

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

**MICROBIOMA DA PELE: INFLUÊNCIA DAS FORMULAÇÕES COSMÉTICAS NA
HOMEOSTASE E AS ALTERNATIVAS BENÉFICAS AO REEQUILÍBRIO**

Victória Brigatto Esteves

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Valéria R.
Velasco

São Paulo
2019

RESUMO

ESTEVEES, V. B. **Microbioma da pele: influência das formulações cosméticas na homeostase e as alternativas benéficas ao reequilíbrio**, 2019, 34f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

INTRODUÇÃO: A pele é composta por bactérias, fungos e vírus que vivem em homeostase e ajudam na proteção. A composição destes micro-organismos é única para cada pessoa e depende de diversos fatores, como características da pele, quantidade das glândulas sebáceas, fatores ambientais, genética do hospedeiro e hábitos de vida. A metagenômica permitiu que mais microorganismos fossem identificados, principalmente aqueles que não crescem nos métodos de cultura tradicionais. As recentes descobertas do microbioma da pele impulsionaram os estudos mostrando a influência de ingredientes das formulações cosméticas nessa comunidade bacteriana. Além disso, surgem cada vez mais opções no mercado de matérias-primas para ajudar no equilíbrio do microbioma e na saúde da pele. **OBJETIVO:** Explicar o microbioma da pele e a importância dele. Identificar também a influência de ingredientes cosméticos e apresentar as alternativas positivas disponíveis no mercado e os testes realizados. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O trabalho foi realizado tendo como base os artigos científicos encontrados em bases de dados disponíveis e livros relacionados com o assunto. Estudos, publicações científicas e dados de mercado foram escolhidos com critérios de conteúdo e confiabilidade. **RESULTADOS:** Os estudos escolhidos trazem dados sobre a influência dos cosméticos no microbioma da pele. Dentre as formulações estão os antitranspirantes, desodorantes, maquiagens e produtos básicos de hidratação. Estes produtos alteraram a diversidade da microbiota cutânea, aumentando e diminuindo algumas bactérias. Em alguns casos, os ingredientes ajudam a manter a integridade da pele, o que beneficia a comunidade bacteriana. Como exemplo estão as ceramidas, lipídeos, próbióticos. Por outro lado, existem ingredientes que causam estresse a pele e a microbiota, como os tensoativos e os antimicrobianos presentes nos antitranspirantes. A indústria de matérias-primas também se mostra preocupada com o assunto e as principais empresas lançaram ativos que atuam de forma positiva no microbioma, com embasamento técnico e testes de eficácia. **CONCLUSÃO:** O uso dos cosméticos está diretamente ligado com a pele e pode trazer benefícios ou malefícios, dependendo da composição da formulação. Os estudos apresentados trouxeram informações sobre os dois lados, mas muito ainda precisa ser descoberto e analisado. As questões levantadas vão desde ingredientes tradicionalmente usados na indústria cosmética e como eles podem alterar o microbioma, até como desenvolver formulações mais naturais e menos agressivas. O microbioma da pele é uma grande tendência que chegou para revolucionar o mundo cosmético.

Palavras-chave: Microbioma; Pele; Cosméticos; Ingredientes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TEWL	<i>Transepidermal water loss</i> – perda de água transepidérmica
Luz UV	Luz ultravioleta
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> – ácido desoxirribonucleico
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> – Reação em cadeia de polimerase
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
TLR	Receptor Toll-like
LAB	Bactérias lácticas
BOA	Bactérias Oxidantes de Amônia
Deo	Desodorante
AP	Antitranspirante
GAH	Grupo de Alta Hidratação
GBH	Grupo de Baixa Hidratação
DA	Dermatite atópica
CTPA	Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Abundância relativa dos gêneros mais predominantes nos primeiros meses de vida em todas as partes do corpo7
- Figura 02.** Representação topográfica dos grupos dominantes de bactérias do microbioma na pele adulta, baseado na análise metagenômica. Três maiores grupos: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, and *Propionibacterium*9
- Figura 03.** Diferentes abordagens para explorar o microbioma da pele: baseadas no DNA ou na cultura celular (identificação da comunidade microbiana e seu potencial)...12
- Figura 04.** Principais filos abundantes da região da bochecha nos grupos de alta hidratação (GAH) e baixa hidratação (GBH).21
- Figura 05.** Quantidade relativa dos diferentes filos da microbiota da pele, mostrando a diferença entre o placebo e com o ingrediente ativo Revivyl™22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1. A microbiota da pele	5
1.2 Composição	6
1.3 Relação microbiota da pele e hospedeiro	10
1.4 Metagenômica	11
1.5 Mercado cosmético	13
2 OBJETIVO(S)	16
3 MATERIAL E MÉTODOS	17
4 RESULTADOS.....	18
4.1 Influência dos cosméticos no microbioma da pele	18
4.2 Soluções cosméticas para o microbioma da pele.....	22
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO	29
BIBLIOGRAFIA	31

1 INTRODUÇÃO

1.1. A microbiota da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, com uma superfície de em média $1,8\text{m}^2$ (MATHIEU, VOGEL & SIMONET, 2013a). A principal função da pele é ser barreira física, ou seja, proteger contra agressões causadas por organismos estranhos ou substâncias tóxicas. A barreira física da pele consiste no extrato córneo da epiderme, composto por camadas de corneócitos (“células mortas”) firmados em um meio extracelular lipídico. A ceramida é o maior componente da matriz extracelular lipídica e tem um papel importante na barreira física da pele, visto que impede a perda de água e a entrada de componentes patogênicos externos na pele. Outra proteína presente no extrato córneo e importante para barreira de proteção a pele é a filagrina. A quebra deste filamento proteico libera componentes importantes como alanina, ácido carboxílico pirrolidona e ácido úrico, que hidratam e diminuem o pH da pele (KANO et al., 2019; BALDWIN et al., 2017).

A pele é, também, um ecossistema composto por diversas dobras, invaginações e nichos que são colonizados por diversos micro-organismos. Cada centímetro da pele humana contém até 1 milhão de micro-organismos, como bactérias, fungos, vírus e ácaros, que são na maioria inofensivos ou benéficos. As bactérias ocupam apenas 0,1% do total de micro-organismos e são consideradas as mais importantes (BALDWIN et al., 2017).

A colonização varia de acordo com características do hospedeiro, como localização topográfica, fatores endógenos (genética), exógenos (hábitos de higiene e uso de cosméticos) e ambientais (clima, poluição, umidade) (GRICE et al., 2011). O gênero do hospedeiro traz diferenças na anatomia e na produção de sebo e suor, alterando a composição química da pele. Por exemplo, as regiões mais sebáceas do corpo podem conter maior quantidade de bactérias relacionadas com a acne e com o mau odor. O envelhecimento traz alteração hormonal e diminui componentes importantes que mantêm a integridade da pele. Assim, sem a função barreira efetiva, a pele torna-se mais susceptível a bactérias oportunistas. Os fatores ambientais como

alta temperatura e alta humidade podem levar ao aumento de bactérias em regiões como costas, axilas e pés, alterando o pH e a microbiota. Os antibióticos e a luz ultravioleta (UV) têm efeito bactericida e podem modular a colonização bacteriana na pele. Já os cosméticos podem atuar de forma positiva e negativa na barreira cutânea, gerando ou não estresse aos micro-organismos ali presentes. (GRICE & SEGRE, 2011; GRICE et al., 2009).

Os micro-organismos se desenvolvem, também, nas camadas mais profundas da pele (derme e glândulas sebáceas). São classificados em dois tipos: residentes e transitórios. Os primeiros são aqueles que crescem na superfície da pele, ou seja, no estrato córneo e nos folículos das glândulas sebáceas. É uma população estável e duradoura, transmitida durante o parto ou pelo ambiente (animais, plantas, pessoas, produtos químicos e climas). A flora residente desempenha um papel essencial para proteger a pele de infecções e agentes patogênicos. Os micro-organismos transitórios são obtidos de fontes externas, através de mudança de ambiente, como viagens. É uma população que não se fixa firmemente à pele e desaparece quando a pessoa retorna às condições normais (STAUDINGER, PIPAL & REDL, 2011; BERI, 2018).

