

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Novas metodologias para prevenção e tratamento de condições da
pele baseadas na modulação do microbioma - Probióticos,
Prebióticos e Simbióticos**

Marina Mancini

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof. Dr. Christian Hoffmann

São Paulo

2019

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5. CONCLUSÃO	31
6. BIBLIOGRAFIA	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
EWMA	<i>European Wound Management Association</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ISAPP	<i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i>
MAPA	Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento

RESUMO

MANCINI, M. **Novas metodologias para prevenção e tratamento de condições da pele baseadas na modulação do microbioma - Probióticos, Prebióticos e Simbióticos**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-chave: Microbioma da Pele, Probióticos, Disbiose

INTRODUÇÃO: A pele é habitada por uma grande diversidade de espécies de microrganismos, que juntos formam um ecossistema complexo e dinâmico, o microbioma da pele. O desequilíbrio desse microbioma tem se mostrado como um fator importante nos mecanismos de condições de pele, como dermatite atópica, acne e cicatrização tardia. O tratamento de referência atualmente utilizado para essas condições apresenta limitações e induz efeitos adversos nos pacientes. Assim, como já estudado para microbioma gastrointestinal, existem indícios de que a modulação do microbioma por prebióticos, probióticos e simbióticos também pode ser benéfica para a pele e atuar como alternativa terapêutica nessas condições.

OBJETIVO: Compilar novas metodologias cosméticas baseadas no uso e preservação de bactérias benéficas (probióticos, prebióticos e simbióticos) para o tratamento e prevenção de complicações da pele, tais como dermatite atópica, acne e cicatrização.

MATERIAIS E MÉTODOS: Busca ativa de artigos científicos sobre o tema nas bases de dados internacionais Web of Science, SciFinder, Science Direct e Pubmed abordando trabalhos relacionados ao estudo da utilização da modulação do microbioma como alternativa à prevenção ou ao tratamento de condições da pele nos últimos 10 anos (2009-2019).

RESULTADOS: Foram encontrados diversos estudos de avaliação da modulação do microbioma como alternativa de tratamento de condições de pele, como dermatite atópica, acne e cicatrização, utilizando abordagens baseadas, tanto em probióticos, como em prebióticos e simbióticos. Além de serem mais acessíveis, os estudos indicaram uma boa eficácia dos tratamentos alternativos, com grande tolerabilidade e menos efeitos adversos que os tratamentos de referência.

CONCLUSÃO: Existe um grande interesse na aplicação das abordagens de modulação do microbioma como alternativas terapêuticas, porém, ainda são necessários alguns passos, como a regulamentação dessa nova forma de tratamento e o treinamento de profissionais da saúde, para viabilizar a disponibilização dessas alternativas no mercado. Além disso, são necessários mais estudos para compreender e individualidade do microbioma de cada indivíduo e os efeitos específicos de cada cepa ou espécie estudadas para garantir a maior eficácia e segurança desse tratamento para os pacientes.

1. INTRODUÇÃO

O corpo humano é habitado por comunidades complexas de microrganismos, que juntas compõem o microbioma. Essas comunidades microbianas se relacionam de forma comensal com o organismo humano, atuando em diversos aspectos da saúde do seu hospedeiro através, por exemplo, da síntese de compostos essenciais, proteção contra agentes patógenos e modulação do sistema imune (Paulino, 2017).

Apesar de se apresentar como um ambiente inóspito por seu pH ácido e constante descamação (Mottin e Suyenaga, 2018), a pele também é habitada por mais de cem espécies diferentes de microrganismos e mais de um milhão de microrganismos por centímetro quadrado (Tavaria, 2017), que formam um ecossistema complexo e dinâmico, o microbioma da pele.

A pele é o maior órgão do corpo humano e a maior interface com o ambiente externo (Tavaria, 2017), cumprindo o papel de proteção contra desidratação e contra agressões externas, sendo elas físicas, químicas ou infecciosas (Gueniche et al., 2014). O microbioma da pele faz parte dessa barreira, agindo como a primeira linha de defesa do organismo, pela produção de peptídeos antimicrobianos e estimulando o sistema imune do hospedeiro (Tavaria, 2017). Como parte de uma relação simbiótica, as duas partes são favorecidas pela sua interação, assim, o hospedeiro fornece, em troca, um ambiente diverso para a colonização aos microrganismos (Musthaq et al., 2018).

Composta por cepas transientes ou residentes, que podem ser benéficas, essencialmente neutras, patogênicas ou potencialmente patogênicas (Al-Ghazzewi e Tester, 2014), a diversidade do microbioma da pele depende de diversos fatores internos e externos, como idade, gênero, predisposição genética, estilo de vida, variando até de acordo com a hidratação, pH, temperatura e composição de proteínas e lipídeos de cada local da pele (Tavaria, 2017). Apesar disso, os filos predominantes são comuns entre os indivíduos: Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes representam juntos 99% de todo o

microbioma da pele, sendo que os principais gêneros são *Corynebacteria*, *Propionibacteria* e *Staphylococci* (Mottin e Suyenaga, 2018).

Sendo um ecossistema dinâmico, o microbioma da pele sofre pequenas alterações normais ao longo do tempo, de acordo com a dieta e práticas de higiene, por exemplo. Porém, algumas mudanças podem interferir na relação comensal hospedeiro-microbioma, causando complicações da pele. Essas mudanças desenvolvem a denominada disbiose, que na pele é caracterizada pela perda da integridade da barreira física e pela depressão do sistema imune do hospedeiro (Branco e Guimarães, 2015), como demonstrado na figura 1.

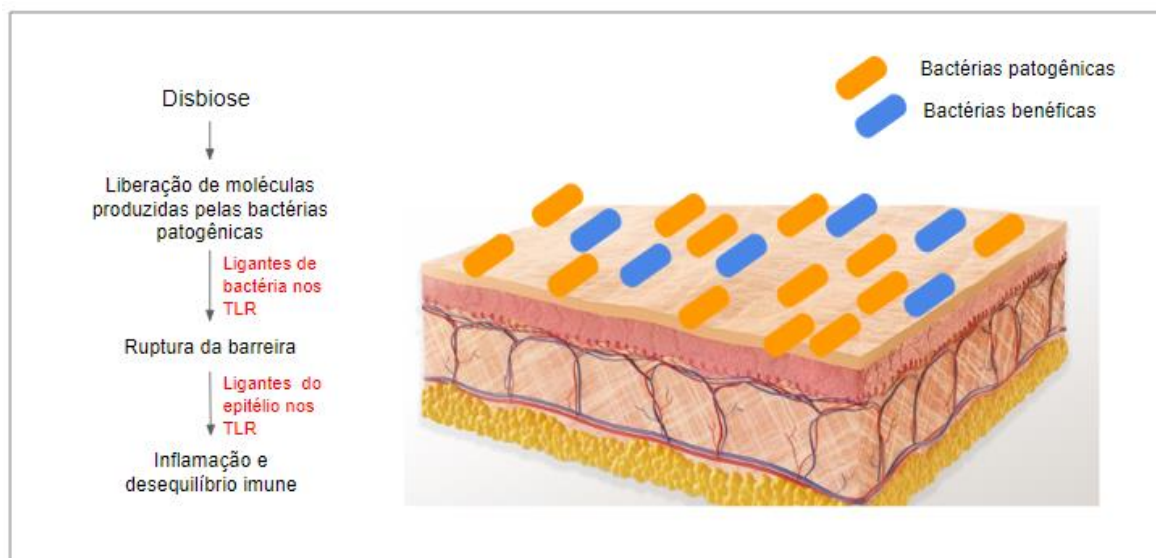


Figura 1: Representação do desequilíbrio do microbioma.

1.1 MICROBIOMA CUTÂNEO, PROBIOTICOS, PREBIOTICOS E SIMBIOTICOS

Os recentes avanços nas tecnologias de sequenciamento de DNA possibilitaram o estudo mais profundo a respeito da relação da disbiose com algumas condições dermatológicas (Zeeuwen et al., 2013), possibilitando a descoberta de novas alternativas terapêuticas, que atuam pela modulação do microbioma: probióticos, prebióticos e simbióticos.

De acordo com a Instrução Normativa nº 44 do Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) revisada em 2018, os probióticos são “cepas de micro-organismos vivos (viáveis), que agem como auxiliares na recomposição da microbiota do trato digestório dos animais, contribuindo para o seu equilíbrio”, porém, nos últimos anos, o interesse na utilização de probióticos vai além da saúde intestinal, abrangendo também a saúde da pele, entre outros fatores. Hoje, é possível encontrar probióticos em diversos itens domésticos, desde iogurtes até produtos cosméticos. Por isso, a definição atual mais aceita internacionalmente é mais abrangente: segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura da Organização Mundial da Saúde (FAO-OMS), “os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (Hill et al., 2014).

Os probióticos têm a função de restabelecer o equilíbrio da microbiota através de quatro mecanismos de ação básicos bem estudados: produção de peptídeos antimicrobianos, competição com patógenos por nutrientes e pela adesão ao epitélio, imunomodulação do hospedeiro e inibição da produção de toxinas bacterianas (Markowiak e a Slizewska, 2017).

A utilização de probióticos já é bem documentada na melhora de diversas condições intestinais, como diarreia e intolerância à lactose. Nessas doenças, os microrganismos mais utilizados na modulação do microbioma são *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* e *Enterococci*. Estes microrganismos já estão presentes no intestino humano em condições normais, o que justifica o seu excelente padrão de segurança, sendo bem tolerados inclusive em estudos feitos com crianças (Nole et al., 2014).

Diferente dos probióticos, os prebióticos não se referem a microrganismos vivos. Sua definição está descrita na mesma Instrução Normativa nº 44 do MAPA e se refere a “ingredientes que não são digeridos pelas enzimas digestivas do hospedeiro, mas que são fermentados pela microbiota do trato digestório dos animais, contribuindo para o seu equilíbrio”. Já a definição da Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP) descreve: “prebióticos são substratos seletivamente utilizados pelos microrganismos do

hospedeiro conferindo benefícios à saúde”. O termo prebiótico, foi designado inicialmente para descrever materiais, geralmente carboidratos, que promovem o crescimento de microrganismos benéficos quando ingeridos. Portanto, assim como os probióticos, a função dos prebióticos também é restabelecer o equilíbrio da microbiota.

