



SBD  
Sociedade Brasileira de  
Cirurgia Dermatológica

# Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

## Eficácia de probiótico oral associado à combinação fixa de peróxido de benzoíla e adapaleno no tratamento da acne: estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo- controlado

*The efficacy of an oral probiotic associated with a fixed combination of adapalene-benzoyl peroxide in the treatment of acne: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2023150225>

### RESUMO

**Introdução:** a acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilosebácea de origem multifatorial, que causa um impacto significativo na qualidade de vida.

**Objetivo:** ensaio clínico realizado para avaliar a superioridade de eficácia de um regime de tratamento com probiótico oral associado à combinação fixa de adapaleno 0,1% e peróxido de benzoíla 2,5% comparado ao placebo oral com o mesmo tratamento tópico em pacientes com acne leve a moderada.

**Metodologia:** estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido com 212 pacientes de 12 a 35 anos, sendo 107 do grupo de tratamento-teste e 105 do grupo comparador. Na primeira fase, os pacientes receberam o tratamento com peróxido de benzoíla 2,5% e adapaleno 0,1% associado ao probiótico (TI) ou peróxido de benzoíla 2,5% e adapaleno 0,1% associado ao placebo (TC). Na segunda fase, os pacientes receberam apenas o tratamento oral com probiótico ou placebo. Os critérios de eficácia foram a redução da escala IGA para 0 ou 1 e a contagem de lesões.

**Resultados:** houve diferença significativa na proporção superior de participantes com IGA 0 ou 1 para o grupo de tratamento-teste ( $p < 0,05$ ). Ambos os tratamentos foram seguros e bem tolerados.

**Conclusão:** à luz das evidências sobre eficácia e segurança, o tratamento com probiótico deve ser considerado na terapia adjuvante para o controle da acne.

**Palavras-chave:** Acne vulgaris; Probióticos; Microbioma gastrointestinal

### ABSTRACT

**Introduction:** Acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit of multifactorial origin, which causes a significant impact on quality of life.

**Objective:** Clinical trial assessing the superiority of efficacy of a treatment regimen with an oral probiotic associated with a fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% compared to an oral placebo with the same topical treatment in patients with acne.

**Methods:** This was a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted with 212 patients aged from 12 to 35 years. The study was divided into two phases of 90 days each. In the first phase, patients received treatment with adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% associated with a probiotic (TI), or adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% associated with placebo (CT). In the second phase (90 days), patients received only oral treatment with a probiotic or placebo. Efficacy criteria were: reduced Investigator Global Assessment (IGA) scale to 0 or 1 and reduced lesion count.

**Results:** There was a significant difference in the proportion of participants with IGA 0 or 1 - the arm receiving the test treatment was superior to the control ( $p < 0.05$ ). Both treatments were safe and well tolerated.

**Conclusion:** In light of the evidence on efficacy and safety, treatment with probiotics should be considered as an adjuvant therapy for acne control.

**Keywords:** Acne vulgaris; Probiotics; Gastrointestinal microbiome

## Artigo Original

### Authors:

Marco Alexandre Rocha<sup>1</sup>

Sergio Schalka<sup>2</sup>

Thais Helena Matsuda Yoshizumi<sup>3</sup>

Fernanda Calvente Bayan<sup>3</sup>

Vinicius Fontanesi Blum<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo, Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Medcin Pesquisa Clínica, Osasco (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Farmaquímica SA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

### Correspondência:

Marco Alexandre Rocha

Email: marcoderm@hotmail.com

**Fonte de financiamento:** O estudo foi financiado pelo laboratório FARMOQUÍMICA SA, Rio de Janeiro, Brasil.

**Conflito de interesses:** Os autores do estudo atuam como palestrantes para o laboratório que financiou o estudo - FARMOQUÍMICA SA, Rio de Janeiro, Brasil.

**Ensaio clínico:** NCT05216289

**Número do comitê de ética:** CAAE: 03728318.5.000

**Data de submissão:** 11/02/2023

**Decisão Final:** 10/05/2023

### Como citar este artigo:

Rocha MA, Schalka S, Yoshizumi THM, Bayan FC, Blum VF. Eficácia de probiótico oral associado à combinação fixa de peróxido de benzoíla e adapaleno no tratamento da acne: estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. Surg Cosmet Dermatol. 2023;15:e20230225.



