e em áreas não afetadas adjacentes àquelas, antes e após o tratamento, para avaliação da comunidade bacteriana. Os resultados avaliados associaram a microbiota e o score para avaliação da gravidade da dermatite atópica, denominado Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) do paciente. Após 28 dias, a média do SCORAD dos pacientes tratados com emoliente A foi menor que os tratados com emoliente B, significando remissão ou melhora do quadro. Vale ressaltar que o SCORAD associado a pacientes em crises foi menor no grupo tratado com o emoliente A (46%) *versus* o grupo tratado com emoliente B (79%). Um aumento significativo do nível do gênero *Xanthomonas* foi observado no grupo tratado com emoliente A em comparação com o B. Por outro lado, o nível do gênero *Staphylococcus* aumen-

tou entre o dia 1 e o dia 28 no grupo tratado com o emoliente B, porém, no grupo do emoliente A, isso não foi observado. Este estudo demonstrou que um emoliente específico contendo BVF-LRP, que por si só se mostrou um prebiótico, é capaz de normalizar a microbiota da pele e reduzir significativamente a gravidade da dermatite atópica e as manifestações agudas, em comparação com o outro emoliente.³¹

- Psoríase

Um estudo clínico submeteu 92 indivíduos com psoríase em placas moderada a grave à balneoterapia com AT-LRP, todos os dias, durante três semanas. Os indivíduos também ingeriram um litro por dia de AT-LRP, rica em selênio. Os parâmetros de avaliação incluíram avaliação clínica usando o Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) e os níveis plasmáticos de selênio. Após três semanas, o PASI foi reduzido em $47 \pm 4\%$, sendo que, em 8% dos indivíduos, as lesões desapareceram por completo, enquanto em 48% as lesões melhoraram mais de 50%. Ao final da balneoterapia, foi encontrado um aumento significativo dos níveis plasmáticos médios de selênio, correlacionado com a redução do PASI.⁴⁵

Em outro estudo, o microbioma da pele foi avaliado em 27 pacientes com psoríase vulgar moderada a grave, antes e após três semanas de balneoterapia com AT-LRP, por meio da comparação de amostras coletadas em área lesionada da pele e área não lesionada adjacente à primeira. A avaliação clínica apresentou 61% de redução no PASI após a balneoterapia (PASI inicial: 21 ± 10 ; PASI após balneoterapia: 8 ± 5). Em pacientes com psoríase, notou-se uma deficiente biodiversidade bacteriana, e as comunidades bacterianas foram semelhantes nas áreas de pele afetada e não afetada adjacente. A composição taxonômica média de comunidades bacterianas cutâneas associadas à pele não afetada e afetada de pacientes psoriáticos pós-balneoterapia mostrou um aumento significativo no nível do gênero *Xanthomonas*, bactérias conhecidas por serem queratolíticas e associadas à melhora clínica encontrada. Em menor extensão, houve um aumento do gênero *Corynebacterium*, associado à diminuição do gênero *Staphylococcus*.⁴³

Em 2012, 199 pacientes com psoríase em placas grave (74,4%) ou psoríase gutata (12,1%) foram tratados com AT-LRP

(balneoterapia). Após o tratamento, os escores médios do PASI foram reduzidos em 57%; 96% dos pacientes apresentaram algum grau de melhora no valor do PASI; e 78% dos pacientes apresentaram melhora no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Aqueles que já tinham se submetido à balneoterapia com AT-LRP anteriormente relataram uma melhora contínua da qualidade de vida por 7 ± 3 meses, e uma remissão sustentada da psoríase por uma média de 6 ± 3 meses após o tratamento com AT-LRP.¹⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A água termal tem sido utilizada há muitos anos na balneoterapia ou na forma de aerossol, pulverizada sobre a pele, e também em formulações tópicas, apresentando resultados satisfatórios na Dermatologia.

A água termal da La Roche-Posay demonstrou, em estudos *in vitro* e *in vivo*, ação protetora contra os efeitos deletérios, em curto e longo prazos, das espécies reativas de oxigênio induzidos, por exemplo, pela luz ultravioleta. Além dos efeitos antioxidantes e imunomoduladores, comprovou também seu potencial anti-inflamatório e anti-irritativo, sugerindo que seu uso regular é capaz de aumentar a qualidade de vida de pacientes dermatológicos.

A composição mineral única da AT-LRP, contendo bicarbonato, silicato e, principalmente, alta concentração de selênio ($53 \mu\text{g/L}$), está relacionada com grande parte de seus benefícios. Mais recentemente, por conter bactérias vivas que afetam a microbiota da pele, foi considerada agindo como um probiótico, quando utilizada na fonte. Sua composição microbiana apresenta naturalmente uma baixa concentração de bactérias (não patogênicas), com uma alta diversidade e uma maior proporção de bactérias gram-negativas que gram-positivas. O principal filo encontrado na AT-LRP foi *Proteobacteria*.