Os principais exemplos de prebióticos são: frutooligossacarídeos (FOS), galactooligossacarídeos (GOS) e inulina. Pesquisas recentes têm mostrado a mesma relação benéfica com a utilização de prebióticos para a pele, tanto via suplementação, como por via tópica (Al-Ghazzewi e Tester, 2014), o que salienta a oportunidade de utilizá-los como uma nova alternativa terapêutica para condições de pele.

Com relação à formulação, produtos para cuidado da pele contendo microrganismos probióticos viáveis apresentam grandes desafios na manutenção da viabilidade do microrganismo e da estabilidade da formulação (Branco e Guimarães, 2015). Por conta disso, existem estudos que avaliam a eficácia de probióticos no estado inativo, como na forma de lisados (Gueniche et al., 2009), o que facilitaria o desenvolvimento de formulações. Nesse caso, a formulação recebe uma nova nomenclatura específica: pósbióticos. Já para os produtos para cuidado da pele que contêm prebióticos, há uma maior facilidade de manter a sua estabilidade e também as características e funções do ativo, já que substratos fermentáveis são moléculas relativamente mais estáveis e não apresentam potencial de replicação (Branco e Guimarães, 2015).

Com o interesse crescente por probióticos e prebióticos no estudo de novas alternativas terapêuticas para diferentes condições, as estratégias para melhorar o desempenho dessas alternativas tornam-se valiosas. Os simbióticos são um exemplo dentre essas estratégias (Branco e Guimarães, 2015). Por definição, os simbióticos são “produtos que contêm tanto probióticos como prebióticos” (Fuchs-Tarlovsky et al., 2016) e, dessa forma, combinam os efeitos dos dois grupos para restabelecer o equilíbrio da microbiota (Figura 2).

Tanto os probióticos, como os prebióticos e simbióticos, são bem estudados por sua ação benéfica na microbiota intestinal e são amplamente comercializados

e consumidos por essa função, principalmente em suplementos alimentares e alimentos funcionais (Tavaria, 2017). Portanto, parece interessante também avaliar a ação desses métodos na modulação do microbioma da pele como uma forma de buscar novas alternativas aos tratamentos convencionais para condições de pele.

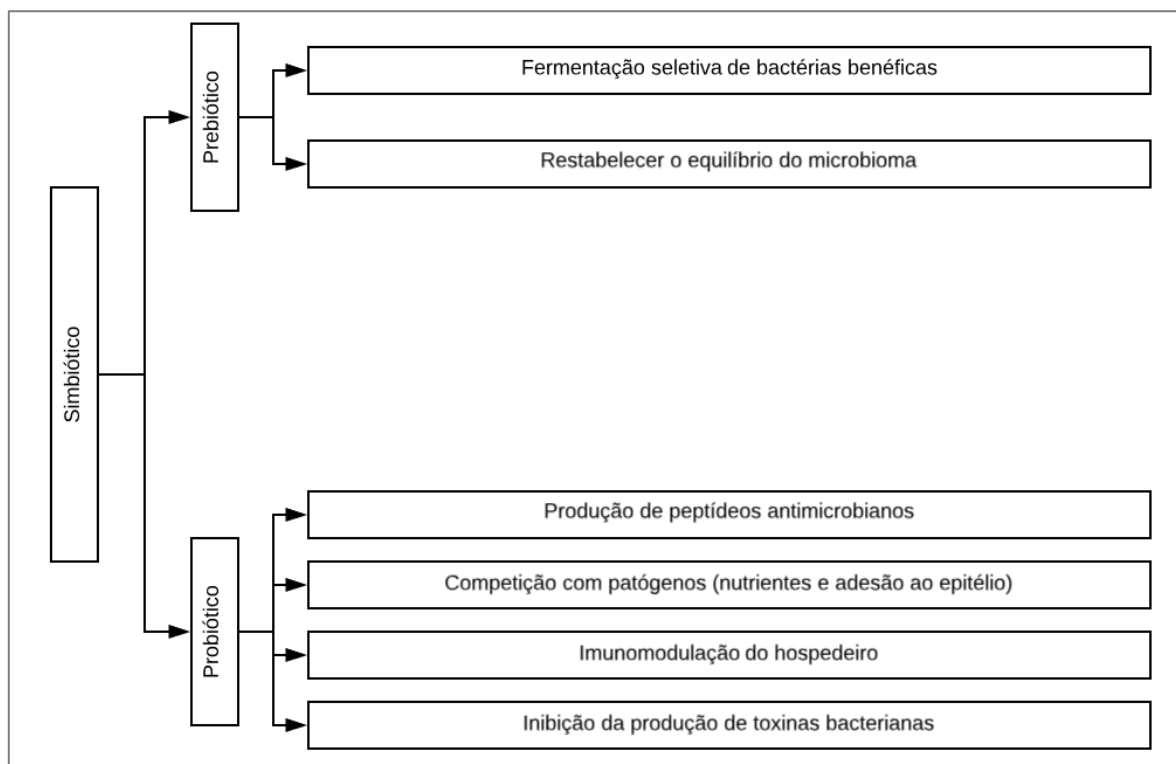


Figura 2: Esquema de mecanismos de ação dos simbióticos, probióticos e prebióticos.

Os estudos envolvendo modulação do microbioma para tratamento e prevenção de condições de pele utilizam tanto abordagens de uso sistêmico, como de aplicação tópica, sendo que as duas formas de administração apresentam resultados relevantes para uma potencial utilização como alternativa terapêutica de condições de pele. Apesar da maioria dos estudos da utilização probióticos para a saúde da pele focarem na forma de administração sistêmica, existe um amplo interesse na modulação do microbioma via aplicação tópica (Rosignoli et al., 2018). Para a utilização na pele, a via tópica de administração é vantajosa quando as cepas têm a capacidade de sobreviver na superfície das

células epiteliais, já que existem composições microbianas específicas em diferentes nichos, possibilitando uma intervenção de acordo com a localização da aplicação, o que pode aumentar os benefícios gerados. Além disso, a pele é um órgão acessível para essa forma de administração, também sendo mais fácil de monitorar e documentar alterações (Branco e Guimarães, 2015).

Diversas complicações de pele têm evidenciado a disbiose como um dos fatores da doença, o que justifica a pesquisa de intervenções baseadas na modulação do microbioma para essas condições. Dentre as condições mais estudadas e que apresentam mais evidências de tratamento com probióticos, prebióticos e simbióticos estão: dermatite atópica, acne e complicações da cicatrização.

1.2 DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica é uma doença dermatológica inflamatória crônica de origem multifatorial, que causa a ruptura da barreira da pele (Rosignoli et al., 2018). Sua manifestação é feita na forma de eczema e, por isso, também pode ser chamada de eczema atópico. Suas lesões características são pruriginosas, eritematosas e escamosas, normalmente localizadas em regiões de dobras da pele. Seu início ocorre na faixa dos dois anos de idade, na maioria dos casos, sendo que apenas 10% dos pacientes são diagnosticados após os cinco anos de idade (Berke et al., 2012). O eczema se manifesta de forma cíclica durante a infância, podendo se prolongar até a idade adulta, porém, 70% dos casos apresentam melhora gradual ao final da infância (Antunes et al., 2017). De acordo com o Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC), a prevalência média de dermatite atópica no Brasil era de 6,8% entre as crianças e 4,7% entre os adolescentes no ano de 2008. Não existem dados mais recentes para o Brasil, porém, a prevalência da doença tem sido cada vez maior em países industrializados, onde foi observado um aumento da prevalência da doença de 15 para 30% em crianças, e de 2 para 10% em adultos nos últimos trinta anos (Blanchet-Réthoré et al., 2017).

Como um dos fatores de sua etiologia, existem evidências de uma correlação genética por um defeito na proteína filagrina, que causaria a ruptura na barreira da pele e, dessa forma, as células imunes do organismo entrariam em contato com os antígenos externos, levando à inflamação crônica e consequentemente à coceira. Coçar a área inflamada pode, então, provocar arranhões que intensificam a lesão e favorecer a infecção do local por bactérias patogênicas ou potencialmente patogênicas (Berke et al., 2012).

Outro fator da sua patogênese está relacionado com a composição de ceramidas no estrato córneo, que é afetada pela ruptura da barreira pele que ocorre nos pacientes que apresentam dermatite atópica. Nesses pacientes, é observada uma deficiência na função das enzimas que produzem as ceramidas junto com uma expressão exacerbada das enzimas que degradam essas ceramidas, o que justifica a pele ressecada e a sensibilidade desses pacientes a fatores externos.

Com relação ao microbioma da pele, pacientes com dermatite atópica apresentam uma menor diversidade microbiana nos locais de lesão, sendo que há um aumento da colonização por *Staphylococcus aureus*. Essa bactéria, então, libera exoproteínas que facilitam a ruptura da barreira da pele, permitindo a invasão por agentes externos e ativando o sistema imune, levando ao estado inflamatório observado na doença (Rosignoli et al., 2018). Dessa forma, quase 80% dos pacientes com dermatite atópica apresentam altos níveis de células TH₂ e anticorpos do tipo IgE, que caracterizam o estado inflamatório (Gueniche, 2008). Além disso, existe na patogênese a colonização da pele por bactérias que secretam a ceramidase, aumentando a degradação de ceramidas e, portanto, intensificando o quadro clínico (Di Marzio et al., 2003).

A colonização por *S. aureus* é prevalente entre 5 a 30% da população saudável e em mais de 90% dos pacientes com dermatite atópica, mesmo em pacientes que não manifestam a infecção, sendo que o aumento da frequência da colonização está relacionado com a severidade da doença (Antunes et al., 2017). Além disso, estudos mais recentes mostraram que o *S. aureus* representa 90% da composição microbiana das lesões durante as exacerbações (Blanchet-Réthoré et

al.,2017). Outro ponto relevante a respeito do microbioma na patogênese da dermatite atópica é a relativa redução da expressão e secreção de peptídeos antimicrobianos pelas bactérias comensais, comparativamente com outras doenças inflamatórias, como a psoríase (Rosignoli et al., 2018).