## INTRODUÇÃO

Estima-se que a acne acometa cerca de 9,4% da população global, sendo uma das enfermidades prevalentes no mundo todo,<sup>1</sup> especialmente em adolescentes, afetando 85% dessa população.<sup>2</sup> A doença causa impacto significativo na qualidade de vida, sendo comumente associada a transtornos psiquiátricos, como baixa autoestima, fobias sociais e depressão.<sup>3</sup>

A acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea, de origem multifatorial, sendo resultante da disfunção na produção do sebo, queratinização infundibular alterada, inflamação e disbiose bacteriana dos folículos pilosos.<sup>4</sup>

Embora a maneira exata pela qual esses processos interajam e a ordem em que ocorrem na patogênese da acne ainda não sejam plenamente conhecidas<sup>5</sup>, recentes descobertas sobre a bactéria comensal *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) apontam para o papel crítico do equilíbrio entre suas cepas na fisiopatologia da doença. Ao contrário do que se pensava anteriormente, a proliferação de *C. acnes* não é o gatilho da acne, pois os pacientes com acne não abrigam mais cepas nos folículos do que indivíduos normais. Em vez disso, a perda da diversidade microbiana da pele, junto com a ativação exagerada da imunidade inata, pode levar a essa condição inflamatória crônica.<sup>6</sup> O papel do *C. acnes* na fisiopatologia da acne e a base inflamatória via imunidade inata são dois fatores que têm mudado as abordagens para o tratamento. Desta forma, a inflamação tornou-se a principal característica do processo da doença, desde o início até a resolução.<sup>7</sup>

Além dos hormônios andrógenos, pesquisas recentes têm relacionado a insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) ao processo fisiopatológico da acne.<sup>8</sup> O IGF-1 está relacionado ao aumento da lipogênese na glândula sebácea, independentemente dos andrógenos<sup>9</sup>, e também com a liberação de citocinas inflamatórias. Nota-se que os níveis séricos de IGF-1 são mais elevados em adultos com acne e se correlacionam quantitativamente com a gravidade da doença.<sup>10</sup> A insulina e o IGF-1 ativam a sinalização do complexo de rapamicina 1 (mTORC1), o regulador-chave do anabolismo e da lipogênese, ao mesmo tempo que suprimem a atividade do fator de transcrição metabólico FoxO1. O FoxO1 é um corregulador negativo de vários fatores de transcrição cruciais da lipogênese sebácea.<sup>11</sup>

Os tratamentos atuais da acne apresentam várias limitações, e o aumento da resistência aos antibióticos tem diminuído a sua eficácia.<sup>12</sup> Portanto, novas terapias eficazes de longo prazo são necessárias. Diante das recentes descobertas sobre a fisiopatologia da acne, a perda de diversidade de cepas de *C. acnes* na pele e a via de sinalização do IGF-1 têm se mostrado como importantes alvos para novas terapias.<sup>13</sup> Considerando-se os efeitos dos probióticos na manutenção da homeostase do microbioma intestinal e da pele, a eficácia do uso destes micro-organismos comensais tem sido investigada em estudos clínicos recentes no tratamento da acne.<sup>12,14,15</sup>

Foram demonstrados efeitos inibitórios dos probióticos sobre *C. acnes*, mediados por proteínas antibacterianas e substâncias inibidoras do tipo bacteriocina, além de efeitos imuno-

moduladores sobre os queratinócitos e células epiteliais.<sup>12</sup> Além disso, o tratamento com probióticos promoveu não somente a melhora nos parâmetros clínicos de pacientes com acne, como também demonstrou importante redução na expressão de IGF-1 e aumento na expressão de FOXO1, com significância estatística, em um estudo randomizado e controlado por placebo.<sup>15</sup>

A eficácia dos probióticos também foi comprovada como terapia adjuvante ao tratamento da acne com antibiótico. Em um ensaio clínico randomizado, com três braços, que comparou o uso da minociclina sistêmica com probiótico isolado à combinação de ambos, o grupo que recebeu o tratamento combinado com antibiótico e probiótico apresentou resultados estatisticamente significantes na redução total de lesões comparado aos demais grupos. Além disso, houve uma redução dos eventos adversos decorrentes do uso crônico de antibióticos. Estes resultados sugerem que os probióticos podem ser considerados uma opção terapêutica ou adjuvantes para acne, proporcionando um efeito anti-inflamatório sinérgico com antibióticos sistêmicos.<sup>14</sup>