1.2 Composição

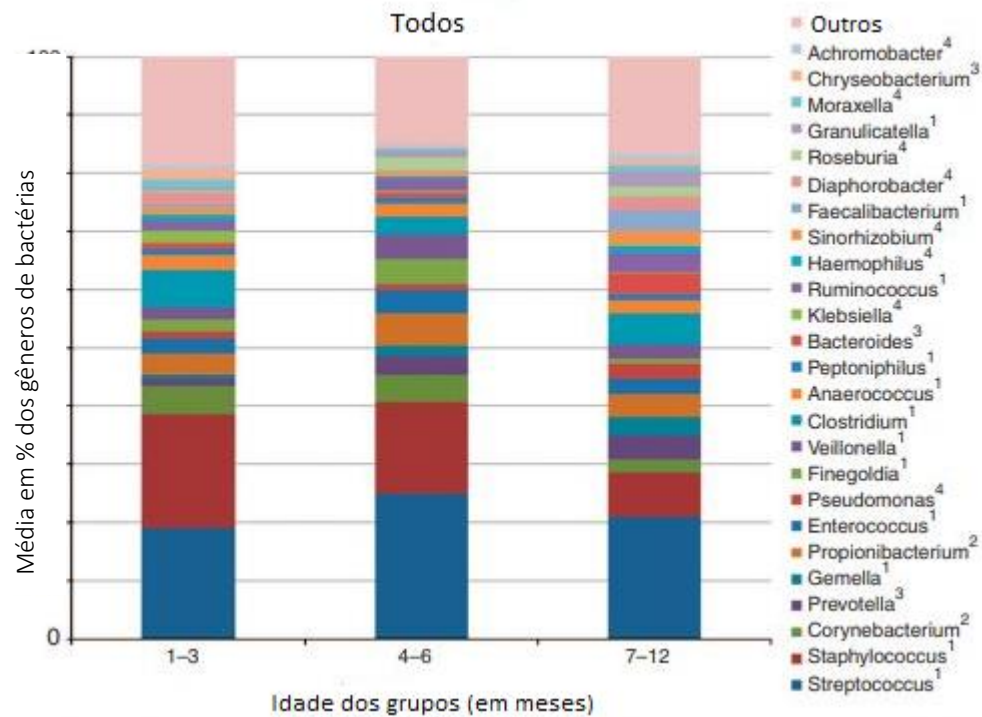
A colonização dos micro-organismos na pele ocorre no momento do nascimento. A superfície da pele que antes era estéril no útero, é colonizada rapidamente nos primeiros dias após o nascimento, diminuindo o pH, a perda transepidermica de água (TEWL) e a atividade sebácea. Durante o crescimento, estas mudanças se mantêm e ao chegar à vida adulta, a pele torna-se diferente da infantil em estrutura, função e composição química (CAPONE et al., 2011).

Segundo Dominguez-Bello et al., 2010, o método de nascimento também interfere no tipo de microbiota do recém-nascido. No parto natural, a composição bacteriana do bebê parece mais com a microbiota vaginal da mãe. Em contrapartida, no parto por cesariana as bactérias do bebê se assemelhavam à microbiota adulta, com predominância de *Staphylococcus* spp. Esses resultados podem explicar por que em recém-nascidos por cesariana o número de casos notificados de infecções cutâneas

por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (SARM) é maior do que nos bebês nascidos via vaginal. A transmissão direta da microbiota vaginal da mãe para o bebê pode ter uma função importante de defesa contra patógenos.

Segundo o estudo realizado por Capone et al., 2011, ao longo do primeiro ano de vida ocorre o aumento da diversidade nas populações microbianas na pele. A análise da composição taxonômica revelou que nos primeiros meses de vida, as classes *Streptococci* e *Staphylococci* representam 40% do microbioma da pele. Ao longo dos anos, este número diminui e outras classes surgem em abundância: *Bacilli*, *Clostridia* e *Actinobacteria*. Na pele adulta, os filos dominantes são *Proteobacteria*, *Actinobacteria* e *Firmicutes*. Este estudo demonstrou, também, que a pele na infância é mais hidratada no estrato córneo do que na fase adulta, o que pode explicar a diferença de composição do microbioma.

Figura 01. Abundância relativa dos gêneros mais predominantes nos primeiros meses de vida em todas as partes do corpo



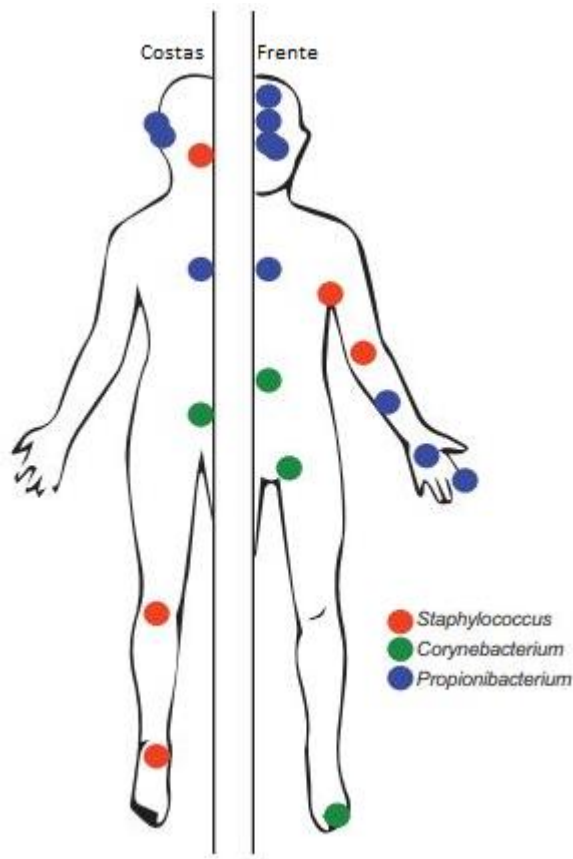
Fonte: (CAPONE et al., 2011).

Na pele adulta, os principais filos de bactérias que colonizam a microbiota cutânea são: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Bacteroidetes* e os três principais gêneros são: *Corynebacteria*, *Propionibacteria* e *Staphylococci*. A composição destes micro-organismos varia de acordo com o ambiente em que se encontram no corpo humano. Esta variabilidade é influenciada pela condição da pele (pH, hidratação e temperatura) e pela presença de folículos e glândulas. As regiões mais úmidas, como axila e cotovelo interior, apresentam concentração maior de *Corynebacteria* e *Staphylococci*. As regiões sebáceas, como testa e costas, apresentam densidade maior de *Propionibacteria*. Nas regiões mais secas, como a nádega superior, apresentam principalmente *Propionibacteria*, *Staphylococci*, *Corynebacteria*, *Enhydrobacter*, *Micrococci* e *Streptococci*. Outras regiões, como folículos capilares e glândulas sudoríparas, apresentam composição maior de *Propionibacteria* (BALDWIN et al., 2017).

O gênero *Staphylococci* é o mais comum que coloniza a pele e algumas de suas espécies são importantes para a simbiose do microbioma cutâneo. A espécie gram-positiva *Staphylococcus epidermidis* é a mais prevalente e tem a propriedade de formação de biofilme (BERI, 2018). Esta reside de forma benigna na pele, porém dependendo da predisposição do hospedeiro pode se converter em agente patogênico. Em relação à ação patogênica desta espécie, os pacientes considerados predispostos são, por exemplo, usuários de drogas, pacientes que realizam terapia com imunossupressores, pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), recém-nascidos prematuros e pacientes internados. As cepas virulentas de *S. epidermidis* podem entrar através de cateteres e implantes, infeccionando e se alcançarem a via sistêmica, podem causar sépsis e endocardite. O maior ponto de atenção em relação à infecção é por conta do uso de antibiótico, visto que a formação de biofilme reduz o acesso do medicamento às bactérias (COGEN, NIZET & GALLO, 2008). No que diz respeito à ação benéfica, a espécie *Staphylococcus epidermitis* defende a integridade da barreira da pele e influencia a resposta imune inata dos queratinócitos através da sinalização do receptor Toll-like (TLR) (COGEN, NIZET & GALLO, 2008).

A espécie coagulase-positiva *Staphylococcus aureus* é, por outro lado, a principal patogênica da flora semiresidente. Quando está em crescimento descontrolado, pode produzir toxinas que impedem a cicatrização de lesões e prejudicam a barreira física da pele (BERI, 2018). As infecções de pele podem variar de pouco risco (impetigo, foliculite, furúnculos e abscessos subcutâneos) até as mais invasivas (artrite séptica, osteomielite, pneumonia, meningite, septicemia e endocardite) (COGEN, NIZET & GALLO, 2008). Pacientes com dermatite atópica são os mais propensos a desenvolver infecções com essa espécie, sendo o principal tratamento antibiótico.