Sendo uma doença inflamatória crônica, o tratamento de escolha da dermatite atópica é a administração de corticoides tópicos de diferentes potências e doses, de acordo com a severidade da exacerbação. Dessa forma, fármacos mais potentes, como o clobetazol, são utilizados em lesões que apresentam placas e fármacos de potências menores, como a hidrocortisona, são utilizados em lesões menos severas, com o objetivo de regredir a exacerbação. No caso de manifestações mais graves da doença, a utilização de corticosteroides é ainda indicada na fase de remissão da doença. Além disso, o uso de emolientes e estratégias que reduzam a perda de água pela pele são indicados em associação ao tratamento para redução dos sintomas (Berke et al., 2012).

No caso de pacientes que apresentem infecções associadas ao quadro clínico, também é indicado o uso de antibióticos como tratamento, principalmente de agentes antiestafilocócicos. Porém, há um risco de desenvolvimento de resistência a antibióticos por *S.aureus*, já que o tratamento é feito por tempo prolongado (Mottin e Suyenaga, 2018). A infecção por cepas de *S. aureus* resistentes à metilina tem crescido em uma velocidade muito alta. Nos Estados Unidos, por exemplo, a proporção de infecções estafilocócicas metilina resistentes cresceu de 2% em 1974 para 63% em 2010 (Mejía et al., 2010), o que salienta a necessidade de novas alternativas terapêuticas para esses casos.

1.3 ACNE

A acne vulgaris é a condição de pele mais comum entre os humanos (Jonczyk-Matysiak et al., 2017). Mais conhecida como acne, também é uma doença inflamatória crônica da pele, que atinge a unidade pilossebácea, e é causada por quatro fatores principais: excesso de produção sebácea estimulado por hormônios (disseborreia), hiperqueratinização, inflamação e colonização dos folículos capilares por *Propionibacterium acnes* (Mottin e Suyenaga, 2018). O *P.*

acnes é uma bactéria comensal presente em grande quantidade na pele em condições normais e que não está inicialmente relacionada ao desenvolvimento das lesões, porém, ao longo da fisiopatologia da acne, ocorre um desequilíbrio do microbioma da pele, causando a disbiose, a qual induz a proliferação de *P. acnes*, ativando mecanismos inflamatórios e a consequente formação de novas lesões na pele (Dréno, 2017). A pele de adolescentes com acne, por exemplo, apresenta mais de cem vezes mais colônias de *P. acnes* no geral, comparadas com uma pele saudável. Apesar disso, existem evidências de que a presença de cepas específicas desse microrganismo é mais relevante na patologia da doença do que a sua abundância na pele (Jonczyk-Matysiak et al., 2017).

Ainda que também presente na idade adulta, a acne é uma condição dermatológica mais comum durante a puberdade, afetando de 85 a 90% da população em países que praticam uma dieta ocidental. Por esse motivo, alguns dermatologistas consideram, inclusive, que a acne é um processo normal do desenvolvimento (Mottin e Suyenaga, 2018).

O tratamento da acne depende da severidade da condição, mas é geralmente feito pela combinação de um retinoide tópico com um antibiótico tópico. Nos casos mais graves podem ser administrados antibióticos ou hormônios sistêmicos (Hauk, 2017). No entanto, nenhum desses tratamentos leva à resolução total da doença e, a maioria deles, apresenta diversos efeitos adversos que afetam a qualidade de vida dos pacientes (Wang et al., 2014). A isotretinoína (Roacutan®), por exemplo, é um retinoide derivado da vitamina A, teratogênico e muito potente no tratamento da acne, mas que apresenta diversos efeitos adversos que prejudicam a qualidade de vida do paciente, como o ressecamento e irritação da pele e mucosas (Hauk, 2017). Em alguns pacientes, também são relatados efeitos centrais, como distúrbios mentais depressivos e suicidas (Jonczyk-Matysiak et al., 2017). Além disso, o tratamento deve ser feito por tempo prolongado, sendo que o tempo médio de administração de antibióticos em pacientes com acne é de mais de um ano (Jonczyk-Matysiak et al., 2017), o que apresenta um risco de saúde pública pelo desenvolvimento de resistência a esses agentes terapêuticos. Portanto, a acne vulgaris é uma condição da pele que

também apresenta oportunidade do desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas que contribuam para a qualidade de vida do paciente.

1.4 CICATRIZAÇÃO DA PELE

O termo ferida é definido, de acordo com a Associação Europeia de Manejo de Feridas (EWMA), como um corte ou rompimento na continuidade da pele, causado por injúria ou cirurgia. A perda da integridade da barreira forma um ambiente favorável à colonização por microrganismos, tanto provenientes do ambiente externo, quanto do microbioma normal da pele. Dessa forma, a infecção ocorre em todos os tipos de feridas, agudas e crônicas, imediatamente após a lesão. Por outro lado, o organismo responde à ferida como uma situação de estresse, liberando mediadores que podem desequilibrar o microbioma da pele e comprometer o processo de cicatrização (Tsiouris e Tsiouri, 2017).

A cicatrização é um processo que ocorre em quatro etapas: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento. Todas essas fases devem ocorrer na ordem e no intervalo de tempo correto para promover a resolução da lesão, mas existem vários fatores que podem influenciar esse processo durante todas as etapas, como oxigenação, infecção e também o microbioma da pele. Os microrganismos comensais da pele podem influenciar negativamente a cicatrização de feridas através do desequilíbrio desse ecossistema causado pela lesão. A partir disso, pode ocorrer a prevalência de bactérias potencialmente patogênicas. *Staphylococcus*, *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Porphyromonas* e *Streptococcus* são os gêneros de bactéria mais abundantes em ferimentos crônicos (Tsiouris e Tsiouri, 2017).

Logo após o ferimento, ocorre a infecção do local lesionado, que é inicialmente controlada pelo sistema imune do hospedeiro, mas gradualmente os microrganismos desenvolvem biofilmes e resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro. Juntamente com outros fatores de complicação, a infecção pode comprometer o processo de cicatrização, levando ao desenvolvimento de um ferimento crônico e, mais gravemente, de uma ulceração (Tsiouris e Tsiouri, 2017).

O tratamento, em geral, consiste na regulação do estado fisiológico do ferimento, permitindo a ocorrência da cicatrização. Isso significa, manter a nutrição e hidratação do paciente e administrar as comorbidades existentes que podem desregular o estado fisiológico do organismo. É possível também maximizar o potencial de cicatrização a partir do controle da infecção da lesão com antibióticos tópicos, manutenção da oxigenação adequada e desbridamento, mais conhecido como raspagem, que é um procedimento de retirada de material necrótico e de resíduos que podem retardar o processo de cicatrização do ferimento. Além disso, a utilização de curativos adequados também é relevante, como uma forma de prevenir novas injúrias mecânicas (Zielins et al., 2015).

Apesar dos tratamentos disponíveis, a presença de condições desfavoráveis para a cicatrização, como isquemia e diabetes, e o desenvolvimento crescente de resistência a antibióticos pelos microrganismos podem levar a complicações no processo de cicatrização (Jones et al., 2012). A complicação na cicatrização de feridas é uma causa de morbidade e mortalidade relevante em grande parte da população, portanto, o peso econômico e impacto social decorrente dessa condição indicam a necessidade da avaliação de novas alternativas terapêuticas que acelerem o processo de cicatrização e previnam a formação de ferimentos crônicos e úlceras (Tsiouris e Tsiouri, 2017).

Alterações na saúde da pele causam grande desconforto por conta da sua visibilidade, podendo afetar amplamente a qualidade de vida do paciente. Para condições crônicas, que exigem um longo período de tratamento, como acne e dermatite atópica, também há grande influência dos efeitos adversos relacionados ao tratamento, que geralmente não leva à cura dessa condição (Mottin e Suyenaga, 2018). Dessa forma, é ainda mais valiosa a descoberta de novas alternativas de tratamento seguras, com poucos efeitos adversos e que resultem na resolução da condição.

Este trabalho abordará, portanto, as evidências científicas existentes para a utilização de estratégias de modulação do microbioma, principalmente de administração tópica, como alternativas ao tratamento de condições de pele,

avaliando os aspectos envolvidos na disponibilização dessas metodologias de tratamento no mercado.

2. OBJETIVO(S)

Compilar novas metodologias cosméticas baseadas no uso e preservação de bactérias benéficas (probióticos, prebióticos e simbióticos) para o tratamento e prevenção de complicações da pele, tais como dermatite atópica, acne e cicatrização. Além disso, identificar os principais potenciais e limitações de cada tratamento, permitindo a construção de uma revisão de utilidade para ser consultada por pesquisadores de novas alternativas terapêuticas baseadas em mecanismos de modulação da microbiota para condições de pele.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Busca ativa de artigos científicos sobre o tema realizada nas bases de dados internacionais *Web of Science*, *SciFinder*, *Science Direct* e *Pubmed* abordando trabalhos relacionados ao estudo da utilização da modulação do microbioma como alternativa à prevenção ou ao tratamento de condições da pele, usando os termos: “probiotics”, “cosmetic”, “microbiota skin”, “prebiotics” nos últimos 10 anos (2009-2019). Em casos de resultados relevantes para compor a análise, também foram considerados estudos mais antigos.

Na pesquisa, foram incluídos artigos completos publicados em periódicos científicos revisados por pares, publicados em português ou inglês, e com texto completo disponível. Artigos que não apresentaram resumo ou publicados em outra língua foram excluídos.

Os critérios levados em consideração na seleção do material bibliográfico foram títulos e resumos relacionados ao tema, tanto para pesquisa básica (fisiopatologia e tratamentos disponíveis), como para a pesquisa específica (microbioma da pele e utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dada a relevância do desequilíbrio do microbioma na patogênese de diversas condições de pele, a busca por alternativas baseadas na modulação do microbioma para prevenção e tratamento dessas condições é crescente e é foco de diversos estudos científicos que visam entender as oportunidades dessa nova estratégia e otimizar a sua utilização para garantir uma melhor qualidade de vida do paciente.

4.1. DERMATITE ATÓPICA

Como descrito anteriormente, a patogênese da dermatite atópica é fortemente influenciada pela colonização aumentada de *S. aureus* no microbioma da pele dos pacientes, tanto daqueles que manifestam a infecção, quanto dos que apresentam a forma remissiva da doença. Dessa forma, estratégias que reduzam a colonização do microbioma da pele por essa bactéria devem diminuir a exacerbação dos sintomas e a severidade da doença. Além disso, a infecção por cepas de *S. aureus* resistentes à metilina é crescente, sendo necessária a busca de novas alternativas que atinjam a resolução da infecção sem o desenvolvimento de resistência. Nesse contexto, existem estudos que buscam o reequilíbrio da microbiota a partir da utilização dos probióticos e prebióticos como estratégia para a redução da colonização do microbioma por *S. aureus*.