Dados os potenciais efeitos dos probióticos na manutenção do equilíbrio da microbiota da pele, bem como na sinalização de insulina/IGF-1 e FOXO1, com consequentes efeitos positivos no tratamento da acne, sobretudo quando utilizados como terapia adjuvante,<sup>14,15</sup> este ensaio clínico foi planejado para avaliar a eficácia comparativa entre um regime contendo um probiótico oral (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis*) associado ao tratamento tópico com adapaleno 0,1% e peróxido de benzoíla 2,5% em pacientes com acne leve a moderada.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Participantes do estudo

Foram recrutados 400 participantes com idades entre 12 e 35 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de acne graus II e III, pele mista ou oleosa, e fototipo entre I e IV, de acordo com a escala de Fitzpatrick. Grávidas, lactantes ou com intenção de engravidar durante o período de estudo foram excluídas, assim como os pacientes que receberam tratamentos com corticoides e antimicrobianos nos 30 dias que antecederam a seleção e aqueles que foram tratados com imunossupressores nos 90 dias que antecederam a seleção.

O estudo foi conduzido em Osasco (SP), Brasil, na Medcin Instituto da Pele Ltda, e o período de estudo foi de 18 de abril de 2018 até 07 de abril de 2021. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco (SP) em 14 de dezembro de 2018. CAAE: 03728318.5.0000.5514. Número do parecer: 3.083.043. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e a pesquisa ocorreu de acordo com as Boas Práticas Clínicas e a Declaração de Helsinki de 1996.

### Desenho do estudo e tratamento

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, de dois braços, e controlado por placebo. Foi conduzido para avaliar a

superioridade do tratamento com o probiótico oral composto por *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, vitaminas e minerais - Exímia Probiac® (EP) combinado à associação de uso tópico de peróxido de benzoíla 2,5% e adapaleno 0,1% - Epiduo® (PBA) comparado ao uso de PBA associado ao placebo na melhora do quadro clínico de pacientes com acne.

Os participantes elegíveis foram randomizados em dois grupos iguais para receber um dos tratamentos. O tratamento tópico e o oral foram administrados uma vez ao dia. Os pacientes também foram orientados a utilizar protetor solar FPS 50 diariamente. Todos receberam um frasco na primeira visita. Todas as amostras do estudo foram fornecidas pela empresa FARMO-QUÍMICA SA.

O estudo foi dividido em duas fases de 90 dias cada, totalizando 180 dias de estudo. Os pacientes foram avaliados na visita inicial (D0) e, posteriormente, a cada 30 dias, totalizando sete visitas. Na visita D0, os pacientes receberam os tratamentos randomizados e orientações de uso. Na primeira fase (90 dias), os pacientes receberam o tratamento com PBA associado ao EP (tratamento investigacional - TI) ou EP associado ao placebo (tratamento comparador - TC). Na segunda fase (90 dias), os pacientes receberam apenas o tratamento oral com EP ou placebo. O desenho do estudo está descrito na Figura 1.

Em cada visita (D0, D30, D60, D90, D120, D150 e D180), os pacientes foram avaliados clinicamente, e os resultados em relação à escala Investigator Global Assessment (IGA) foram registrados.

### Critérios de eficácia

As variáveis primárias do estudo foram a redução da pontuação da escala IGA para grau 1 ou grau zero bem como a

redução do número total de lesões inflamatórias e não inflamatórias na região facial. Para quantificação de IGA, foram consideradas avaliações segundo escala estabelecida de pontuação:

0 = Pele limpa: hiperpigmentação residual e eritema podem estar presentes;

1 = Quase limpa: alguns comedões espalhados e algumas pequenas pápulas;

2 = Leve: menos da metade da face acometida, alguns comedões e algumas pápulas e pústulas;

3 = Moderado: mais da metade da face acometida, alguns comedões e algumas pápulas e pústulas. Um nódulo pode estar presente;

4 = Severo: todo o rosto gravemente acometido por comedões, numerosas pápulas e pústulas e alguns nódulos e cistos.

### Análise estatística

Os resultados obtidos das avaliações clínicas, instrumentais e subjetivas foram comparados entre os tempos experimentais e, posteriormente, entre os tratamentos. Os testes de hipótese utilizados no estudo tiveram nível de significância de 95%, e o poder estatístico destes testes foi acima de 80%. Foram realizadas análises descritivas das variáveis em estudo por meio de tabelas de frequências e estatísticas descritivas. O percentual de participantes com redução do número total de lesões inflamatórias e não inflamatórias e o percentual de participantes com regressão do escore da escala IGA para sem lesões (nota zero) ou quase sem lesões (nota 1) foram avaliados por meio do teste z para comparação de duas proporções.