Figura 02. Representação topográfica dos grupos dominantes de bactérias do microbioma na pele adulta, baseado na análise metagenômica. Três maiores grupos: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, and *Propionibacterium*



Fonte: (GRICE, 2015).

O gênero de bactéria, dominante nos folículos sebáceos, é a *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), bactéria Gram-positiva pertencente ao filo *Actinobacteria*. Esta bactéria é importante para manter a homeostase da pele e proteger contra colonização de outros patógenos. Por outro lado, quando não está em equilíbrio com a microflora da pele, pode se tornar patogênica, levando a acne vulgaris. Recentemente houve a mudança de denominação de *P. acnes* para *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), por conta das novas descobertas de como essa espécie coloniza (DRÉNO et al., 2018). A patogenicidade desse gênero pode aumentar quando há formação de biofilme na pele e principalmente quando há desequilíbrio da microbiota da pele. Visto que a *S. epidermitis* pode inibir o crescimento de *C. acnes*, é importante manter a microflora cutânea protegida e equilibrada (FITZ-GIBBON et al. 2013).

1.3 Relação microbiota da pele e hospedeiro

A maior parte da literatura sobre a microbiota da pele analisou os tipos de micro-organismos presentes e o papel patogênico deles. Nas últimas décadas, os novos estudos voltaram a atenção para as outras funções desses micro-organismos.

A presença da microflora em combinação com a imunidade inata forma um estado de equilíbrio essencial para manter a pele saudável. A relação entre a comunidade bacteriana e o hospedeiro pode ser chamada de “mutualismo simbiótico”, em que ambas as partes se beneficiam (WALLEN-RUSSELL & WALLEN-RUSSELL, 2017). No entanto, um mesmo micro-organismo pode assumir diferentes papéis (comensal, mutualista e parasita), dependendo da condição e da composição em que se encontra (COGEN, NIZET & GALLO, 2008).

A defesa cutânea depende de sistemas complementares, que incluem a barreira física da pele, pH e síntese de moléculas de defesa como peptídeos antimicrobianos, proteases, lisozimas, citocinas e quimiocinas, que ativam o sistema imune. Os micro-organismos na pele expressam fatores de virulência que determinam o papel deles como comensal/mútuo ou patógeno. Se forem patogênicos, os fatores de virulência irão atrapalhar a resposta imune. Se forem mútuos ou comensais, haverá uma soma entre a

defesa inata do hospedeiro com a do micro-organismo (COGEN, NIZET & GALLO, 2008).

A alteração do equilíbrio do microbioma da pele pode levar a patologias cutâneas, como: dermatite atópica, psoríase, rosácea, acne, inflamação, alergias, leishmaniose e câncer de pele. (CHEN & TSAO, 2013; WALLEN-RUSSELL & WALLEN-RUSSELL, 2017). A Dermatite Atópica é um exemplo de doença de pele inflamatória e crônica que está relacionada com a infecção da bactéria *Staphylococci*, particularmente a espécie *Staphylococcus aureus* (SEITÉ, ZELENKOVA & MARTIN, 2017). Outro fator também relacionado a essa patologia é uma barreira cutânea comprometida, que leva a um aumento da resposta inflamatória da pele (CHYLLA, SCHOPP & VOLZ, 2018). Já sobre a acne vulgaris, sabe-se que está relacionada com a *P. acnes*/*C. acnes*, mas o mecanismo ainda não é bem esclarecido. Estudos mais recentes trazem a hipótese de que algumas cepas da *C. acnes* podem ser comensais e ter efeito benéfico para a pele, enquanto outras cepas podem ser oportunistas e causar a acne (DRÉNO et al., 2018; GRICE, 2015).

1.4 Metagenômica

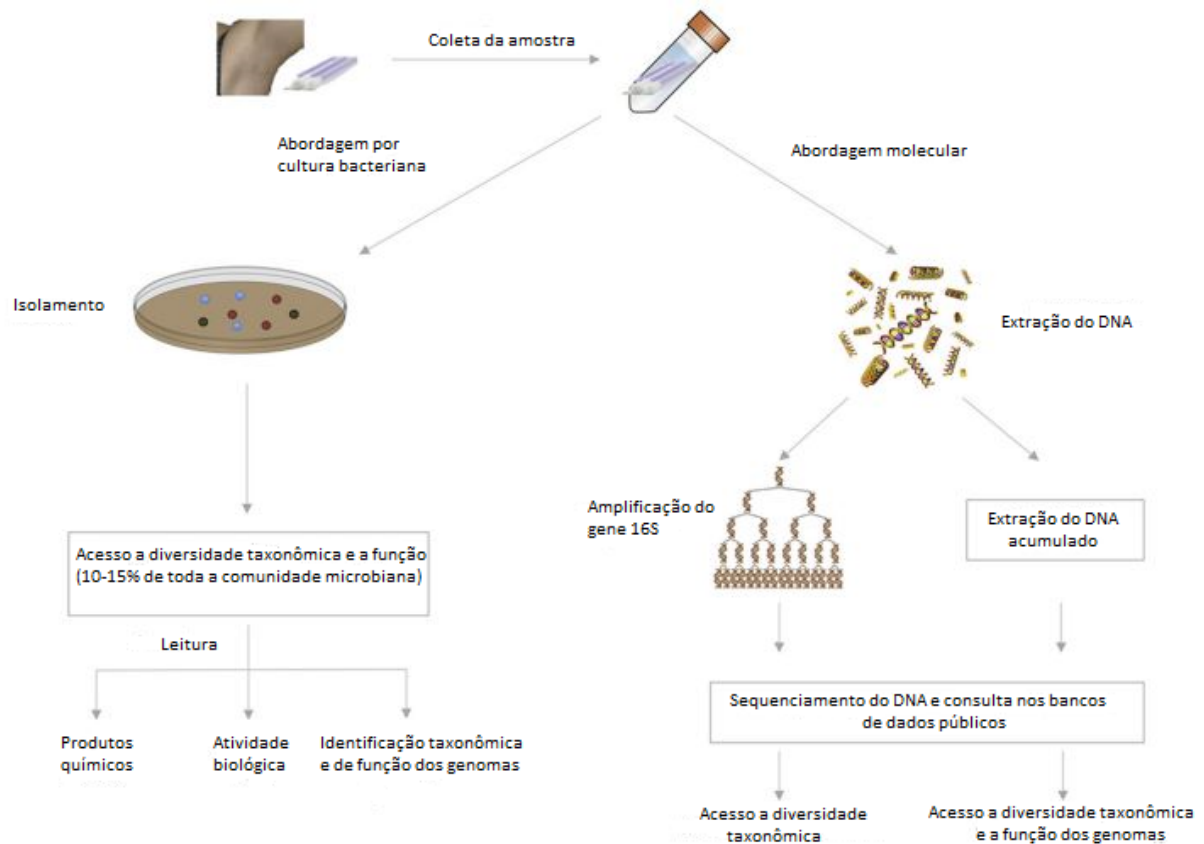
As pesquisas sobre o microbioma da pele nos últimos anos alteraram o entendimento desta camada. Antes as identificações se baseavam em cultura de bactérias, demonstrando que as *Staphylococcus epidermidis* e as *Actinobacteria phylum* eram as bactérias primárias presentes na pele (BALDWIN et al., 2017). Contudo, descobriu-se que menos de 1% das espécies bacterianas podem ser cultivadas com condições laboratoriais, ou seja, 90-99% não estão identificadas (CHEN & TSAO, 2013). Estes dados trouxeram a análise metagenômica, com o desenvolvimento das técnicas de identificação e quantificação, independentes de cultura.

A metagenômica revolucionou o estudo da microbiologia por trazer novas abordagens de identificação baseadas na amplificação e sequenciamento do DNA, extraído diretamente da pele. Estes métodos permitiram que as bactérias com dificuldade de serem isoladas pudessem ser identificadas (MATHIEU, VOGEL &

SIMONET, 2013a). Historicamente, o sequenciamento de DNA era caro e necessitava de tempo adicional e gastos com a biblioteca de dados. Depois de 2005, surgiu uma nova geração de sequenciamento com alto rendimento, o que tornou viável para os cientistas sequenciarem o DNA de uma amostra inteira.