A aplicação tópica de um creme contendo *Streptococcus thermophilus* S244, por exemplo, foi avaliada em onze pacientes com dermatite atópica durante 2 semanas. No antebraço de um dos lados, foi aplicada a formulação experimental e no do outro lado, a formulação controle, cada uma delas duas vezes ao dia. Os resultados mostraram que a formulação probiótica foi bem tolerada, reduziu o eritema, escamação e coceira dos pacientes de forma constante ao longo das

observações, sendo que a formulação controle não apresentou alterações nos sinais e sintomas dos pacientes. Além disso, foi observado um aumento na composição de ceramidas do estrato córneo estimulado pelo probiótico, melhorando a barreira da pele e, reduzindo, assim, a suscetibilidade da pele a agentes externos (Di Marzio et al., 2003). O mecanismo proposto para explicar os efeitos obtidos está relacionado ao aumento na composição de ceramidas no estrato córneo, já que o probiótico utilizado (*S. thermophilus*) apresenta altos níveis da enzima que produz as ceramidas, podendo auxiliar na sua recomposição no estrato córneo dos pacientes. Mais estudos são necessários para comprovar esse mecanismo e para avaliar os efeitos dessa formulação em um universo maior de pacientes (Di Marzio et al., 2003).

Outro estudo avaliou a modulação do microbioma pela utilização de formulações tópicas de diferentes concentrações *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 em amostras de pele reconstruída *in vitro*. Nesse experimento, o probiótico foi termicamente tratado, inibindo o potencial replicativo da bactéria, o que facilita a sua incorporação na formulação, mas sem impedir a sua ação de modulação do microbioma. Esta cepa foi escolhida pela sua capacidade de suportar altas temperaturas sem perder a função (Rosignoli et al., 2018).

Os resultados mostraram uma redução na adesão do *S. aureus* de maneira dose dependente, sendo que, na maior dose testada, a redução na adesão da bactéria foi de 74%. Nesse caso, não existem mecanismos elucidados, mas a hipótese é de que tanto o *S. aureus* como o *L. johnsonii* se ligam à mesma proteína expressa na superfície das células epiteliais, gerando uma competição que provoca essa redução na adesão da bactéria patogênica (Rosignoli et al., 2018).

Além disso, foi observado um aumento na expressão de peptídeos antimicrobianos nos modelos artificiais de pele testados de maneira tempo e dose dependente, ampliando a resposta imune do hospedeiro ao patógeno. Dessa forma, terapias que fortaleçam o sistema imune da pele pelo aumento na expressão de peptídeos microbianos parecem reduzir potencialmente a suscetibilidade dos pacientes à infecção por *S. aureus* (Rosignoli et al., 2018).

A partir dessas hipóteses, o mesmo probiótico foi testado em um estudo aberto e multicêntrico na Alemanha. Vinte e um pacientes diagnosticados com dermatite atópica moderada ou severa e com pelo menos uma lesão exacerbada utilizaram uma formulação contendo *L. johnsonii* NCC 533 duas vezes ao dia durante três semanas. Ao final do estudo, a colonização por *S. aureus* foi reduzida significativamente nas lesões tratadas com o probiótico, comparadas com as lesões não tratadas ou tratadas com hidratantes comuns. Além disso, foi apresentada uma melhora no quadro clínico do paciente ao final do estudo, comparado com o início do tratamento e a formulação probiótica foi bem tolerada (Blanchet-Réthoré et al.,2017).

Com a metodologia de sequenciamento de 16S RNA da microbiota, foi possível observar também a especificidade da ação desse probiótico na modulação do microbioma, sendo que o filo mais significativamente afetado pelo tratamento foi o dos *Firmicutes* e mais especificamente a família Staphylococcaceae (Blanchet-Réthoré et al.,2017).

Outros autores se basearam no impacto positivo das águas termais, comercializadas por fabricantes de cosméticos, na melhora dos sinais e sintomas de pacientes com dermatite atópica. Para isso, dois estudos randomizados e duplo cegos avaliaram a eficácia da aplicação tópica de uma bactéria não patogênica encontrada naturalmente nas águas termais, a *Vitreoscilla filiformis* (Gueniche et al., 2008 e Seité et al., 2017).

No primeiro estudo, setenta e cinco pacientes com dermatite atópica moderada foram divididos de forma randomizada em dois grupos e durante quatro semanas foi avaliada a eficácia da aplicação tópica de um creme contendo 5% de lisado de *V. filiformis*, comparativamente com o placebo. A partir do experimento, os resultados mostraram melhora nos sinais clínicos medidos e no prurido dos pacientes tratados com o probiótico já na segunda semana de tratamento, sendo que não foi observada melhora desses indicadores no grupo placebo. Curiosamente, a perda de água pela barreira da pele apresentou melhora nos dois grupos, demonstrando que o probiótico não agiu nesse aspecto, mas também a

importância da utilização de emolientes no tratamento da dermatite atópica para o restabelecimento da barreira da pele (Gueniche et al., 2008).

O outro estudo foi conduzido em 60 pacientes com dermatite atópica moderada por 28 dias. Metade dos pacientes foram tratados com um emoliente comum e a outra metade com um emoliente experimental, contendo biomassa de *V. filiformis*. A aplicação tópica dessas formulações foi comparada e mostrou que o probiótico melhorou os sinais clínicos da condição, sendo que o placebo apresentou piora nos sinais medidos. Além disso, durante o período considerado, a proporção de pacientes que apresentou agravação da doença foi maior entre os tratados com placebo. No grupo experimental, foi observado também um aumento na colonização por bactérias do gênero *Xanthomonas*, enquanto no grupo placebo houve um aumento da colonização pelo gênero *Staphyococcus*, associado à patogênese da doença (Seité et al., 2017).

Para avaliar os mecanismos de ação do *V. filiformis* na modulação do microbioma da pele, outro autor avaliou as possíveis rotas que são influenciadas por essa bactéria em modelos computacionais preditivos. Os resultados mostraram que o *V. filiformis* é reconhecido pelos receptores TLR2, induzindo no hospedeiro a expressão de um peptídeo antimicrobiano, a β defensina, e estimulando a via da proteína quinase C, que ativa vias para o restabelecimento da barreira da pele (Seite et al., 2013). Dessa forma, o *V. filiformis* é uma bactéria com potencial aplicação em doenças inflamatórias crônicas cutâneas, como a dermatite atópica.

Também existem evidências dos benefícios da utilização de prebióticos para melhorar os sinais e sintomas de dermatite atópica. Um estudo *in vitro* avaliou a utilização de diferentes concentrações de um Glucooligosacarídeo (GOS) na colonização por *S. aureus*. Duas cepas de *S. aureus* isoladas de lesões de pacientes com dermatite atópica foram incubadas na presença e na ausência do prebiótico em membranas de vidro por vinte e quatro horas, em seguida, a superfície foi lavada gentilmente e a adesão dos microrganismos foi avaliada. Os resultados mostraram uma contagem de colônias do patógeno dez vezes menor na presença de GOS a 5%, sendo que o pH foi menor nas soluções contendo

prebiótico, levantando a hipótese de que a adesão do *S. aureus* é inibida em ambientes ácidos. Dessa forma, o GOS é um potencial agente para ser estudado como aplicação tópica para tratamento de pacientes com dermatite atópica (Akiyama et al., 2002).

4.2. ACNE

A acne tem como fator da sua patogênese a infecção por *P. acnes*, ocasionada pela disbiose, a qual induz a colonização exacerbada dessa bactéria, provocando uma resposta inflamatória. Dessa forma, abordagens terapêuticas que reduzam a colonização dos folículos capilares por essa bactéria auxiliam no tratamento e na resolução da inflamação provocada por essa condição, incluindo alternativas terapêuticas que modulem o microbioma.

Um estudo se baseou na evidência de que ácidos graxos de cadeia curta, como o ácido succínico, apresentam potencial de inibir o crescimento de *P. acnes* *in vivo* e *in vitro*. Dessa forma, avaliou a colonização de *P. acnes* em placas de agar na presença de amostras de microbioma da superfície da pele das digitais de voluntários, comparativamente com uma placa estéril. Esse experimento mostrou que a colonização por *P. acnes* foi mais de mil vezes menor quando as amostras de microbioma estavam presentes, ressaltando a interferência de microrganismos comensais na infecção por essa bactéria. A presença ou ausência de glicerol também foi avaliada nas amostras, já que a fermentação desse álcool pelos microrganismos leva à formação de ácidos graxos de cadeia curta. A presença do álcool implicou diferenças nos resultados observados. Para as placas que não continham glicerol, as colônias de *P. acnes* cresceram bem próximas uma das outras, enquanto que as placas na presença do glicerol apresentaram zonas de inibição próximas às impressões digitais dos voluntários, indicando que a fermentação do glicerol por bactérias do microbioma para a formação de ácidos graxos de cadeia curta é um mecanismo importante na inibição do crescimento do *P. acnes* e, dessa forma, pode ser potencialmente utilizado na otimização das alternativas ao tratamento de acne (Wang et al., 2014). As amostras de

microbioma usadas foram sequenciadas e 99% dos genes de 16S rRNA foram identificados como genes das cepas *S. epidermidis* ATCC12228 e *S. epidermidis* RP62A, uma bactéria comensal do microbioma da pele, evidenciando que essa bactéria, em situações fisiológicas, inibe o crescimento de *P. acnes* via fermentação de ácidos graxos (Wang et al., 2014).

O mesmo estudo ainda avaliou a ação da aplicação tópica do ácido succínico, um ácido graxo de cadeia curta, durante três dias em orelhas de camundongos com colonização por *P. acnes*. Foi observado que a inflamação induzida pela colonização por *P. acnes* foi significativamente diminuída no grupo tratado com ácido succínico, indicando que os ácidos graxos de cadeia curta podem apresentar efeitos antiinflamatórios, e que poderiam ser utilizados como alternativa no tratamento da acne (Wang et al., 2014).