Os resultados justificam o uso de água termal da La Roche-Posay como uma possibilidade terapêutica em condições cutâneas inflamatórias, com disfunção de barreira e suscetibilidade à sensibilidade e a irritações, por meio de formas dermocosméticas disponíveis, seja na forma pura – em aerossol, seja como ingrediente ativo em formulações tópicas dermatológicas, como emolientes e protetores solares. ●

REFERÊNCIAS

- Zöller N, Valesky E, Hofmann M, Bereiter-Hahn J, Bernd A, Kaufmann R, et al. Impact of different spa Waters on inflammation parameters in human keratinocyte HaCaT cells. *Ann Dermatol*. 2015;27(6):709-14.
- Nocco PB. Mineralwasser als heilmittel: medizinisch-pharmazeutische aspekte im 19. und frühen 20. Jahrhundert unter besonderer berücksichtigung des kantons Tessin. Tese [Doutorado em Ciências]. Zurique: Instituto Federal de Tecnologia de Zurique (ETHZ - Eidgenössische Technische Hochschule Zürich); 2007.
- Lazzerini FT. Fontes hidrominerais do Brasil: componentes biologicamente ativos (BAC) naturais. Tese [Doutorado em Geologia Regional]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2013.
- van Tubergen A, van der Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):273-5.
- Huang A, Seité S, Adar T. The use of balneotherapy in dermatology. *Clin Dermatol*. 2018;36:363-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. Glossário temático: práticas integrativas e complementares em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. [Accessed 24 nov 2018]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_tematico_praticas_integrativas_complementares.pdf.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 971 de 3 de maio de 2006. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde, Brasília/BRA.; Diário Oficial da União, 4 mai 2006. [Accessed 24 nov 2018]. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/564335/pg-20-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-04-05-2006/pdfView>.
- Gomes C, Carretero MI, Pozo M, Maraver F, Cantista P, Armijo F, et al. Peloids and pelotherapy: historical evolution, classification and glossary. *Appl Clay Sci*. 2013; 75-76:28-38
- Elitok B. Possible effects of balneotherapeutic methods in the treatment of psoriasis and eczema. *Clin Gastroenterol Int*. 2018;1(1):1002.
- Zeichner J, Seité S. From probiotic to prebiotic using thermal spring water. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(6):657-62.
- Seité S. Thermal waters as cosmeceuticals: La Roche-Posay thermal spring water example. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:23-8.
- Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63: 1068-84.
- Antonelli M, Donelli D. Mud therapy and skin microbiome: a review. *Int J Biometeorol*. 2018;62:2037-44.
- Ghersetich I, Freedman D, Lotti T. Balneology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:346-8.
- Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther*. 2003;16(2):132-40.
- Ferreira MO, Costa PC, Bahia MF. Effect of São Pedro do Sul thermal water on skin irritation. *Int J Cosmet Sci*. 2010;32:205-10.
- Ghersetich I, Brazzini B, Hercogova J, Lotti TM. Mineral waters: instead of cosmetics or better than cosmetics? *Clin Dermatol*. 2001;19(4):478-82.
- Brasil. Ministério de Minas e Energia. Decreto lei nº 7841/PR, de 8 de agosto de 1945. Código de Águas Minerais. Diário Oficial da União 20 ago 1945. [Accessed 1 dez 2010]. Available from: <http://www.jusbrasil.com.br/legislacao/126592/decreto-lei-7841-45>.
- Bacle I, Meges S, Lauze C, Macleod P, Dupuy P. Sensory analysis of four medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol*. 1999;38:784-786.
- Nunes S, Tamura BM. A historical review of mineral water. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4:252-8.
- Staquet MJ, Péguet-Navarro J, Latourne F, Richard A, Rougier A, Schmitt D. In vitro effects of a spa water on the migratory and stimulatory capacities of human epidermal Langerhans cells. *Eur J Dermatol*. 1997;7(5):339-42.
- Joly F, Charveron M, Ariès MF, Bidault J, Kahhak L, Beauvais F, et al. Effect of Avène spring water on the activation of rat mast cell by substance P or antigen. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 1998;11:111-6.
- Lee HP, Choi YJ, Cho KA, Woo SY, Yun ST, Lee JT, et al. Effect of spa spring water on cytokine expression in human keratinocyte HaCaT cells and on differentiation of CD4+ T cells. *Ann Dermatol*. 2012;24:324-36.
- Portalès P, Ariès MF, Licu D, Pinton J, Hernandez-Pion C, Gall Y, et al. Immunomodulation induced by Avène spring water on Th1- and Th2-dependent cytokine production in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14:234-42.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-53.
- Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):933-9.
- Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001;6(3):170-4.
- Contreras S, Sagory-Zalkind P, Blanquart H, Iltis A, Morand S. Complete genome sequence of *Vitreoscilla filiformis* (ATCC 15551), used as a cosmetic ingredient. *Genome Announc* 2017;5(34):e00913-17. [Accessed 27 dez 2018]. Available from: <https://mra.asm.org/content/ga/5/34/e00913-17.full.pdf>.
- Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, Seite S. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:191-6.
- Gueniche A, Knautt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1357-63.
- Seité S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients - relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:25-33.
- Rougier A, Richard A. A selenium-rich spring water prevents UV and chemically induced inflammation. Poster apresentado em: 70th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 15-19, 2012; San Diego, California. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):AB68. Poster 4732.
- Almondes KGS, Leal GVSL, Cozzolino SMF, Philippi ST, Rondó PHC. O papel das selenoproteínas no câncer. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:484-8.
- Rougier A, Richard A. Preventing effect of a selenium-rich thermal water on UV and chemically induced dermatitis Proceedings of the Congress of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists; Montreux, Switzerland; September 18-21, 1995.
- Rougier A, Richard A, Roguet R, Moysan A, Morlière P, Maquis I, et al. Preventing effect of a selenium-rich thermal water against cell damages induced by UV light. Proceedings of the Congress of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists; Montreux, Switzerland; September 18-21, 1995.
- Moysan A, Marquis I, Gaboriau F, Santus R, Dubertret L, Morlière P. Ultraviolet A-induced lipid peroxidation and antioxidant defense systems in cultured human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 1993;100:692-8.
- Moysan A, Morlière P, Marquis I, Richard A, Dubertret L. Effect of selenium on UVA-induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts. *Skin Pharmacol*. 1995;8:139-48.
- Wollenberg A, Richard A, Bieber T. In vitro effect of the thermal water from La Roche-Posay on the stimulatory capacity of epidermal Langerhans cells. *Eur J Dermatol*. 1992;2:128-9.
- Célérier P, Richard A, Litoux P, Dreno B. Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. *Arch Dermatol Res*. 1995;287:680-2.
- Richard A, Moyal D, Rougier A, Cesarini JP. Protective effect of La Roche-Posay thermal water on UVB-induced photodamage in man. Proceedings of the Congrès Annuel de Recherche Dermatologique; Clermont-Ferrand, France; June 4-6, 1995.
- Dreno B, Aravitskaia E, Berardesca E, Gontijo G, SanchezViera M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:2038-47.
- Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seité S. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:12-8.