Os resultados foram considerados estatisticamente significantes ao nível de significância de 5% (valor  $p \leq 0,05$ ). O nível de significância foi controlado rejeitando-se as hipóteses nulas se o p-valor fosse menor ou igual a 5%.

## RESULTADOS

### Características clínicas basais

Foram selecionados 400 pacientes. Um total de 146 participantes foi considerado perda de seguimento; 34 foram excluídos por baixa aderência; e oito foram descontinuados por eventos adversos. Sendo assim, 212 pacientes finalizaram o estudo, sendo 107 do grupo de tratamento-teste e 105 do grupo de tratamento comparador. A faixa etária dos participantes finalizados foi de 12 a 35 anos, com média de 17 anos. As características clínicas basais estão descritas na tabela 1. A distribuição dos pacientes foi homogênea em ambos os grupos.

### Eficácia

#### Redução na escala IGA para 0 ou 1

O parâmetro primário de eficácia, redução da escala de IGA para 0 ou 1, foi avaliado por meio da comparação das proporções em cada um dos tempos, a partir de D30. Na tabela 2, estão os resultados descritivos de médias e desvios-padrão de IGA em ambos os grupos. Para a comparação das proporções em cada um dos tempos a partir de D30, foi analisada a proporção

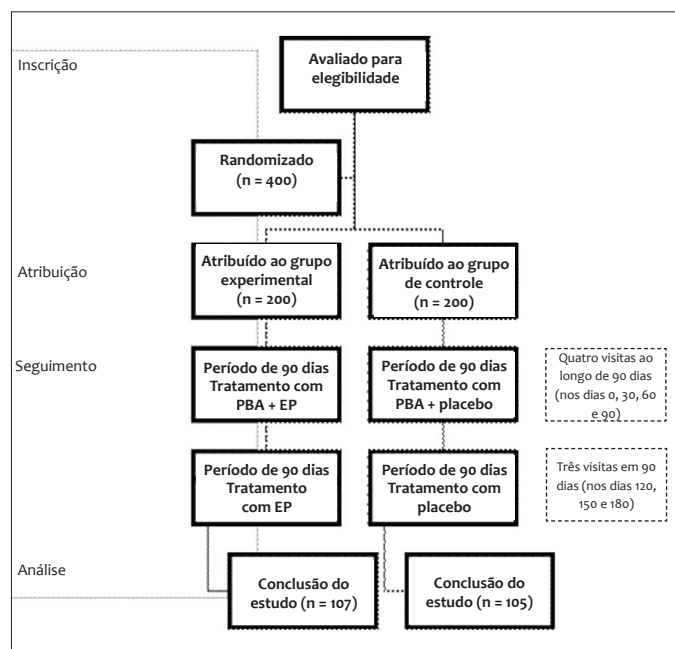


FIGURA 1: Desenho do estudo

Tabela 1: Características clínicas basais dos pacientes de ambos os grupos

Parâmetro	TI	TC	p-valor
<b>N</b>	107	105	
	38,3	39,1	0,913
Feminino (%)	61,7	60,9	
<b>IGA</b>			
Média $\pm$ DP	2 (2 – 3)	3 (2 – 3)	0,1701
<b>Lesões totais</b>			
Média $\pm$ DP	67 (46 – 105)	72 (53 – 110)	0,1894
<b>Lesões inflamatórias</b>			
Média $\pm$ DP	14 (6 – 22)	18 (13 – 24)	0,0022
<b>Lesões não inflamatórias</b>			
Média $\pm$ DP	52 (34 – 80)	55 (36 – 84)	0,6405

de pacientes com IGA 1 ou 0 em relação ao total de pacientes no referido tempo (Tabela 3). Os resultados indicam que houve uma diferença significativa na proporção de participantes com IGA 0 ou 1, sendo o grupo TI superior ao grupo TC em todos os tempos experimentais ( $p < 0,05$ ) (Tabelas 4 e 5).

#### Redução do número de lesões inflamatórias

Os resultados descritivos em relação ao número de lesões inflamatórias de ambos os grupos estão descritos na tabela 6. A tabela 7 apresenta a proporção de pacientes que apresentaram redução da contagem de lesões inflamatórias entre o tempo determinado e o tempo zero. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os dois grupos em nenhum tempo experimental. Entretanto, em todos os tempos experimentais, a proporção de pacientes que apresentaram redução das lesões inflamatórias foi superior no grupo TI se comparado ao TC, embora sem significância estatística.