A principal técnica de análise metagenômica é a amplificação do gene RNA ribossomal 16S (16S RNAr).

Figura 03. Diferentes abordagens para explorar o microbioma da pele: baseadas no DNA ou na cultura celular (identificação da comunidade microbiana e seu potencial).



Fonte: (MATHIEU, VOGEL & SIMONET, 2013a).

A comunidade microbiana é composta por células contendo DNA genômico e sequenciar todo o genoma de todas as células não é prático, independente do quão barato ou simples for o processo. Dessa forma, utilizam-se marcadores, que são

sequências de DNA que identificam o genoma, sem a necessidade de sequenciar o genoma inteiro.

Existem diversos tipos de marcadores, sendo que o mais usado, historicamente, é o gene da subunidade 16S do RNA ribossomal. Este marcador existe em todas as bactérias e archaea, mas não nos eucariontes (CHEN & TSAO, 2013). Ele apresenta sequências e regiões altamente conservadas que variam com menor ou maior frequência ao longo da evolução. O sequenciamento desse gene é barato, simples e usado para fazer a identificação taxonômica (MORGAN & HUTTENHOWER, 2012).

As regiões do gene 16S rRNA são amplificadas através da reação em cadeia da polimerase (PCR), usando "primers" universais, para atingir as regiões conservadas (MATHIEU, et al. 2013b). As sequências caracterizadas são comparadas com banco de dados e ao final, é possível obter a identificação taxonômica das comunidades microbianas (MORGAN & HUTTENHOWER, 2012; MATHIEU, et al. 2013b).

O sequenciamento através desta abordagem permitiu aumentar o conhecimento da diversidade taxonômica do microbioma da pele. Cada região da pele possui uma especificidade microbiana diferente, dependendo dos locais do corpo: seco, sebáceo e úmido (MATHIEU, VOGEL & SIMONET, 2013a).

1.5 Mercado cosmético

O tema *Microbioma da Pele* tornou-se nos últimos anos uma grande tendência no mundo da beleza e dos cosméticos. De acordo com pesquisa na Mintel, os números de publicações científicas, textos em revistas de belezas, "blogs" e páginas na internet cresceram de 36 (2017) para 70 (2018) (MINTEL, 2018). A preocupação em entender sobre a influência dos produtos e a importância do microbioma da pele mobilizou tanto dermatologistas quanto outros profissionais que desenvolvem matérias-primas e produtos finais de cosméticos. Os grandes desafios encontram-se no desenvolvimento de uma formulação que não prejudique o microbioma da pele, na regulamentação da quantidade de probióticos permitida no produto, assim como a regulamentação do apelo no rótulo. Além disso, outro desafio é como comunicar a importância do microbioma da pele, de maneira didática ao consumidor final. A pesquisa na Mintel

revelou que o lançamento de produtos cosméticos com apelo de microbioma subiu de 31 em 2017 para 101 em 2018 (MINTEL, 2018). O crescimento global no mercado mostra uma grande oportunidade para o desenvolvimento de produtos que cuidam do microbioma da pele.

Os formuladores de cosméticos entendem cada vez mais a importância de proteção da microbiota cutânea e buscam aplicar esse conhecimento no desenvolvimento de soluções. Segundo o relatório do Euromonitor, em agosto de 2018, as principais soluções cosméticas que existem atualmente no mercado para o microbioma da pele são: probióticos, prebióticos, pós-biótico e ativos cosméticos (PASSPORT, 2018)

Os probióticos são definidos como micro-organismos vivos que ao serem administrados na quantidade correta, podem trazer benefício para o hospedeiro (HUANG & TANG, 2015). Comumente usados para tratamento da microbiota intestinal, os probióticos também estão cada vez mais envolvidos nos produtos de cuidado pessoal. As bactérias lácticas (LAB) Gram-positivas são as mais usadas como probióticos e o *Lactobacillus* é o gênero mais comum listado nos ingredientes cosméticos, além de enzimas, proteínas probióticas e lisados fermentados (CINQUE et al., 2017). Um grande desafio para os formuladores é adaptar o uso do sistema conservante para manter os micro-organismos vivos na formulação. Outras questões regulatórias em aberto são sobre a quantidade de micro-organismos que pode ser utilizada e o tipo de apelo. Um exemplo de marca é a “Mother Dirt”, que lançou produtos contendo micro-organismos vivos: Bactérias Oxidantes de Amônia (BOA). A linha pró-biótica traz apelo de benefício para o microbioma e por não conter sistema conservante, os produtos possuem curto prazo de validade (4 semanas em temperatura ambiente e 6 meses na geladeira) e armazenamento com refrigeração (MOTHER DIRT, 2019)

Os pré-bióticos por definição são ingredientes que estimulam o crescimento e atividade seletivos de bactérias benéficas ao hospedeiro. A inulina e os fruto-oligosacáridos são exemplos de principais prebióticos usados nos produtos cosméticos (FLOCH, 2018). Como exemplo, tem a marca La Roche-Posay®, do grupo L’Oreal®, que lançou um hidratante da linha LIPIKAR BALM AP+®, contendo uma água termal específica da marca que promove o crescimento seletivo das bactérias benéficas da

pele. O produto foi desenvolvido sem fragrância e sem parabenos para gerar menos estresse a microbiota. Além disso, a marca criou conteúdo sobre o microbioma da pele na própria página na internet, trazendo informações de forma didática para o consumidor (LA ROCHE-POSAY, 2019).

As soluções de pós-bióticos são extratos bacterianos ou metabólicos de micro-organismos que possuem atividade biológica no hospedeiro. Estes são ingredientes amplamente usados nos produtos cosméticos, como ácido láctico e ácido hialurônico. Como exemplo, a marca Galinée® traz o ácido láctico na espuma de limpeza para a pele com apelo para o microbioma (GALINÉE, 2019).

2 OBJETIVO(S)

O presente trabalho visa expor, por meio de uma revisão bibliográfica em diversos bancos de dados, os estudos relacionados com a influência dos ingredientes das formulações cosméticas no microbioma da pele e as possibilidades do uso de ingredientes e componentes ativos visando ação benéfica na homeostase.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi desenvolvida com base em artigos científicos relacionados com o tema e publicados nos últimos 12 anos (2007-2019). Os principais sites de busca foram: PubMed, SciELO, HOAJ (Herbert Open Access Journals), MicrobiologyOpen, Cosmetics. Os termos mais utilizados para pesquisa foram: “Skin Microbiome”, “Cosmetics”, “Probiotics”, “Prebiotics”, “Ingredientes”, “Influences in skin microbiome”.

As bases de dados escolhidas estão disponíveis para uso de toda a comunidade da Universidade de São Paulo (USP) no formato de texto completo. A metodologia baseou-se na busca de referências bibliográficas seguras e de grande impacto.

Os artigos escolhidos tinham como critério de inclusão conteúdo sobre o microbioma da pele, metagenômica e influência dos ingredientes cosméticos. Os artigos recusados foram aqueles que não mostraram comprovações clínicas ou embasamento teórico sobre o tema.

Os dados de marketing foram obtidos através dos relatórios extraídos das plataformas Mintel e Euromonitor. As informações dos ativos cosméticos do mercado foram obtidas através dos sites das empresas e artigos publicados.

4 RESULTADOS

4.1 Influência dos cosméticos no microbioma da pele

Após a pesquisa realizada, foram encontradas poucas publicações relacionando o uso das aplicações cosméticas com o microbioma da pele. Isto pode ser explicado pelo recente interesse no tema e por muitos estudos ainda estarem em desenvolvimento. O presente trabalho relata alguns estudos específicos sobre formulações e ingredientes cosméticos.