43. Martin R, Henley JB, Sarrazin P, Seite S. Skin Microbiome in patients with psoriasis before and after balneotherapy at the thermal care center of La Roche-Posay. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(11):611-6.
44. Seite S, Flores GE, Henley JB, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1365-72.
45. Pinton J, Friden H, Kettaneh-Wold N, et al. Clinical and biological effects of balneotherapy with selenium-rich spa water in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 1995;133(2):344-7.
46. Soupre V, Nguyen T, Vasquez MP. Utilisation du brumisateur d'eau thermale de La Roche-Posay dans les soins des cicatrices en chirurgie plastique pédiatrique. *Medical Staff Dermatologie*. 1995;29:13-5.
47. Delaire PL, Richard A, Dubreuil A, Graber-Duvernay B. Enquêtes sur le service médical rendu par la dermatologie thermal. [Investigations of medical services rendered by the use of thermal dermatology]. *Presse Therm Climat*. 2003;140:145-53.
48. Les Thermes La Roche-Posay [homepage na internet]. Monographie - Eau Thermale de La Roche-Posay; 2012. [Accessed 9 novembro 2018]. Available from: <https://www.thermes-laroche-posay.fr/medias/documentation/etudes-labo-2012.pdf>.
49. Diplock AT, Todd JR, Thornton I, Williams RJP, Fowden L, Garton GA et al. Metabolic and functional defects in selenium deficiency. *Phil Trans R Soc Land*. 1981;B294:105-17.
50. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705-43.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Flávia Naranjo Ravelli |  ORCID 0000-0003-2424-6876

Elaboração e redação do manuscrito.

Tatiane Curi |  ORCID 0000-0002-1938-8370

Revisão crítica do manuscrito.

Eugênio Galdino de Mendonça Reis Filho |  ORCID 0000-0003-2276-6210

Revisão crítica do manuscrito.

Priscila Guimarães Nogueira Correia |  ORCID 0000-0001-5099-3678

Aprovação da versão final do manuscrito.

José Euzébio Gonçalves Junior |  ORCID 0000-0003-3009-4426

Concepção e planejamento do estudo.

Beatriz Sant'Anna |  ORCID 0000-0001-8369-0665

Concepção e planejamento do estudo.