Os possíveis mecanismos para esse efeito antiinflamatório envolvem uma possível ativação pelo ácido succínico de um receptor acoplado a proteína G que previne a inflamação; a regulação, induzida por ácidos graxos de cadeia curta, da produção de citocinas inflamatórias pelos leucócitos; e a modulação da atividade migratória dos leucócitos para o local da infecção e da sua ação de destruição dos patógenos microbianos (Wang et al., 2014). Dessa forma, existe um potencial de aplicação de probióticos associados a ácidos graxos de cadeia curta e glicerol como agentes terapêuticos para tratamento da acne, como uma alternativa ou como adjuvante dos tratamentos já utilizados, para diminuir os efeitos indesejados do tratamento atual e melhorar o quadro clínico dos pacientes.

Efeitos do uso de simbióticos na colonização por *P. Acnes* foram estudados *in vitro* com simbióticos contendo quatro espécies de *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei* ssp. *casei* NCFB 161, *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748, *Lactobacillus plantarum* DSM 12028, *Lactobacillus gasseri* NCFB 223) ou a bactéria *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* NCIMB 6681 na presença ou ausência do prebiótico Konjac Glucomannan hidrolisado. Todas as cepas de bactérias testadas inibiram o crescimento da bactéria patogênica, sendo que a inibição foi significativamente maior quando utilizadas em conjunto com o prebiótico, indicando que o Glucomannan hidrolisado estimula o crescimento dos microrganismos probióticos,

favorecendo os mecanismos de ação dessas bactérias benéficas contra o *P. acnes* (Al-Ghazzewi e Tester, 2010).

Apesar de ser necessário novos estudos que avaliem esses efeitos *in vivo*, esse estudo mostrou que existe um potencial da utilização tópica desses simbióticos como alternativa de resolução da infecção em pacientes com acne vulgaris e que a utilização de estratégias combinadas de prebióticos e probióticos é mais vantajosa que a administração individual de probióticos.

Um outro estudo randomizado e duplo cego, avaliou o potencial de resolução da inflamação acneica por uma formulação tópica contendo a bactéria *Enterococcus faecalis* SL-5 na forma liofilizada. A forma farmacêutica foi aplicada em lesões de setenta pacientes com acne amena ou moderada durante 8 semanas. Os resultados mostraram uma redução estatisticamente relevante no número de lesões inflamatórias após o tratamento com a loção probiótica, enquanto não houve diferenças significativas no grupo controle. Os possíveis mecanismos levantados foram a supressão da inflamação diretamente pelo microrganismo presente na formulação ou mediada pela liberação de mediadores anti-inflamatórios. Por ser uma bactéria comensal da microbiota humana, a formulação experimental foi bem tolerada pelos pacientes, não sendo observado nenhum efeito adverso significativo ao longo do estudo (Kang et al., 2009).

Existem evidências de que os mecanismos de inibição de patógenos do tipo Gram positivos relacionados à utilização de probióticos são provocados em grande parte por fatores secretados por esses microrganismos benéficos, o que não é observado para patógenos Gram negativos. A partir disso, foi isolada, no mesmo estudo, uma cepa da bactéria *E. faecalis* e sua ação antimicrobiana foi avaliada. Os resultados mostraram a inibição de *P. acnes* e de outras bactérias Gram positivas pelo probiótico, o que não foi observado em bactérias Gram negativas, indicando a possibilidade de uma bacteriocina secretada pelo *E. faecalis* ser responsável por essa ação antimicrobiana. Continuando as investigações, os autores fracionaram o sobrenatante da cultura de *E. faecalis* e avaliaram qual proteína provocou maior inibição *in vitro* da colonização por *P. acnes* e identificaram as bacteriocinas MR10A e MR10B (Kang et al., 2009).

A partir desses resultados, é possível identificar oportunidades de utilização do *E. faecalis* como alternativa para resolução da inflamação e infecção por *P. acnes* em pacientes com acne, o que pode substituir os tratamentos atuais que não levam à cura completa da doença e apresentam muitos efeitos adversos. Além disso, existe a possibilidade de realização de novos estudos que utilizem as moléculas secretadas pelos probióticos como alternativa terapêutica, já que essas podem melhorar a estabilidade e eficácia da formulação, comparativamente com microrganismos vivos.

Também com o objetivo de buscar alternativas ao tratamento da acne feito com antibióticos e para contornar o desenvolvimento de resistência pelas cepas de *P. acnes*, o uso de bacteriófagos é investigado. Os bacteriófagos são vírus que naturalmente controlam as populações de bactérias na biosfera e estão presentes no microbioma da pele, o que os torna potencialmente seguros para aplicação terapêutica. Eles são capazes de se multiplicar somente nas células bacterianas e, portanto, apresentam especificidade no sítio de infecção. Por conta dessa especificidade, são mais vantajosos que os antibióticos, já que apresentam menor probabilidade de desenvolvimento de resistência cruzada e interferem em menor grau na composição do microbioma do paciente. Existe também um fator econômico relacionado à vantagem de investimento em pesquisas de fagos na terapia em detrimento de novos antibióticos, pois o isolamento de novos bacteriófagos é mais barato e mais rápido que a pesquisa de novos antimicrobianos, além do fato que o custo tratamento também é mais acessível para o paciente. (Jonczyk-Matysiak et al., 2017).

Existem evidências da função regulatória dos fagos no microbioma. Em pacientes com acne, por exemplo, a frequência de bacteriófagos específicos para *P. acnes* é menor do que em pacientes saudáveis. A partir disso, a busca por alternativas terapêuticas baseadas na utilização de bacteriófagos para tratamento da acne parece promissora. Um estudo, isolou dez bacteriófagos específicos de *P. acnes*, aplicou em uma formulação não iônica e avaliou o potencial *in vitro* da inibição da colonização pelo patógeno. Os resultados mostraram que os dez fagos estudados foram capazes de lisar completamente as cepas de *P. acnes* e que a

viabilidade dos fagos dentro da formulação foi mantida por noventa dias, o que indica o seu potencial para aplicação tópica como alternativa aos tratamentos convencionais (Brown et al., 2016).

Com isso, existem evidências de que aplicação de fagos na terapia da acne pode ser promissora como alternativa ao tratamento com antibióticos pela sua eficácia e estabilidade na formulação, porém, são necessários mais estudos para avaliar a ação *in vivo* dessa terapia e compreender a fundo os mecanismos envolvidos.

O desenvolvimento de resistência a antibióticos provocado pelo tratamento da acne é muito relevante por conta do tempo prolongado de terapia e pelo seu uso extensivo, sendo que uso de antibióticos em pacientes com acne representa 66% das prescrições de antibióticos por dermatologistas (Bowe, 2014). Esses fatores tornam urgente a busca por novas alternativas que contornem esse problema, tornem o tratamento mais tolerável para o paciente e que levem à resolução completa da condição. Assim, o uso de probióticos, simbióticos, bacteriocinas e fagos, como apresentados acima, que buscam o reequilíbrio do microbioma como forma de tratar a acne é uma alternativa que deve ser explorada mais amplamente para substituir a atual terapia disponível no mercado.

4.3. FERIMENTOS, QUEIMADURAS E ULCERAÇÕES

A resolução de ferimentos, queimaduras e ulcerações é fortemente dependente de um processo bem controlado de cicatrização, o qual pode ser influenciado pelo desequilíbrio do microbioma e pela infecção por bactérias patogênicas, por exemplo. Dessa forma, existem estudos que abordam diferentes estratégias de modulação do microbioma como forma de otimizar o processo de cicatrização e, assim, desenvolver novas alternativas para o tratamento de ferimentos, queimaduras e ulcerações.

A cicatrização também é essencial em alguns tratamentos estéticos, como o de laser ablativo. O laser ablativo é um tratamento que se utiliza do processo de cicatrização para diminuir os sinais de envelhecimento da pele, já que, durante o

processo de cicatrização, a pele se torna mais suave e mais firme devido à remoção da barreira superficial da pele e ao encolhimento do colágeno. Porém, o procedimento pode apresentar diversos efeitos adversos pós operatórios, como inchaço e vermelhidão no local, que requerem a administração de anti-inflamatórios esteroidais para reduzir esses efeitos, o que faz muitos pacientes desistirem do tratamento (Zoccali et al., 2016).

Buscando aumentar a adesão a esse tratamento estético, um estudo avaliou a utilização de um creme contendo princípios ativos derivados de probióticos como pós operatório do laser ablativo. Para isso, 62 pacientes foram submetidos ao tratamento estético e conduzidos por duas semanas em dois grupos de pós operatório, um pela aplicação do creme experimental e o outro pela aplicação de um creme contendo 0,1% de sulfato de gentamicina, um antibiótico tópico. Os resultados mostraram que o grupo experimental apresentou uma redução mais rápida e significativa da vermelhidão e do inchaço após os quinze dias de pós operatório, comparativamente com o grupo controle, sendo que o grupo controle só apresentou a completa resolução dos efeitos após trinta dias de tratamento. Além disso, a satisfação dos pacientes com o resultado do procedimento estético não variou entre os dois grupos. Por fim, o possível mecanismo levantado foi a regulação negativa de diversas moléculas pró-inflamatórias pelo creme contendo ativos probióticos, tais como ciclooxigenase II e óxido nítrico sintase II (Zoccali et al., 2016).

Um outro estudo avaliou durante sete dias a cicatrização de feridas induzidas em camundongos com a aplicação tópica de formulações contendo 70% de grãos de Kefir, comparativamente com a utilização de uma emulsão de neomicina com acetato de clostebol, como antibiótico tópico, e de uma formulação controle contendo NaCl. O Kefir é uma composição de diversas bactérias e fungos benéficos para o microbioma e muito utilizado para o equilíbrio dos microrganismos no intestino (Rodrigues et al., 2005), sua ação ainda é considerada como potencialmente probiótica. No estudo a composição microbiana do grão utilizado tinha maior representatividade de *Leuconostoc* spp., *Lactobacillus lactis*, *Acetobacter* spp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces*

marxianus e *Kluyveromyces lactis*. Os resultados mostraram que as feridas tratadas com o Kefir eram menores do que as tratadas com antibióticos após os sete dias de tratamento. Além disso, as avaliações histológicas mostraram um processo de granulação mais desenvolvido nos camundongos tratados com Kefir, comparativamente com o antibiótico, indicando que o processo de cicatrização estava ocorrendo de maneira mais rápida (Rodrigues et al., 2005). Dessa forma, o Kefir pode ser um potencial probiótico como ferramenta para auxiliar no processo de cicatrização, evitando a utilização de antibióticos e o desenvolvimento de ferimentos crônicos e ulcerações.