O estudo de Callewaert et al., 2014 investigou o uso de desodorante e antitranspirante na composição da comunidade microbiana da axila. Nove pessoas saudáveis foram avaliadas, sendo que quatro utilizavam Desodorante (Deo), quatro utilizavam antitranspirante (AP) e uma pessoa não utilizava nenhum dos dois produtos. As oito pessoas que usavam os produtos foram solicitadas a descontinuar o uso por 1 mês. A única pessoa que não usava nenhum dos produtos foi solicitada para utilizar o Deo por 1 mês. Os resultados das análises metagenômicas demonstraram que os principais grupos bacterianos que colonizam a região da axila são: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* e *Micrococcus spp*, sendo que a espécie *Corynebacterium spp.* foi considerada a responsável pelo forte mau odor. Os produtos cosméticos, como desodorantes e antitranspirantes possuem ingredientes antimicrobianos (por exemplo: triclosan, propilenoglicol e sais metálicos) para reduzir a densidade microbiana e o mau odor. As quatro pessoas que usavam antitranspirante (AP) e pararam por um mês tiveram uma mudança significativa na microbiota, com grande aumento do filo de bactéria *Firmicutes* e diminuição do filo *Actinobacteria*. Este resultado foi revertido assim que o uso do AP foi retomado. Os indivíduos que usavam desodorante e pararam por 1 mês tiveram uma pequena mudança da microbiota da axila, com aumento da quantidade do filo bacteriano *Actinobacteria*. Depois que uso foi retomado, a bactéria diminuiu seu número. O controle foi feito com os resultados do indivíduo que não usava nenhum dos produtos antes e usou o desodorante por 1 mês.

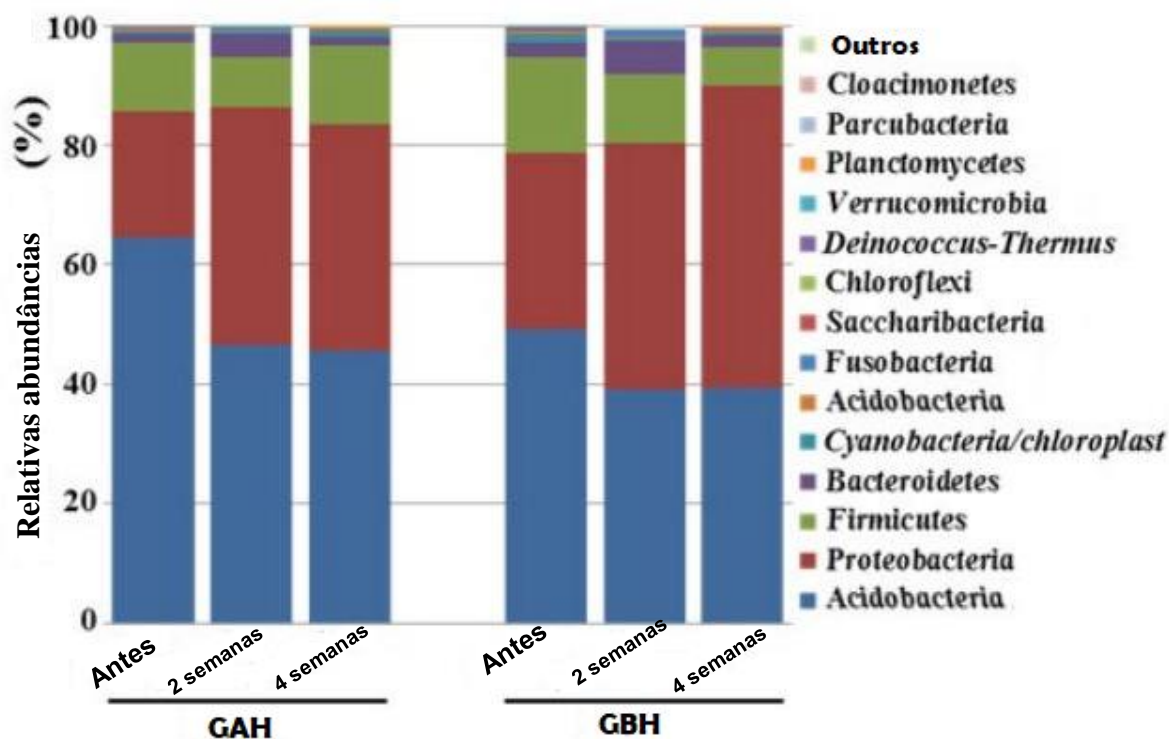
O estudo de Callewaert et al., 2014 demonstrou que o uso desses produtos, AP e Deo, modificaram significativamente a microbiota da axila devido principalmente a

presença dos ingredientes antimicrobianos na formulação. A alteração foi mais intensa quando houve a aplicação de AP comparada ao Deo, por conta da presença de sal de alumínio na formulação do antitranspirante. Esse sal bloqueia as glândulas sudoríparas, impedindo a saída do suor para a superfície. Os resultados, também, implicaram que a houve um aumento na diversidade bacteriana com o uso de AP comparado aos indivíduos que usaram Deo.

O estudo de Staudinger, Pipal & Redl, 2011 comparou a diversidade bacteriana de duas regiões do corpo, a testa (região mais sebácea) e o antebraço (região mais seca) e analisou a influência do uso de maquiagem na testa. Os resultados indicaram que o filo de bactéria mais presente na testa foi *Actinobacteria* (representando 75,38% dos clones) e a espécie mais abundante foi *Propionibacterium acnes* / *Cutibacterium acnes* (72,54% dos clones). Houve diferença entre as amostras de homens e mulheres nos níveis de gênero e espécie, visto que nas mulheres tiveram aumento da diversidade microbiana. Por outro lado, ao excluir as mulheres que usaram maquiagem, a diferença deixou de existir entre homens e mulheres. O estudo sugeriu, portanto, que o gênero dos participantes não influenciou na diversidade microbiana da testa, mas a maquiagem sim. Nas amostras da microbiota do antebraço foram identificados os seguintes filos em homens e mulheres: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* e *Fusobacteria*. Foi descoberto, também, que as bactérias Gram-positivas colonizam ambas as áreas (testa e antebraço) de forma mais abundante do que as bactérias Gram-negativas. Além disso, as Gram-negativas estão mais abundantes no antebraço do que na testa. Este fato pode ser explicado pelo uso de roupas, pois elas podem ter efeito oclusivo na pele impedindo a evaporação da água, aumentando a umidade e tornando o ambiente adequado para o crescimento deste tipo de bactérias. Em relação à influência da maquiagem, as mulheres que usavam, mostraram uma diversidade bacteriana maior (10,33 gêneros de bactérias por indivíduo) comparado com as que não fizeram uso (5,66 gêneros de bactérias por indivíduo). Também foram encontrados gêneros diferentes de bactérias para essas mulheres, como *Aerococcus*, *Lautropia*, *Gordonia*, na testa. O estudo sugeriu que o uso de maquiagem pode interferir na composição de forma significativa, principalmente por conta de contaminação com bactérias oportunistas.

Outro estudo foi o de Lee et al., 2017, que comparou a comunidade microbiana na bochecha em dois níveis de hidratação: grupo de alta hidratação (GAH) e grupo de baixa hidratação (GBH). Estas voluntárias aplicaram produtos cosméticos básicos (calmante para a pele, loção, creme e essência) no rosto, duas vezes ao dia durante 4 semanas. Os resultados metagenômicos demonstraram que houve um aumento da hidratação da pele, diminuição da perda de água transepidermica (TEWL) e diminuição da rigidez em ambos os tipos de pele. A variação interpessoal da microbiota das voluntárias GBH e GAH era muito alta, o que prejudicou uma conclusão mais precisa sobre a influência dos cosméticos básicos no microbioma da pele. Os resultados mostraram que houve aumento da diversidade bacteriana tanto na pele GAH quanto na GBH. Antes do uso dos cosméticos, o filo em maior abundância era *Actinobacteria* na pele GAH e o filo *Proteobacteria* mais abundante na pele GBH. Após o uso cosmético, a contagem de *Actinobacteria* diminuiu tanto na pele GAH como na pele GBH, enquanto que a *Proteobacteria* aumentou nos dois grupos. O gênero *Propionibacterium* encontra-se em abundância na região da bochecha, visto que é um ambiente mais sebáceo. Por outro lado, nos resultados após o uso dos cosméticos, o gênero *Propionibacterium* diminuiu significativamente e aumentou a bactéria patogênica *Ralstonia*, que não é comum à região. A espécie *Propionibacterium acnes* / *Cutibacterium acnes*, que está associada à acne, teve aumento na pele GAH. Como o desenvolvimento de acne depende de cepas específicas da *P. acnes* / *C. acnes*, é difícil relacionar diretamente a pele mais hidratada com surgimento de acne.

Figura 04. Principais filos abundantes da região da bochecha nos grupos de alta hidratação (GAH) e baixa hidratação (GBH).



Fonte: (LEE et al., 2017).