#### Redução do número de lesões não inflamatórias

Os resultados descritivos em relação ao número de lesões não inflamatórias de ambos os grupos estão descritos na tabela 8. A tabela 9 apresenta a proporção de pacientes que apresentaram redução da contagem de lesões não inflamatórias entre o tempo

determinado e o tempo zero. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os dois grupos em nenhum tempo experimental. Entretanto, em todos os tempos experimentais, a proporção de voluntários que apresentaram redução das lesões inflamatórias foi superior no grupo investigacional se comparado ao grupo comparador. Entretanto, sem significância estatística.

#### Eventos adversos

No grupo que recebeu o tratamento investigacional, um paciente apresentou evento adverso de possível relação e sete pacientes apresentaram eventos adversos de relação improvável com o medicamento probiótico EP. Estes eventos foram sintomas gastrointestinais leves, como náuseas, dor de estômago e azia. Nesse mesmo grupo, 73 pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao medicamento tópico PBA. Destes eventos, um foi categorizado como relacionado ao produto, 37 como prováveis, 30 como possíveis e cinco como improváveis. Estes eventos foram sinais e sintomas cutâneos, como eritema, edema, prurido e ardência no local da aplicação. Todos os pacientes recuperaram-se ou permaneceram estáveis.

Já no grupo que recebeu o tratamento comparador, foram relatados um evento adverso de relação possível e um evento

TABELA 2: Descrição dos resultados de IGA em todos os tempos

Parâmetro	TI	TC	p-valor
<b>Basal (Média<math>\pm</math>DP)</b>	2,5 $\pm$ 0,50	2,5 $\pm$ 0,50	
<b>D30 (Média<math>\pm</math>DP)</b>	1,7 $\pm$ 0,81	1,9 $\pm$ 0,88	0,0445
<b>D60 (Média<math>\pm</math>DP)</b>	1,4 $\pm$ 0,78	1,7 $\pm$ 0,78	0,0079
<b>D90 (Média<math>\pm</math>DP)</b>	1,2 $\pm$ 0,69	1,5 $\pm$ 0,71	0,0016
<b>D120 (Média<math>\pm</math>DP)</b>	1,2 $\pm$ 0,65	1,5 $\pm$ 0,72	0,0015
<b>D150 (Média<math>\pm</math>DP)</b>	1,2 $\pm$ 0,65	1,3 $\pm$ 0,78	0,0027
<b>D180 (Média<math>\pm</math>DP)</b>	1,1 $\pm$ 0,68	1,4 $\pm$ 0,72	0,0218

**TABELA 3: Proporção de regressão (Prop) de IGA (0 ou 1) comparando-se o tratamento investigacional ao tratamento comparador**

Tempo	Prop (TI)	n (TI)	Prop (TC)	n (TC)	z	p-valor
D30	0,467	107	0,352	105	1,7006	0,0445
D60	0,623	107	0,457	105	2,4118	0,0079
D90	0,738	107	0,544	105	2,9426	0,0016
D120	0,738	107	0,543	105	2,9671	0,0015
D150	0,785	107	0,61	105	2,7833	0,0027
D180	0,774	107	0,648	105	2,018	0,0218

**TABELA 4: Número de lesões total**

Tempo	D0	D30	D60	D90	D120	D150	D180
<b>TI</b>							
N	107	107	107	107	107	107	107
Média	76,2	37,7	26,6	21,1	25,7	27,8	25
Mediana	67	34	20	15	16	22	19
Desvio-padrão	40,29	25,77	20,33	18,10	29,05	27,56	24,90
<b>TC</b>							
N	105	105	105	105	105	105	105
Média	84,0	49,1	37,3	31,9	36,8	32,2	33
Mediana	72	34	31	24,5	31	27	24
Desvio-padrão	45	50,76	29,22	28,94	31,44	26,67	33,06

adverso de relação improvável com o tratamento placebo. Neste grupo, 70 pacientes apresentaram eventos adversos relacionados ao uso do PBA. Estes eventos foram sinais e sintomas na pele, como eritema, edema, prurido e ardência no local da aplicação. Destes eventos, 33 foram categorizados como prováveis, 29 como possíveis e oito como improváveis em relação ao produto investigacional. Todos os pacientes recuperaram-se.