A atividade do Kefir também foi avaliada em ferimentos decorrentes de queimaduras de terceiro grau induzidas em 56 camundongos. As lesões ainda foram infectadas com bactérias *Pseudomonas aeruginosa* após 24 horas da indução da queimadura. Os camundongos foram, então, divididos em seis grupos de tratamento: não tratados, tratados com formulação controle, tratados com sulfadiazina de prata e mais três grupos tratados com formulações fermentadas de Kefir em diferentes tempos de fermentação (24, 48 e 96 horas). Cada grupo recebeu a administração tópica do tratamento duas vezes ao dia durante duas semanas (Huseini et al., 2012). Os resultados mostraram que a atividade antimicrobiana do Kefir com 96 horas de fermentação foi semelhante à da sulfadiazina. Porém, a cicatrização foi mais rápida nos experimentos feitos com a formulação de Kefir, sendo que a cicatrização ocorreu em 14 dias para a formulação probiótica e em 24 dias para o tratamento com o antibiótico. Além disso, após uma semana não foi observada contaminação microbiana nos grupos tratados com antibiótico e com Kefir fermentado por 96 horas. Ao final, os mecanismos apontados para essa atividade antimicrobiana do Kefir foram a produção de ácido láctico e de antimicrobianos pelos microrganismos benéficos da formulação (Huseini et al., 2012).

Assim, existe mais uma evidência da potencial aplicação do Kefir como alternativa ao tratamento de ferimentos, nesse caso, de queimaduras. Sendo que os resultados apresentados mostram que o Kefir foi tão eficiente na ação antimicrobiana quanto a terapia já utilizada para o tratamento de queimaduras e,

ainda, a cicatrização se mostrou mais rápida. Além disso, os microrganismos benéficos apresentam uma maior segurança por estarem naturalmente presentes no microbioma da pele.

A cicatrização de queimaduras também foi avaliada *in vivo* pela aplicação tópica de *Lactobacillus plantarum* GQ423760 e *Lactobacillus brevis* GQ423768 em 100 camundongos com queimaduras induzidas, comparativamente com um grupo de tratamento controle e um grupo não tratado durante 21 dias. Ao final do estudo, os animais tratados com os probióticos apresentaram uma melhor cicatrização, comparativamente com o grupo controle e grupo não tratado. Sendo que o grupo controle e o grupo não tratado não apresentaram diferenças significativas na cicatrização das lesões. Os grupos tratados com *Lactobacillus* apresentaram menor diâmetro de lesão em todos os pontos avaliados, sendo que após os 21 dias as lesões tratadas com probióticos já estavam completamente cicatrizadas e nos outros dois grupos as lesões abertas ainda estavam presentes, indicando uma cicatrização mais rápida (Zahedi et al., 2011).

Comparando a ação das duas espécies de probióticos, os animais tratados com a cultura de *L. brevis* apresentaram uma redução da inflamação mais rápida do que os animais tratados com *L. plantarum*, indicando um início mais rápido dos mecanismos de cicatrização. Porém, ao final do experimento, os dois tratamentos experimentais levaram à resolução total da lesão (Zahedi et al., 2011).

Um outro estudo avaliou a ação da aplicação tópica de culturas de *Lactobacillus plantarum* durante dez dias em 80 pacientes com queimaduras de segundo e terceiro grau com diferentes níveis de infecção. Os efeitos foram avaliados em comparação com o antibiótico tópico sulfadiazina de prata, que é o tratamento de escolha para essa condição, apesar de apresentar muitos efeitos adversos, como por exemplo a citotoxicidade (Peral et al., 2009).

Inicialmente, foram identificados os principais microrganismos que colonizam as lesões provocadas por queimaduras nesses pacientes. As principais espécies encontradas foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Todas essas bactérias são formadoras de biofilme como mecanismo de resistência a antibióticos e ao sistema imune do hospedeiro,

o que pode levar a complicações que comprometem a cicatrização da lesão, evidenciando assim a necessidade de novas alternativas terapêuticas que previnam ou tratem a infecção de forma a garantir a cicatrização adequada (Peral et al., 2009). Em humanos, os resultados do tratamento probiótico avaliado nos pacientes com queimaduras de segundo grau se mostraram tão eficazes quanto o tratamento feito com o antibiótico de referência, considerando a diminuição na carga bacteriana, a promoção da granulação do tecido e a cicatrização. Já nos pacientes que apresentaram lesões de terceiro grau, o tratamento com *L. plantarum* indicou uma maior eficácia em comparação com o antibiótico, considerando esses mesmos fatores (Peral et al., 2009).

Os possíveis mecanismos envolvidos na ação probiótica estão relacionados com a interferência na formação do biofilme, com a indução da atividade fagocítica dos macrófagos, com o estímulo de citocinas antiinflamatórias e com o aumento da acidez do meio, a qual contribui para a ativação de células imunes e de reparação tecidual. Esses efeitos provocados pelo *L. plantarum* interferem, dessa forma, na virulência dos patógenos que colonizam as lesões e favorecem a cicatrização (Peral et al. 2009).

A partir dessas observações, os probióticos também mostram-se como uma potencial alternativa ao tratamento de queimaduras, sendo eficazes para a promoção da cicatrização e resolução das lesões e, ainda, contornando os efeitos adversos provocados pelos tratamentos disponíveis no mercado atualmente.

Estes estudos demonstrando a promoção da cicatrização por probióticos embasaram uma hipótese de aplicação tópica de probióticos na prevenção de infecção, e na promoção da cicatrização da úlcera do pé diabético, seja por mecanismos de imunomodulação induzidos pelos probióticos, ou por sua competição com patógenos. Nessa hipótese, a ação dos probióticos começaria na penetração pela matriz intercelular da derme, seguida pela ativação de receptores do tipo TLR, ativando a produção e secreção de beta defensinas pelas células da derme, o que inibe a replicação dos patógenos. Um outro possível mecanismo seria a interação dos probióticos com células imunes, como macrófagos e células

dendríticas, o que estimularia a produção de citocinas reguladoras da função dos linfócitos T, induzindo uma imunomodulação sistêmica (Sekhar et al., 2014).

A úlcera do pé diabético representa uma complicação de 15% dos pacientes com diabetes e é a maior causa de amputação não-traumática nos hospitais. Por conta da doença metabólica associada, a úlcera do pé diabético é um problema de saúde relevante, considerando a cicatrização prolongada e os riscos de infecção. O tratamento é feito atualmente com antibióticos e está relacionado ao aparecimento de diversos efeitos adversos e ao desenvolvimento de resistência pelos microrganismos (Sekhar et al., 2014). Dessa forma, os probióticos podem aparecer como alternativas seguras, acessíveis e que melhorem a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Outra aplicação foi o uso de probióticos no tratamento de ferimentos isquêmicos, que apresentam menor oferta de oxigênio para o tecido lesionado e, dessa forma, podem levar a um comprometimento dos mecanismos de cicatrização. Além disso, por conta da menor circulação a utilização de agentes sistêmicos para o tratamento não é bem sucedida e a aplicação de antibióticos tópicos é utilizada como escolha nesses casos (Jones et al., 2012).

Um tratamento alternativo que está sendo explorado recentemente é a exposição das lesões isquêmicas ao óxido nítrico (NO), que parece ter um efeito benéfico, promovendo a cicatrização pela diminuição do estado inflamatório, redução do risco de infecção e regulação da síntese de novas moléculas de colágeno. Porém, os dispositivos que liberam o gás de NO apresentam alto custo e, dessa forma, não são acessíveis para toda a população (Jones et al., 2012). Nesse contexto, um estudo em modelo animal propôs um sistema probiótico contendo *Lactobacillus fermentum* 7230 para a produção de NO de forma contínua. Para manter a liberação prolongada em contato com a ferida, a forma farmacêutica empregada foi o adesivo. Na fase experimental, o adesivo foi utilizado em ferimentos isquêmicos induzidos e não infectados ou infectados com *S. aureus* nas orelhas de quatro coelhos durante vinte dias. Ao final do experimento, as feridas infectadas e não infectadas tratadas com o adesivo experimental apresentaram uma diminuição significativa do seu tamanho ao longo

das avaliações feitas e também apresentaram potencial de cicatrizar mais rápido que o tratamento controle. Os resultados histológicos também revelaram uma melhor cicatrização com a utilização do tratamento experimental, demonstrando os mecanismos levantados pela exposição dos ferimentos ao NO. Além disso, o tratamento experimental foi bem tolerado pelos animais e não aumentou os níveis séricos de metahemoglobina, que poderia ser um dos riscos da absorção de NO pelo organismo (Jones et al., 2012).

As abordagens tópicas baseadas na modulação do microbioma para a otimização da cicatrização em ferimentos, queimaduras e ulcerações são bem variadas e se mostram com bastante potencial como alternativa às terapias atualmente disponíveis. Porém, são necessários mais estudos com pacientes e estudos clínicos, que comparem essas alternativas ao tratamento de referência para disponibilizá-las no mercado.

4.5. CONTEXTO DE MERCADO

Condições de pele causam grande desconforto por conta da sua visibilidade e, por isso, podem afetar muito a qualidade de vida do paciente. Além disso, condições inflamatórias crônicas, como as descritas neste trabalho, exigem um longo período de tratamento e manutenção (Mottin e Suyenaga, 2018). O atual tratamento disponível para controlar as complicações infecciosas dessas condições é baseado em antibióticos, que apresentam alto risco de desenvolvimento de resistência pelos microrganismos e também estão relacionados com a indução de efeitos adversos nos pacientes, dificultando a adesão ao tratamento.

O interesse do mercado em promover saúde de uma forma natural é crescente, o que tem aumentado significativamente o mercado de probióticos. Porém, o uso de probióticos hoje no mercado está muito mais relacionado a pequenos benefícios para a saúde e promoção de bem estar do que ao tratamento de doenças e seus sintomas (Foligné et al., 2013).