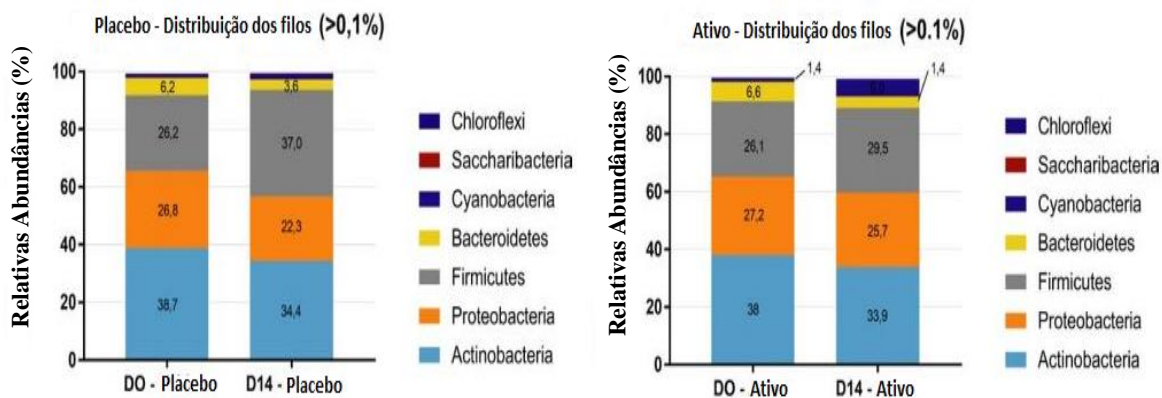
Outros dois ingredientes muito usados e muito polêmicos nos cosméticos são os tensoativos e os conservantes. Os estudos que relacionam estes ingredientes e o microbioma da pele ainda são escassos. Em relação aos tensoativos presentes nos produtos de limpeza, sabe-se que a principal função é remover as impurezas lipofílicas. Todavia, este tensoativo pode solubilizar componentes do extrato córneo da pele, como lipídeos e enzimas, diminuindo a função barreira. Além disso, os tensoativos podem também permanecer no extrato córneo depois do enxágue, levando à degradação da barreira lipídica da pele. Consequentemente, aumenta-se a inflamação na pele e o estresse oxidativo, trazendo desconfortos como vermelhidão, pele seca, irritação e sensibilidade (WALTERS et al., 2012).

4.2 Soluções cosméticas para o microbioma da pele

Realizou-se uma pesquisa dentre as indústrias que desenvolvem ativos cosméticos e foram selecionados 4 ativos diferentes para o presente trabalho.

O primeiro ingrediente ativo é o Revivyl™ (INCI: *Propanediol (and) Orobanchae Rapum Extract*) da empresa Givaudan, extraído da planta *Orobanchae rapum*. Segundo estudo de Meunier et al., 2018, o Revivyl™ é capaz de acelerar o ciclo de renovação da pele e também proteger a composição do microbioma. Os testes demonstraram que o componente ativo foi capaz de estimular a proliferação das células-tronco na camada basal da epiderme e protegê-las. Além disso, promoveu a diferenciação destas células em queratinócitos e depois em corneócitos, aumentando a hidratação, reduzindo rugas, promovendo a descamação natural da pele, melhorando a densidade do estrato córneo e aumentando a quantidade de lipídeos. A análise metagenômica foi realizada para comprovar a proteção do microbioma e o protocolo envolvia a comparação do uso do creme placebo com o creme contendo Revivyl™, por 14 dias. Os resultados demonstraram que a fórmula sem o ingrediente aumentou a quantidade do filo *Firmicutes*, de 26,2% (Dia 0) para 37,0% (Dia 14), o que mostra o desequilíbrio. No entanto, a fórmula com Revivyl™ manteve a composição do filo estável, o que demonstrou a ação de proteção da homeostase.

Figura 05. Quantidade relativa dos diferentes filos da microbiota da pele, mostrando a diferença entre o placebo e com o ingrediente ativo Revivyl™



Fonte: (MEUNIER et al., 2018).

O segundo componente ativo é da empresa Greentech, que desenvolveu um pró-biótico chamado LACTOPHYT® (INCI: *Aqua (and) Propanediol (and) Glycerol Caprylate (and) Lactococcus Ferment Extract (and) Decyl Glucoside*). É um ativo anti-odor composto por *Lactococcus lactis* e caprilato de glicerila. Os testes demonstraram que LACTOPHYT® limitou o crescimento de cepas envolvidas no mau odor *S. hominis*, *C. xerosis*, *C. tuberculostearicum*, sem impactar na composição das bactérias benéficas para a pele, como *S. epidermidis*. Nos testes clínicos, o ingrediente foi capaz de reduzir os maus odores da axila (SPECIALCHEM, 2019).

O terceiro componente ativo é SKINOLANCE® (INCI: *Lactobacillus Extract Filtrate; Propylene Glycol; Water*) da empresa Evonik desenvolvido para reequilibrar a microbiota cutânea. Obtido através de biotecnologia, ele é composto pela cepa *Lactobacillus brevis* e promove o aumento das bactérias comensais da pele, mantendo a diversidade. Como resultado, a barreira física e imune da pele ficou fortalecida, ocorrendo diminuição da perda de água transepidérmica (TEWL) e melhoria da rigidez, comparando com o placebo (PERSONAL CARE EVONIK, 2019).

O quarto ativo é o Ronacare® Sereneshield da empresa Merk. Este ingrediente é dedicado às peles oleosas e tem um efeito 3 Rs: regula a oleosidade, reequilibra a flora cutânea e reduz a irritabilidade. Ronacare® Sereneshield age reduzindo a enzima 5- α -redutase, que está fortemente envolvida na produção exacerbada de sebo, reduz o crescimento das bactérias *Propionibacterium acnes* / *Cutibacterium acnes* e ajuda a reduzir a irritação na pele causada pelas bactérias (MERK GROUP, 2019).

Além de ativos, a formulação cosmética traz em sua composição alguns ingredientes comuns como emolientes, agentes hidratantes, umectantes, proteínas e lipídeos que podem atuar de forma positiva ou negativa no microbioma da pele e também em patologias cutâneas.

Um exemplo é o estudo realizado por Seité, Zelenkova & Martin, 2017, que testou dois emolientes em pacientes com Dermatite Atópica (DA). O emoliente A continha manteiga de Karité, niacianamida, água termal da La Roche-Posay®, manose e lisado da bactéria *Vitreoscilla filiformis* (não patogênica e Gram-negativa); e o emoliente B, continha ceramidas, triglicerídeo, manteiga de Karité e glicerina. Depois de 28 dias de tratamento, 30% dos pacientes tratados com o produto B tiveram piora na

patologia, enquanto que 60% usando o produto A. Além disto, os pacientes que empregaram o emoliente B tiveram aumento do gênero de bactéria *Staphylococcus* que está relacionado com a causa da dermatite atópica. O estudo sugeriu que o resultado positivo com o emoliente A ocorreu pela presença do prebiótico (lisado da bactéria não patogênica *Vitreoscilla filiformis*), que ajudou a reequilibrar o microbioma cutâneo dos pacientes com DA.

Outro exemplo são os ingredientes comuns de formulação que se mostraram positivos na barreira da pele e para aliviar a DA (CHYLLA, SCHNOPP & VOLZ, 2018). Exemplos destes ingredientes são ceramidas (composição importante do extrato córneo), glicerina (diminui a TEWL) e ureia (regeneração e hidratação) (CHYLLA, SCHNOPP & VOLZ, 2018).

5 DISCUSSÃO

O microbioma da pele teve um grande foco de atenção nos últimos anos, principalmente após o lançamento do Projeto Microbioma Humano em 2007 (HMPDACC, 2017).

Esse projeto foi iniciativa dos Institutos de Saúde dos Estados Unidos para compreender melhor a microflora presente no corpo humano. O lançamento impulsionou as pesquisas para o microbioma da pele e para entender a importância dele. Sabe-se que existe também uma relação entre o microbioma intestinal com o da pele, que pode levar a novas descobertas para tratamento de doenças cutâneas.

Cada pessoa possui uma composição única do microbioma, que se inicia no nascimento e vai se estabilizando ao longo dos primeiros anos de vida. Após esse período, acontecem alterações devido a influências internas e externas. A grande variabilidade entre as pessoas somada às diversas influências, são pontos que dificultam os estudos sobre o tema.

Segundo a CTPA (Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association), as formulações cosméticas são usadas diariamente pelas pessoas e trazem diversos benefícios como limpar, perfumar, mudar a aparência, proteger, diminuir maus odores e manter a pele em ótima condição (CTPA, 2019).