## DISCUSSÃO

Os dados obtidos no presente estudo demonstram que o uso de probiótico oral (*Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*) associado à combinação fixa de peróxido de benzoíla 2,5% e adapaleno 0,1% apresenta eficácia superior quando comparado com o mesmo produto tópico associado ao placebo no tratamento da acne leve a moderada. Um dos parâmetros primários de eficácia do estudo foi a redução da pontuação da escala IGA para 0 ou 1. A escala em questão é dividida em cinco categorias, de 0 a 4, sendo que 0 significa ausência total de lesões e 4 indica a maior severidade da acne, com todo o rosto do paciente gravemente acometido por comedões, pápulas, pústulas e alguns nódulos e cistos. Na primeira visita do estudo, a média de IGA em ambos os grupos (TI e TC) foi de 2,5, com desvio-padrão de

0,5. A primeira fase do estudo teve duração de 90 dias, com visitas a cada 30 dias. Em todas essas visitas, houve superioridade na proporção de pacientes com IGA 0 ou 1 no grupo que recebeu o tratamento investigacional em relação ao grupo comparador ( $p < 0,05$ ). Na visita de 90 dias, a média de IGA no grupo que recebeu o tratamento investigacional foi de 1,2, com desvio-padrão de 0,69. Já no grupo comparador, a média de IGA foi de 1,5, com desvio-padrão de 0,71 ( $p < 0,05$ ).

Já na segunda fase do estudo, que durou 90 dias, o tratamento tópico foi suspenso, de modo que o grupo teste continuou a receber o tratamento oral com probiótico e o grupo-controle continuou a receber placebo. Durante esse período, as médias de IGA foram inferiores em todas as avaliações (120, 150 e 180 dias) para o grupo que recebeu o tratamento com probiótico, sendo que, na última visita, o valor encontrado para este grupo foi de 1,1, com desvio-padrão de 0,68, comparado a 1,4 no grupo-controle, com desvio-padrão de 0,72 ( $p < 0,05$ ).

Os dados também revelaram uma tendência de resultados superiores no grupo que recebeu o tratamento investigacional em relação à redução do número total de lesões, lesões inflamatórias e não inflamatórias, ainda que sem significância estatística.

TABELA 5: Proporção de regressão de IGA (0 ou 1) comparando-se TI e TC

Tempo	Prop (TI)	n (TI)	Prop (TC)	n (TC)	z	p-valor
D30	0,907	107	0,914	105	-0,1974	0,5782
D60	0,935	107	0,943	105	-0,2512	0,5992
D90	0,963	107	0,933	105	0,9776	0,1641
D120	0,916	107	0,905	105	0,2836	0,3884
D150	0,944	107	0,975	105	0,5896	0,2777
D180	0,944	107	0,943	105	0,0336	0,4866

TABELA 6: Descritivo de lesões inflamatórias

Tempo	D0	D30	D60	D90	D120	D150	D180
TI							
N	107	107	107	107	107	107	107
Média	15,4	8,2	7,5	5,7	6,1	6,3	6,1
Mediana	14	6	5	4	5	4	4
Desvio-padrão	11,36	8,1	7,74	6,28	6,29	7,73	6,69
TC							
N	105	105	105	105	105	105	105
Média	19,5	11,4	10	7,8	8,6	8,6	8,4
Mediana	18	9	7	6	6	7	7
Desvio-padrão	10,28	9,24	9,21	7,33	7,92	8,11	7,43

A administração do tratamento com EP durante 90 dias mostrou-se segura na população estudada, sendo que apenas um paciente apresentou evento adverso possivelmente relacionado ao tratamento, e sete pacientes apresentaram eventos adversos de relação improvável com o tratamento. Estes eventos foram sintomas gastrointestinais leves, como náuseas, dor de estômago e azia, e não determinaram a descontinuação dos pacientes do estudo.

O conjunto de dados apresentados indica que, nas circunstâncias e limitações definidas no presente estudo, o tratamento com o probiótico EP associado ao medicamento de uso tópico, composto de peróxido de benzoíla 2,5% e adapaleno 0,1%, é mais eficaz do que o tratamento composto apenas de peróxido de benzoíla 2,5% e adapaleno 0,1% em pacientes com acne leve a moderada, com poucos eventos adversos relatados.