Nesse contexto, os estudos que avaliam as estratégias de modulação do microbioma têm mostrado eficácia no tratamento de diferentes condições de pele, o que os torna potenciais alternativas ao uso de antibióticos. Por serem moléculas endógenas, os probióticos apresentam poucos efeitos adversos e, por atuarem no reequilíbrio do microbioma da pele, promovem um efeito prolongado, o que confere vantagens na sua utilização.

Com isso, existe um grande interesse na pesquisa dessas alternativas mais naturais e que oferecem uma melhor qualidade de vida ao paciente. Isso já pode ser observado em alguns setores do mercado, como o setor alimentício, mas também se torna cada vez mais representativo no setor cosmético. A aplicação tópica de probióticos e prebióticos já é praticada entre diferentes fabricantes cosméticos. Na tabela 1 estão listados produtos cosméticos disponíveis no mercado e suas respectivas alegações de benefício.

Nome Comercial	Benefícios alegados	Estratégia de modulação do microbioma
Lipikar Baume AP+ (La Roche Posay - L'oreal)	<ul style="list-style-type: none"> • Re-estabelecer a e estabilizar o equilíbrio do microbioma. • Restaurar e preservar a barreira da pele. • Ajuda a espaçar os períodos de ressecamento intenso da pele; • Promove o alívio imediato das coceiras relacionadas ao ressecamento. 	Probiótico <i>V. filiformis</i>
Linha Galinee	<ul style="list-style-type: none"> • Fortalece as bactérias benéficas • Linhas para diferentes tipos de pele 	Probióticos (<i>L. casei</i> e <i>L. acidophilus</i>) e prebióticos (Alfa glucanas, inulina e extrato de yacon)
Linha Dior Hydra Life	<ul style="list-style-type: none"> • Promove a nutrição da flora 	Extrato de malva e haberlea (prebióticos)
Orveda – Emulsão prebiótica	<ul style="list-style-type: none"> • Revitalização da pele 	Prebiótico (alfa glucana)
Mother dirt	<ul style="list-style-type: none"> • Restaura o equilíbrio de todos os tipos de pele • Melhora a aparência e hidratação da pele 	Probiótico (<i>Nitrosomonas Eutropha D23</i>)
Aurelia – concentrado probiótico	<ul style="list-style-type: none"> • Intensifica o processo natural de reparação da pele • Protege, restaura e reequilibra a pele 	Mistura de pósbióticos (lisado bacteriano do gênero Bífido)
Aleavia – Kit reparação para acne	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuda a manter a pele livre de acne • Estabiliza o pH e hidrata a pele 	Prebióticos*
GO. Shampoo anticaspa	<ul style="list-style-type: none"> • Equilibra o microbioma capilar para um couro cabeludo mais saudável 	Composto de prebióticos*

*Não foram encontrados dados específicos de componentes para modulação do microbioma.

Tabela 1. Cosméticos disponíveis no mercado que utilizam estratégias de modulação do microbioma

Outra vantagem está relacionada ao custo de probióticos e prebióticos, já que são alternativas acessíveis. Em contrapartida, o desenvolvimento de resistência aos antibióticos exige ativos cada vez mais inovadores, o que aumenta o custo do tratamento e dificulta o acesso a essa terapia.

5. CONCLUSÃO

O microbioma da pele tem ganhado cada vez mais destaque como um fator decisivo para garantir a saúde da pele. Condições como dermatite atópica, acne e complicações na cicatrização têm mostrado a disbiose como um dos seus elementos. Com isso, buscar alternativas terapêuticas que promovam o reequilíbrio do microbioma da pele, como probióticos, prebióticos e simbióticos, parece fazer sentido.

Diversos estudos mostram o potencial da ação dessas estratégias como alternativa para o tratamento de condições de pele. Seus principais mecanismos envolvem a regulação do sistema imune do hospedeiro e competição com bactérias patogênicas.

O atual tratamento dessas condições, baseado em antibióticos, apresenta problemas relacionados ao aparecimento de efeitos adversos e ao desenvolvimento de resistência pelos microrganismos, indicando a necessidade de se estudar alternativas terapêuticas eficazes e mais seguras.

Probióticos são microrganismos comensais presentes no nosso organismo, que apresentam mecanismos de regulação do microbioma. Por serem endógenos, são muito bem tolerados e apresentam poucos efeitos adversos. Além disso, apresentam custo acessível, o que é uma vantagem comparada com o custo da antibioticoterapia de cepas resistentes.

Com isso, a utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento de condições de pele apresenta potencial para substituir a antibioticoterapia de referência e ser disponibilizada no mercado, porém, ainda

existem algumas questões a serem estudadas para garantir a eficácia e segurança desse tratamento.

Em primeiro lugar, é necessário o desenvolvimento de regulamentação adequada para definir quais os estudos necessários para cada aplicação e alegação de benefício envolvendo probióticos, prebióticos e simbióticos, junto com a definição de quais cepas podem receber essa definição. É importante ressaltar que a regulamentação também diverge em diferentes países. Portanto, muitas das cepas consideradas como probióticas nos estudos apresentados por este trabalho não são reconhecidas como cepas probióticas no Brasil.

Além disso, para avançar a implementação dessa nova forma de tratamento no mercado, deve-se desenvolver uma tecnologia de formulação eficaz que garanta a ação probiótica e que seja estável e capaz de ser escalonada para produção industrial.

Outro ponto está relacionado com a especificidade de ação dos probióticos. Muitos estudos já relatam variação intra espécies de bactérias, revelando efeitos cepa específicos. Outros estudos também foram capazes de avaliar diferentes efeitos relacionados à fase de crescimento da bactéria quando utilizada como tratamento (Foligné et al., 2013). Isso indica a necessidade de pesquisas mais aprofundadas para garantir a eficácia e segurança desejadas.

Por outro lado, essas informações revelam a oportunidade de um novo campo de investimento terapêutico na busca de cepas especificamente desenhadas para cada aplicação, o que aumenta a eficácia, diminui efeitos indesejados e, portanto, melhora a qualidade de vida dos pacientes.

Por conta da especificidade individual do microbioma, ainda é possível praticar uma terapia personalizada baseada no equilíbrio microbiano da pele de cada paciente para otimizar ainda mais a terapia.

Por fim, a utilização de alternativas que modulem o microbioma como terapia de doenças ainda não é muito reconhecida entre os profissionais da saúde (Foligné et al., 2013). Dessa forma, é preciso cativar esses profissionais com os resultados obtidos de novos estudos para garantir a efetiva aplicação dessas alternativas como terapia de condições de pele.

Este trabalho, portanto, buscou ressaltar os excelentes resultados obtidos em estudos que avaliam alternativas de modulação do microbioma como tratamento de condições de pele, como dermatite atópica, acne e cicatrização. Porém, são necessários mais estudos para garantir e otimizar a eficácia e segurança desses tratamentos.

7. BIBLIOGRAFIA

- AKIYAMA, H. et al. Actions of Gluco-Oligosaccharide against *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Dermatology**, v. 29, n. 9, p. 580–586, set. 2002.
- AL-GHAZZEWI, F. H.; TESTER, R. F. Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium *Propionibacterium acnes in vitro*. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 32, n. 2, p. 139–142, abr. 2010.
- AL-GHAZZEWI, F. H.; TESTER, R. F. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. **Beneficial Microbes**, v. 5, n. 2, p. 99–107, jun. 2014.
- ANTUNES, A. A. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, 2017.
- ARCK, P. et al. Is there a 'gut-brain-skin axis'? **Experimental Dermatology**, v. 19, n. 5, p. 401–405, maio 2010.
- BALDWIN, H. E. et al. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. **SKIN The Journal of Cutaneous Medicine**, v. 1, n. 3.1, p. 139, 27 out. 2017.
- BAQUERIZO NOLE, K. L.; YIM, E.; KERI, J. E. Probiotics and prebiotics in dermatology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 4, p. 814–821, out. 2014.
- BERKE, R.; SINGH, A.; GURALNICK, M. Atopic Dermatitis: An Overview. **Atopic Dermatitis**, v. 86, n. 1, p. 8, 2012.
- BLANCHET-RÉTHORÉ, S. et al. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 10, p. 249–257, jul. 2017.
- BOWE, W. P. Antibiotic Resistance and Acne: Where We Stand and What the Future Holds. v. 13, n. 6, p. 5, 2014.
- BOWE, W. P. Probiotics in Acne and Rosacea. p. 2, [s.d.].
- BRANCO, C. T.; GUIMARAES, J. P. Modulation of skin microbiota by topical prebiotics. **Household and Personal Care Today**, v. 10, n.2, p. 7, 2015.
- BROWN, T. L. et al. The Formulation of Bacteriophage in a Semi Solid Preparation for Control of *Propionibacterium acnes* Growth. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, 2016.

- CALLEWAERT, C. et al. Characterization of Staphylococcus and Corynebacterium Clusters in the Human Axillary Region. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e70538, 12 ago. 2013.
- CALLEWAERT, C. et al. Artificial sweat composition to grow and sustain a mixed human axillary microbiome. **Journal of Microbiological Methods**, v. 103, p. 6–8, ago. 2014a.
- CALLEWAERT, C. et al. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. **Archives of Dermatological Research**, v. 306, n. 8, p. 701–710, out. 2014b.
- CHEN, Y. E.; TSAO, H. The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 1, p. 143- 155.e3, jul. 2013.
- DI MARZIO, L. et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. **Experimental Dermatology**, v. 12, n. 5, p. 615–620, out. 2003.
- DORRESTEIN, P. C.; GALLO, R. L.; KNIGHT, R. Microbial Skin Inhabitants: Friends Forever. **Cell**, v. 165, n. 4, p. 771–772, maio 2016.
- DRENO, B. et al. Skin microbiome and *acne vulgaris*: *Staphylococcus*, a new actor in acne. **Experimental Dermatology**, v. 26, n. 9, p. 798–803, set. 2017.
- DRÉNO, B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, p. 8–12, set. 2017.
- FOLIGNÉ, B.; DANIEL, C.; POT, B. Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 284–292, jun. 2013.
- FUCHS-TARLOVSKY, V.; MARQUEZ-BARBA, M. F.; SRIRAM, K. Probiotics in dermatologic practice. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 289–295, mar. 2016.
- GRICE, E. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 33, n. 2, p. 98–103, jun. 2014.
- GRICE, E. A. et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. **Science**, v. 324, n. 5931, p. 1190–1192, 29 maio 2009.
- GUENICHE, A. et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. **British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 6, p. 1357–1363, dez. 2008.
- GUÉNICHE, A. et al. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin: Bifidobacterium lysate and reactive skin. **Experimental Dermatology**, v. 19, n. 8, p. e1–e8, 14 jul. 2009.
- GUENICHE, A. et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. **Beneficial Microbes**, v. 5, n. 2, p. 137–145, jun. 2014.
- GUENICHE, A. et al. *Vitreoscilla filiformis* biomass improves seborrheic dermatitis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 22, n. 8, p. 1014–1015, ago. 2008.
- HAUK, L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. **Am Fam Physician**, v. 95, n. 11, p. 740-741, 2017.

- HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, p. 506, 10 jun. 2014.
- HUSEINI, H. F. et al. Evaluation of wound healing activities of kefir products. **Burns**, v. 38, n. 5, p. 719–723, ago. 2012.
- IGAWA, S.; DI NARDO, A. Skin microbiome and mast cells. **Translational Research**, v. 184, p. 68–76, jun. 2017.
- IORDACHE, F. et al. Antimicrobial and immunomodulatory activity of some probiotic fractions with potential clinical application. p. 12, 2008.
- JOŃCZYK-MATYSIAK, E. et al. Prospects of Phage Application in the Treatment of Acne Caused by *Propionibacterium acnes*. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 8 fev. 2017.
- JONES, M. et al. Novel nitric oxide producing probiotic wound healing patch: preparation and in vivo analysis in a New Zealand white rabbit model of ischaemic and infected wounds. **International Wound Journal**, v. 9, n. 3, p. 330–343, jun. 2012.
- KANG, B. S. et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. **The Journal of Microbiology**, v. 47, n. 1, p. 101–109, fev. 2009.
- KOBER, M.-M.; BOWE, W. P. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 85–89, jun. 2015.
- LAI, Y. et al. Activation of TLR2 by a Small Molecule Produced by *Staphylococcus epidermidis* Increases Antimicrobial Defense against Bacterial Skin Infections. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n. 9, p. 2211–2221, set. 2010.
- LEW, L.-C.; LIONG, M.-T. Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits. **Journal of Applied Microbiology**, v. 114, n. 5, p. 1241–1253, maio 2013.
- MAGUIRE, M.; MAGUIRE, G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. **Archives of Dermatological Research**, v. 309, n. 6, p. 411–421, ago. 2017.
- MARKOWIAK, P., SLIZEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, v. 9, 2017.
- MEISEL, J. S. et al. Commensal microbiota modulate gene expression in the skin. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 20, dez. 2018.
- MEJÍA, C.; ZURITA, J.; GUZMÁN-BLANCO, M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. 79–86, dez. 2010.
- MOHAMMEDSAEED, W. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG Inhibits the Toxic Effects of *Staphylococcus aureus* on Epidermal Keratinocytes. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 80, n. 18, p. 5773–5781, 15 set. 2014.
- MOTTIN, V. H. M.; SUYENAGA, E. S. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 12, p. 1425–1432, dez. 2018.

- MUSTHAQ, S.; MAZUY, A.; JAKUS, J. The microbiome in dermatology. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 3, p. 390–398, maio 2018.
- NAKATSUJI, T. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 378, p. 4680, 22 fev. 2017.
- NARBUTT, J.; BEDNARSKI, I. A.; LESIAK, A. The effect of an emollient with benfothiamine and Biolin prebiotic on the improvement of epidermal skin function. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 3, p. 224–231, 2016.
- NOLE, K.L.B., YIM, E., KERI, J.E. Probiotics and prebiotics in dermatology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 4, p. 814–821, 2014.
- OELSCHLAEGER, T. A. Mechanisms of probiotic actions – A review. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 300, n. 1, p. 57–62, jan. 2010.
- OH, S. et al. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 8, p. 1184–1190, ago. 2006.
- OUWEHAND, A. C.; BATSMAN, A.; SALMINEN, S. Probiotics for the skin: a new area of potential application? **Letters in Applied Microbiology**, v. 36, n. 5, p. 327–331, maio 2003.
- PAULINA MARKOWIAK; KATARZYNA ŚLIŻEWSKA. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 1021, 15 set. 2017.
- PAULINO, L. C. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota. **European Journal of Dermatology**, v. 27, n. S1, p. 4–7, jun. 2017.
- PERAL, M. C.; HUAMAN MARTINEZ, M. A.; VALDEZ, J. C. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. **International Wound Journal**, v. 6, n. 1, p. 73–81, fev. 2009.
- PRINCE, T.; MCBAIN, A. J.; O'NEILL, C. A. *Lactobacillus reuteri* Protects Epidermal Keratinocytes from *Staphylococcus aureus*-Induced Cell Death by Competitive Exclusion. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 15, p. 5119–5126, 1 ago. 2012.
- RODRIGUES, K. L. et al. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefir extract. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 25, n. 5, p. 404–408, maio 2005.
- ROSIGNOLI, C. et al. A topical treatment containing heat-treated *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 reduces *Staphylococcus aureus* adhesion and induces antimicrobial peptide expression in an in vitro reconstructed human epidermis model. **Experimental Dermatology**, v. 27, n. 4, p. 358–365, abr. 2018.
- SCHARSCHMIDT, T. C.; FISCHBACH, M. A. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, v. 10, n. 3–4, p. e83–e89, dez. 2013.
- SCHOMMER, N. N.; GALLO, R. L. Structure and function of the human skin microbiome. **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 12, p. 660–668, dez. 2013.
- SEITÉ, S. et al. 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. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 191, ago. 2013.

SEITE, S.; BIEBER, T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 479, set. 2015.

SEITE, S.; MISERY, L. Skin sensitivity and skin microbiota: Is there a link? **Experimental Dermatology**, v. 27, n. 9, p. 1061–1064, set. 2018.

SEITE, S.; ZELENKOVA, H.; MARTIN, R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients – relationship with the skin microbiota modification. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 10, p. 25–33, jan. 2017.

SEKHAR, M.S., UNNIKRISHNAN, M.K., RODRIGUES, G.S., MUKHOPADHYAY, C. Topical application/formulation of probiotics: Will it be a novel treatment approach for diabetic foot ulcer?. **Medical Hypotheses**, v. 82, n. 1, p. 86-88, 2014.

SERAFINI, F. et al. Kefir fermented milk and kefir promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression. **International Journal of Food Microbiology**, v. 178, p. 50–59, maio 2014.

SHIN, D. et al. Probiotic fermentation augments the skin anti-photoaging properties of *Agastache rugosa* through up-regulating antioxidant components in UV-B-irradiated HaCaT keratinocytes. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 196, dez. 2018.

SONAL SEKHAR, M. et al. Topical application/formulation of probiotics: Will it be a novel treatment approach for diabetic foot ulcer? **Medical Hypotheses**, v. 82, n. 1, p. 86–88, jan. 2014.

TANG, X. et al. Antimicrobial activity and preliminary mode of action of PlnEF expressed in *Escherichia coli* against *Staphylococci*. **Protein Expression and Purification**, v. 143, p. 28–33, mar. 2018.

TAVARIA, F. K. Topical use of probiotics: The natural balance: **Porto Biomedical Journal**, v. 2, n. 3, p. 69–70, maio 2017.

TSIOURIS, C. G. et al. The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: Meta-analysis of animal studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 230–239, jun. 2017.

TSIOURIS, C. G.; TSIOURI, M. G. Human microflora, probiotics and wound healing. **Wound Medicine**, v. 19, p. 33–38, dez. 2017.

VALDÉZ, J. C. et al. Interference of *Lactobacillus plantarum* with *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 11, n. 6, p. 472–479, jun. 2005.

VECINO, X. et al. Biosurfactants in cosmetic formulations: trends and challenges. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 37, n. 7, p. 911–923, 3 out. 2017.

VOLZ, T. et al. Nonpathogenic Bacteria Alleviating Atopic Dermatitis Inflammation Induce IL-10-Producing Dendritic Cells and Regulatory Tr1 Cells. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 134, n. 1, p. 96–104, jan. 2014.

WANG, Y. et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 98, n. 1, p. 411–424, jan. 2014.

- WANG, Z. et al. Skin microbiome promotes mast cell maturation by triggering stem cell factor production in keratinocytes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 4, p. 1205- 1216.e6, abr. 2017.
- WANG, Z. et al. Skin commensal bacteria *Staphylococcus epidermidis* promote survival of melanocytes bearing UVB-induced DNA damage, while bacteria *Propionibacterium acnes* inhibit survival of melanocytes by increasing apoptosis. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 34, n. 6, p. 405–414, nov. 2018.
- WONG, V. W. et al. From Germ Theory to Germ Therapy: Skin Microbiota, Chronic Wounds, and Probiotics. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 132, n. 5, p. 854e–861e, nov. 2013.
- XU, Z.; HSIA, H. C. The Impact of Microbial Communities on Wound Healing: A Review. **Annals of Plastic Surgery**, p. 1, abr. 2018.
- YAMAZAKI, Y.; NAKAMURA, Y.; NÚÑEZ, G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. **Allergology International**, v. 66, n. 4, p. 539–544, out. 2017.
- ZAHEDI, F. Comparison of the effects of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* on cutaneous wound healing in rats. **African Journal of Microbiology Research**, v. 5, n. 24, 30 out. 2011.
- ZEEUWEN, P. L. J. M. et al. Microbiome and skin diseases: **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 13, n. 5, p. 514–520, out. 2013.
- ZEICHNER, J.; SEITE, S. From Probiotic to Prebiotic Using Thermal Spring Water. v. 17, n. 6, p. 6, 2018.
- ZIELINS, E. R. et al. Emerging drugs for the treatment of wound healing. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 20, n. 2, p. 235–246, 3 abr. 2015.
- ZOCCALI, G. et al. Improving the outcome of fractional CO2 laser resurfacing using a probiotic skin cream: Preliminary clinical evaluation. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 8, p. 1607–1611, nov. 2016.

Data e assinatura do aluno(a)

Data e assinatura do orientador(a)