Os estudos apresentados demonstraram a influência dos cosméticos na pele tanto de forma positiva como negativa e através de aplicações diferentes: desodorantes, antitranspirantes, maquiagem e uso de produtos básicos.

Os desodorantes e antitranspirantes fazem parte da rotina básica de higiene da maioria das pessoas. O estudo de Callewaert et al., 2014 indicou ocorrer alteração significativa antes, durante e depois de um mês da descontinuação dos produtos na abundância da comunidade bacteriana. Isso pode ser explicado pela presença dos ingredientes antimicrobianos na composição dos desodorantes e antitranspirantes, como o etanol, triclosan, compostos de amônio quartenário e ésteres de ácidos graxos de glicerol. Estes ingredientes podem diminuir a população bacteriana da axila e assim alterar o microbioma.

Outra descoberta de Callewaert et al., 2014 foi que houve um aumento da diversidade bacteriana quando aplicado desodorante e, principalmente, antitranspirante.

No entanto, o aumento de riqueza e uniformidade foi observado apenas quando o AP foi utilizado. A alta presença de sal de alumínio no AP é o que mais o diferencia do Deo. Este ingrediente age bloqueando as glândulas sudoríparas e interage com o DNA das bactérias, perturbando o microbioma da axila. O alumínio teve efeito nos dois filos bacterianos mais abundantes da axila: *Firmicutes* e *Actinobacteria*. O filo *Firmicutes* teve diminuição na abundância, enquanto o filo *Actinobacteria* ganhou domínio. A espécie *Corynebacterium spp.* é a principal causadora de mau odor na região da axila e faz parte do filo *Actinobacteria*. Dessa forma, o estudo sugeriu que o uso de AP a longo prazo pode alterar o microbioma da axila e alterar a produção de mau odor nessa região.

O estudo de Staudinger, Pipal & Redl, 2011 demonstrou a diferença de composição bacteriana de duas regiões diferentes do corpo: testa e antebraço. Os resultados trouxeram que a diversidade da microbiota do antebraço foi maior do que da testa, até mesmo para os indivíduos que usaram maquiagem. A espécie mais abundante em ambas as regiões foi a *P. acnes*, porém com diferença na quantidade (72,54% dos clones na testa e 18,94% dos clones no antebraço). Essa espécie é geralmente associada às condições de acne na pele e rosácea, mas também apresenta um papel importante na proteção contra micro-organismos patógenos. As bactérias Gram-negativas foram menos encontradas na região da testa. Esse fato pode ser explicado por conta da sensibilidade dessas bactérias aos fatores externos da testa, como radiação UV, temperatura e estresse. Os resultados comparando as amostras das testas de homens e mulheres mostrou uma diferença significativa na diversidade bacteriana. Quando excluídas as amostras de mulheres que usaram maquiagem, a diferença diminuiu, o que indicou intensa influência do uso do cosmético na comunidade bacteriana.

O estudo de Lee et al., 2017 demonstrou que a hidratação é um dos fatores mais importantes para manter a pele saudável e com as propriedades funcionais normais. Uma pele seca é mais rígida, escamosa e mais susceptível ao envelhecimento, ao aparecimento de rugas, vermelhidão e coceira. Os produtos básicos de cosméticos contêm lipídeos e óleos que ajudam a manter a hidratação da pele. Além disso, a hidratação influenciou na colonização dos micro-organismos presentes na microbiota

cutânea. No estudo de Lee et al., 2017, o uso dos cosméticos básicos ajudou a aumentar o nível de hidratação nos dois tipos de pele analisados: alta hidratação (GAH) e baixa hidratação (GBH) e modificou a composição bacteriana ao aumentar a diversidade. Os grupos *Propionibacterium*, *Staphylococcus* e *Corynebacterium* diminuíram em abundância após o uso dos cosméticos. As explicações podem incluir que o uso do cosmético inibiu o crescimento dessas bactérias ou influenciou no surgimento de outras bactérias, ou ainda mudou as condições da pele. Nos voluntários com pele de hidratação elevada, houve diminuição significativa da bactéria *Propionibacterium*, que é predominante na região sebácea da bochecha. Em compensação, houve o aumento da bactéria *Ralstonia*, não comum ao microbioma da pele e considerada oportunista. Isso sugere que o uso dos cosméticos pode ter influenciado no aumento deste grupo de bactérias. O estudo não conseguiu fazer uma relação direta, mas constatou que o nível de hidratação da pele após o uso dos cosméticos não influenciou no aumento deste gênero *Ralstonia*. Estudos futuros são importantes para entender melhor a função desse gênero no microbioma da pele.

Ainda que as publicações científicas sejam escassas, estão aumentando ano após ano trazendo mais estudo sobre o microbioma e a influência do uso de produtos cosméticos. Enquanto isso, na indústria da beleza aumenta-se o investimento no desenvolvimento de ingredientes ativos e eventos dedicados a discutir o que é o microbioma e como beneficiá-lo. Em outubro de 2018, a Associação Brasileira de Cosmetologia organizou o evento *Summit Microbioma*, que trouxe conteúdo técnico-científico sobre o tema microbioma, abordando conceitos, aplicações e tendências aplicadas a cosméticos (COSMETIC INNOVATION, 2018).

Dentre as principais soluções que estão no mercado, o pró-biótico é o que traz mais desafios em termos de formulação, por conta da manutenção dos micro-organismos vivos. Muitas marcas usam o apelo, porém o micro-organismo encontra-se lisado na formulação final, ou seja, sem eficácia desejada. Outras questões levantadas são em relação à regulamentação de qualidade e rotulagem desses produtos, visto que é necessário deixar específico a quantidade a ser utilizada.

A utilização do componente ativo cosmético, também, requer uma formulação adequada para que traga benefícios à pele. Por exemplo, a elevada concentração de

tensoativos na formulação pode agredir e degradar a função barreira da pele, levando à inflamação (WALTERS et al., 2012). Essa consequência pode prejudicar a ação do ingrediente ativo cosmético e gerar estresse na composição microbiana da pele. A presença de conservantes gera, também, discussão em relação ao efeito na comunidade bacteriana da pele. O estudo de Seité, Zelenkova & Martin, 2017 sobre os emolientes mostrou que o uso deles prejudicou a dermatite atópica, o que questiona o poder oclusivo destes ingredientes e como eles podem alterar a homeostase da microbiota.

Frente a várias incertezas dos benefícios dos ingredientes cosméticos, o uso de naturais nas formulações, como óleos vegetais, é uma tendência que cresce a cada ano. Isso pode ser explicado pelo fato de que os naturais são menos estranhos à pele do que os sintéticos, gerando menos alergias, irritações e, conseqüentemente, menos agressão a microbiota.

6 CONCLUSÕES

O microbioma da pele é um tema recente, o que leva a um número escasso de publicações científicas. Os estudos encontrados foram de no máximo 5-3 anos atrás, o que mostra o crescente interesse em novas descobertas.

O avanço dos estudos metagenômicos permitiu uma melhoria na identificação das bactérias presentes na pele, compreender a função delas e os metabólitos que produzem.

Em relação aos estudos apresentados, os antitranspirantes mostraram influenciar mais o microbioma da pele do que os desodorantes e se forem usados em longo prazo podem alterar o mau odor da região da axila. Esses resultados são contraditórios ao próprio benefício do produto e ao mesmo tempo abrem portas para que mais pesquisas possam ser realizadas, a fim de entender melhor como o antitranspirante pode agir na comunidade bacteriana da axila.

Outro ponto abordado foi a importância da manutenção da hidratação da pele para manter o equilíbrio da microbiota. Além de ajudar a prevenir os sinais de envelhecimento, a hidratação é importante para a função barreira da pele. O uso de produtos básicos de cosméticos contendo ingredientes comuns como óleos vegetais, ceramidas, glicerina e ureia podem ajudar a reestabelecer o extrato córneo, diminuindo processos de inflamação e o estresse no microbioma cutâneo. Esse tipo de tratamento mostrou-se eficaz com patologias de pele, como a dermatite atópica (DA). Por outro lado, existem ingredientes, como tensoativos e conservantes que podem prejudicar a estrutura da pele e o equilíbrio microbiano.

Os principais lançamentos das empresas de ativos foram os pró-bióticos, ou seja, micro-organismos vivos que ajudam a reequilibrar a microflora. Apesar dos benefícios, ainda continua apresentando desafios de formulação e regulamentação.