Conforme relatado em um recente artigo de Navarro-López et al. (2021)<sup>16</sup>, há um crescente número de estudos atuais relacionando a disbiose intestinal e cutânea com a fisiopatologia da acne bem como com outras doenças, como dermatite atópica e psoríase. Vários estudos fornecem evidências da influência dos tratamentos probióticos que visam à modulação da pele e da microbiota intestinal nessas doenças e uma influência positiva dos probióticos administrados por via oral no curso dessas der-

matoses. Embora os estudos clínicos com probióticos para o tratamento de acne ainda sejam escassos na literatura, a diminuição na diversidade da microbiota intestinal em pacientes com acne tem sido demonstrada em diversos estudos atuais.<sup>17,18</sup> Portanto, é plausível pensar que o uso de probióticos como terapia adjuvante possua um papel relevante no tratamento e prognóstico desta doença.

Em 2013, Jung et al. usaram uma mistura probiótica com cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* e *Bifidobacterium bifidum* em 45 adultos com acne. Houve uma redução de 67% na contagem de lesões em 12 semanas de tratamento e uma redução de 82% quando a mistura probiótica foi combinada com minociclina oral.<sup>14</sup> Esses dados são compatíveis com aqueles encontrados neste estudo, embora não tenha existido o tratamento com antibióticos orais. Se considerarmos a visita de 90 dias, em nosso estudo houve redução de 72% na contagem de lesões no grupo que recebeu tratamento investigacional.

Em um estudo clínico de 2021, Kim et al. demonstraram diminuição de 33,2% na contagem total de lesões em 12 semanas de tratamento com *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophiles*.<sup>19</sup> Resultados semelhantes foram encontrados por Fabbrocini et al. em um estudo que avaliou o efeito da admi-



TABELA 7: Proporção das reduções

Tempo	Prop (TI)	n (TI)	Prop (TC)	n (TC)	z	p-valor
D30	0,757	107	0,848	105	-1,6549	0,9510
D60	0,794	107	0,838	105	-0,8211	0,7942
D90	0,785	107	0,923	105	-2,8314	0,9977
D120	0,794	107	0,857	105	-1,2035	0,8856
D150	0,794	107	0,914	105	-2,4702	0,9932
D180	0,841	107	0,886	105	-0,9447	0,8276

TABELA 8: Descritivo de lesões não inflamatórias

Tempo	D0	D30	D60	D90	D120	D150	D180
TI							
N	107	107	107	107	107	107	107
Média	608	29,5	19,1	15,4	19,7	21,4	18,9
Mediana	52	26	14	11	12	16	13
Desvio-padrão	36,73	22,2	16,3	15,48	26,55	23,90	21,51
TC							
N	105	105	105	105	105	105	105
Média	64,4	37,6	27,3	24,1	28,1	23,7	24,6
Mediana	55	26	22	15	22	20	15
Desvio-padrão	42,14	46,84	23,68	24,80	26,89	22,1	29,20

TABELA 9: Proporção das reduções

Tempo	Prop (TI)	n (TI)	Prop (TC)	n (TC)	z	p-valor
D30	0,879	107	0,857	105	0,4593	0,323
D60	0,925	107	0,905	105	0,5347	0,2964
D90	0,953	107	0,904	105	1,3968	0,0812
D120	0,925	107	0,976	105	1,1951	0,116
D150	0,935	107	0,895	105	1,0275	0,1521
D180	0,935	107	0,924	105	0,3058	0,3799

nistração de *Lactobacillus rhamnosus* a um grupo de 20 indivíduos com acne por 12 semanas, obtendo-se uma redução de 32% ( $p < 0,001$ ) em uma escala de 5 pontos.

Embora estes estudos tenham utilizado somente probióticos na avaliação, os resultados corroboram aqueles encontrados neste estudo. Ainda que a comparação entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa em relação à contagem de lesões, houve uma grande redução no número de lesões. Na primeira visita, a média de lesões totais no grupo TI era de 76,2, com desvio-padrão de 40,29, e, na visita de 180 dias, essa média foi reduzida para 25, com desvio-padrão de 24,9.

Atualmente, existe uma necessidade de alternativas ao uso de antibióticos orais para o tratamento da acne. Sabemos que essas medicações estão associadas a riscos, principalmente quando mantidas por tempo prolongado, como infecções oportunistas, processos inflamatórios gastrointestinais e desenvolvimento de resistência bacteriana.<sup>20</sup> Sua prescrição é justificada por sua ação anti-inflamatória e não pela atividade antibacteriana.<sup>21</sup> Sendo assim, o uso dos probióticos orais, devido às suas propriedades imunomoduladoras e seu menor potencial de causar efeitos colaterais, encontra uma possibilidade real, ao se associar às demais alternativas clássicas, de potencializar o tratamento da acne.