Outra grande alternativa são os pré-bióticos, ingredientes geralmente a base de açúcar, que promove o crescimento seletivo das bactérias benéficas e diminuição de bactérias oportunistas da pele. Além disso, também trouxeram resultados positivos para diminuição de dermatite atópica (DA).

O microbioma da pele é uma grande tendência e os estudos e desenvolvimentos só tendem a crescer. Grande parte das descobertas têm como foco as bactérias, mas há pouco conteúdo sobre os fungos e os vírus, e a importância deles na microbiota.

Muitas questões permanecem em aberto sobre como as formulações cosméticas comumente usadas pela população podem alterar de forma positiva ou negativa a microbiota cutânea.

As futuras descobertas sobre o microbioma da pele podem trazer grandes revoluções para o mercado cosmético.

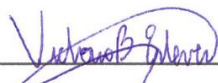
BIBLIOGRAFIA

- BALDWIN, H. E.; BHATIA, N. D.; FRIEDMAN, A.; MARTIN, R.; SEITÉ, S. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. **SKIN The Journal of Cutaneous Medicine**, v. 1, n. 3.1, p. s139, 2017.
- BERI, K. Skin microbiome & host immunity: applications in regenerative cosmetics & transdermal drug delivery. **Future Science OA**, v. 4, n. 6, p. FSO302, 2018.
- CALLEWAERT, C.; HUTAPEA, P.; WIELE, T. V.; BOON, N. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. **Archives of Dermatological Research**, v. 306, n. 8, p. 701-710, 2014.
- CAPONE, K. A.; DOWD, S. E.; STAMATAS, G. N.; NIKOLOVSKI, J. Diversity of the human skin microbiome early in life. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 131, n. 10, p. 2026-2032, 2011.
- 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, 2013.
- CHYLLA, R.; SCHNOPP, C.; VOLZ, T. Basic skin care in atopic dermatitis—new and established treatment options. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 16, n. 8, p. 976-979, 2018.
- COGEN, A. L.; NIZET, V.; GALLO, R. L. Skin microbiota: a source of disease or defence?. **British Journal of Dermatology**, v. 158, n. 3, p. 442-455, 2008.
- COMESTIC INNOVATION. **Summit de Microbioma ABC**. Disponível em: <<https://www.cosmeticinnovation.com.br/events/summit-de-microbioma-abc>>. Acesso em: 20/03/2019.
- CTPA. Definition of cosmetic. Disponível em: <<http://www.ctpa.org.uk/content.aspx?pageid=304>>. Acesso em: 26/03/2019
- DOMINGUEZ-BELLO, M. G.; COSTELLO, E. K.; CONTRERAS, M.; MAGRIS, M.; HIDALGO, G.; FIERERE, N.; KNIGHT, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010.
- 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. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, p. 5-14, 2018.

- FITZ-GIBBON, S.; TOMIDA, S.; CHIU, B.; NGUYEN, L.; DU, C.; LIU, M.; ELASHOFF, D.; ERFE, M. C.; LONCARIC, A.; KIM, J.; MODLIN, R.; MILLER, J. F.; SODERGREN, E.; CRAFT, N.; WEINSTOCK, G. M.; LI, H. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 9, p. 2152-2160, 2013.
- FLOCH, M. H. The role of prebiotics and probiotics in gastrointestinal disease. **Gastroenterology Clinics**, v. 47, n. 1, p. 179-191, 2018.
- GALLINEE. Espuma de limpeza facial. Disponível em: <<https://www.gallinee.com/product/foaming-facial-cleanser/?v=19d3326f3137>>. Acesso em: 12/03/2019
- GRICE, E. A.; KONG, H. H.; CONLAN, S.; DEMING, C. B.; DAVIS, J.; YOUNG, C.; BOUFFARD, G. G.; BLAKESLEY, R. W.; MURRAY, P.; GREEN, E. D.; TURNER, M. L.; SEGRE, J. A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. **science**, v. 324, n. 5931, p. 1190-1192, 2009.
- GRICE, E. A. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. **Genome Research**, v. 25, n. 10, p. 1514-1520, 2015.
- GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. The skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 4, p. 244, 2011.
- HMPDACC. Nih Human Microbiome. Disponível em: <<https://hmpdacc.org/>>. Acesso em: 20/03/2019
- HUANG, M. J.; TANG, J. Probiotics in personal care products. **Microbiology Discovery**, v. 3, n. 1, p. 5, 2015.
- KANO, H.; ISHITSUKA, A.; FUJINE, E.; MATSUHABA, S.; NAKAMURA, M.; ITO, H.; INAGAKI, N.; BANNO, Y.; SEISHIMAL, M. IFN- γ Reduces Epidermal Barrier Function by Affecting Fatty Acid Composition of Ceramide in a Mouse Atopic Dermatitis Model. **Journal of immunology research**, v. 2019, 2019.
- LA ROCHE - POSAY. **Education Cente - Microbiome**. Disponível em: <<https://www.laroche-posay.us/education-center/microbiome>>. Acesso em: 15/03/2019
- LEE, H. J.; JEONG, S. E.; LEE, S.; KIM, S.; HAN, H.; JEON, C. O. Effects of cosmetics on the skin microbiome of facial cheeks with different hydration levels. **MicrobiologyOpen**, v. 7, n. 2, p. e00557, 2018.
- MATHIEU, A.; VOGEL, T. M.; SIMONET, P. The future of skin metagenomics. **Research in Microbiology**, v. 165, n. 2, p. 69-76, 2013b.

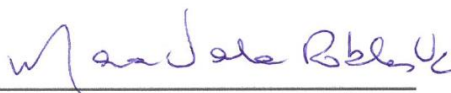
- MATHIEU, A.; DELMONT, T. O.; VOGEL, T. M.; ROBE, P.; NALIN, R.; SIMONET, P. Life on human surfaces: skin metagenomics. **PloS One**, v. 8, n. 6, p. e65288, 2013a.
- MEUNIER, M.; SCANDOLERA, A.; CHAPUIS, E.; LAMBERT, C.; JARRIN, C.; ROBE, P.; CHAJRA, H.; AURIOL, D.; REYNAUD, R. From stem cells protection to skin microbiota balance: Orobanche rapum extract, a new natural strategy. *Journal of Cosmetic dermatology*, p. 1-15, 2018.
- MERCK GROUP. Products. Disponível em: <<https://www.merckgroup.com/en/products/pm/132207.html>>. Acesso em: 14/03/2019
- MINTEL. Pesquisa por “microbiome” na categoria Beauty & Personal Care. Disponível em: <<https://www.mintel.com>>. Acesso em: 10/03/2019
- MORGAN, X. C.; HUTTENHOWER, C. Human microbiome analysis. **PLoS computational biology**, v. 8, n. 12, p. e1002808, 2012.
- MOTHER DIRT. Products. Disponível em: <<https://motherdirt.com/>>. Acesso em: 15/04/2019.
- PASSPORT. **The Microbiome in Skin Care: Challenges and Opportunities**. Euromonitor, p. 55, Agosto de 2018.
- PERSONAL CARE EVONIK. **Skinolance**. Disponível em: <<https://personal-care.evonik.com/product/personal-care/en/products-solutions/Pages/Skinolance.aspx?productID=75388>>. Acesso em: 20/03/2019
- SEITÉ, 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. 10, p. 25, 2017.
- SPECIALCHEM. Cosmetics, Greentech LACTOPHYT. Disponível em: <<https://cosmetics.specialchem.com/product/i-greentech-lactophyt>>. Acesso em: 20/03/2019
- STAUDINGER, T.; PIPAL, A.; REDL, B. Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. **Journal of Applied Microbiology**, v. 110, n. 6, p. 1381-1389, 2011.
- WALLEN-RUSSELL, C.; WALLEN-RUSSELL, S. Meta analysis of skin microbiome: new link between skin microbiota diversity and skin health with proposal to use this as a future mechanism to determine whether cosmetic products damage the skin. **Cosmetics**, v. 4, n. 2, p. 14, 2017.

WALTERS, R. M.; MAO, G.; GUNN, E. T. HORNBY, S. Cleansing formulations that respect skin barrier integrity. **Dermatology Research and Practice**, v. 2012, p. 9, 2012.



Data e assinatura do aluno(a)

25/04/2019



Data e assinatura do orientador(a)

25/4/2019