Este é o primeiro ensaio clínico a comparar o uso de probiótico oral associado a um tratamento tópico em pacientes brasileiros. Neste ensaio clínico, o período de tratamento foi de 180 dias, um período relativamente extenso comparado a vários ensaios clínicos similares. O tamanho da amostra foi suficiente para a robustez dos dados encontrados. A metodologia do estudo, bem como os parâmetros de eficácia, tais como a escala IGA e a redução do número de lesões, forneceu uma medida quantitativa absoluta de melhora, e estes mesmos parâmetros de avaliação já foram utilizados em outros ensaios clínicos.<sup>22</sup> O cegamento dos avaliadores que geram esses resultados para alocações de tratamento também permitiu evitar o viés de avaliação. Novos estudos precisam avaliar quantitativa e qualitativamente o microbioma da pele e do intestino antes e depois do tratamen-

to bem como os principais mediadores e proteínas envolvidas, como substância P, expressão de IGF-1, insulina, interleucina 17, entre outros.

## CONCLUSÃO

O Exímia Probiac® associado ao produto Epiduo® mostraram eficácia superior ao tratamento com Epiduo® associado ao placebo na redução da escala IGA em pacientes com acne leve a moderada, com significância estatística, e na redução da contagem de lesões (inflamatórias e não inflamatórias), sem significância estatística. O tratamento-teste foi seguro e bem tolerado. À luz das evidências sobre eficácia e segurança, o Exímia Probiac® deve ser considerado na terapia adjuvante para o controle da acne.

**Observação:** esse foi um estudo patrocinado. ●

## REFERÊNCIAS:

1. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):3-12.
2. Habeshian KA, Cohen BA. Current issues in the treatment of acne vulgaris. *Pediatrics*. 2020;145(Suppl 2):S225-S30.
3. Koo JY, Smith LL. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol*. 1991;8(3):185-8.
4. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
5. Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. *Med J Aust*. 2017;206(1):41-5.
6. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl 2):5-14.
7. Kircik LH. Re-evaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):s57-60.
8. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(5):337-49.
9. Ozdarska K, Osucha K, Savitskiy S, Malejczyk J, Galus R. Rola diety w patogenezie trądzika pospolitego [Diet in pathogenesis of acne vulgaris]. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(256):186-9.
10. Osher E, Macaulay VM. Therapeutic targeting of the IGF axis. *Cells*. 2019;8(8):895.
11. Aktaş Karabay E, Saltık ZA, Unay Demirel Ö. Evaluation of serum FoxO1, mTORC1, IGF-1, IGFBP-3 levels, and metabolic syndrome components in patients with acne vulgaris: a prospective case-control study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13887.
12. Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating acne vulgaris: a review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13279.
13. Dessinioti C, Dreno B. Acne treatments: future trajectories. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(8):955-61.
14. 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. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(2):114-22.
15. Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes*. 2016;7(5):625-30.
16. Navarro-López V, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Sánchez-Pellicer P, Agüera-Santos J, Navarro-Moratalla L. Probiotics in the therapeutic arsenal of dermatologists. *Microorganisms*. 2021;9(7):1513.
17. Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(8):783-90.
18. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang CL, Jiang W. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*. 2018;45(10):1166-71.
19. Kim MJ, Kim KP, Choi E, Yim JH, Choi C, Yun HS, et al. Effects of Lactobacillus plantarum CJLP55 on clinical improvement, skin condition and urine bacterial extracellular vesicles in patients with acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*. 2021;13(4):1368.
20. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1-S23.
21. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Webster GF. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance. *Cutis*. 2007;79(6 Suppl):9-25.
22. Semprini A, Braithwaite I, Corin A, Sheahan D, Tofield C, Helm C, et al. Randomised controlled trial of topical kanuka honey for the treatment of acne. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009448.



#### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Marco Alexandre Rocha**  ORCID 0000-0003-1090-177X

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Sergio Schalka**  ORCID 0000-0003-2425-7962

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Thais Helena Matsuda Yoshizumi**  ORCID 0000-0002-7197-5118

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

**Fernanda Calvente Bayan**  ORCID 0000-0002-2455-939X

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

**Vinicius Fontanesi Blum**  ORCID 0000-0002-3202-2453

Contribuição do autor: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.