

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

USO DE PROBIÓTICOS TÓPICOS E ORAIS NO TRATAMENTO DA *ACNE*
***VULGARIS*: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Luana Lascalea Rodrigues

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

Orientador:
Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo - SP
2024

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIAL E MÉTODOS	11
4. DISCUSSÃO E RESULTADOS	11
4.1. Tratamentos para <i>Acne Vulgaris</i>	11
4.2 Microbiota intestinal e <i>Acne Vulgaris</i>	15
4.3 Uso de Probióticos Orais na <i>Acne Vulgaris</i>	18
4.3.1 Estudos clínicos com Probióticos Orais	23
4.4 Uso de Probióticos Tópicos na <i>Acne Vulgaris</i>	26
5. CONCLUSÃO	28
6. REFERÊNCIAS.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC	<i>Ácido graxo de cadeia curta</i>
AGSS	<i>Acne Global Severity Scale</i>
DHT	<i>Diidrotestosterona</i>
DNA	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
FAO	<i>Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOXO1	<i>Proteína O1 da caixa de forquilha</i>
GAGS	<i>Global Acne Grading System</i>
HHA	<i>Hipotálamo-hipófise-adrenal</i>
IGA	<i>Investigator Global Assessment</i>
IGF-1	<i>Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1</i>
IGF-1	<i>Fator de crescimento semelhante à insulina-1</i>
IL-1B	<i>Interleucina 1 Beta</i>
IL-8	<i>Interleucina 8</i>
LSP1	<i>Lactobacillus rhamnosus SP1</i>
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
PABA	<i>Ácido para-aminobenzóico</i>
ROS	<i>Espécies reativas de oxigênio</i>
SIBO	<i>Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TNF- α	<i>Factor de necrose tumoral</i>
WGO	<i>Organização Mundial de Gastroenterologia</i>

RESUMO

RODRIGUES, LR. **Uso De Probióticos Tópicos E Orais No Tratamento Da *Acne Vulgaris*: Uma Revisão Bibliográfica. 2024.** Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: *Acne Vulgaris*, Probióticos, Microbiota

A acne está entre as condições dermatológicas mais comuns em todo o mundo, com uma estimativa de 650 milhões de pessoas afetadas. Ela é uma doença inflamatória crônica dos folículos capilares da pele associados a uma glândula sebácea, nomeados como unidades pilosebáceas. Este trabalho consiste em uma revisão narrativa que busca avaliar evidências de eficácia do uso tópico e oral de probióticos no tratamento da *Acne Vulgaris*. Os dados foram levantados a partir de uma busca nas bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO, Google Scholar, considerando artigos citados em revista indexadas e com fator de impacto JCR 2023 acima de 2,0, publicados entre 2011 - 2024, nos quais foram selecionados estudos que abordaram as temáticas acima mencionadas. Observou-se que os tratamentos convencionais da acne apresentam limitações quanto aos efeitos adversos e resistência. Sendo assim, a busca por tratamentos mais seguros e eficazes faz-se importante. Nesse contexto, o uso de probióticos tanto orais como tópicos mostrou-se eficiente como terapia para *Acne Vulgaris*. Portanto, nota-se o grande potencial dos probióticos como uma importante opção de tratamento da acne, porém, sugere-se que ensaios clínicos maiores sejam realizados para comprovar essas descobertas.

1. INTRODUÇÃO

A acne é uma doença inflamatória crônica dos folículos capilares da pele associados a uma glândula sebácea, nomeados como unidades pilossebáceas. Sua distribuição pelo corpo ocorre em locais com maior densidade dessas unidades (rosto, pescoço, parte superior do tórax, ombros e costas) (Williams; Dellavalle; Garner, 2012). As características clínicas da acne incluem seborreia (excesso de gordura), lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados, conhecidos como cravos pretos e cravos brancos respectivamente), lesões inflamatórias (pápulas e pústulas), e vários graus de cicatrizes. (Williams; Dellavalle; Garner, 2012; Tuchayi *et al.*, 2015)

Abaixo está descrita uma representação esquemática da pele contendo uma unidade sebácea (parte a) compreendendo o folículo piloso e a glândula sebácea, que é responsável pela produção de sebo. A formação de acne começa quando o sebo e o material queratinoso eliminados da pele obstruem um poro e desencadeiam a colonização bacteriana, levando a um comedão fechado (parte b). À medida que o comedão de cravo continua a se expandir devido ao maior acúmulo de sebo e material queratinoso, o orifício folicular se abre e forma um comedão aberto (parte c). A cor preta é o resultado de lipídios oxidados e do pigmento da pele, a melanina. Um aumento da distensão do comedão resulta em ruptura folicular e lesões inflamatórias, como pápulas (parte d), pústulas (parte e) e nódulos ou cistos (parte f) (Tuchayi *et al.*, 2015). (Figura 1)

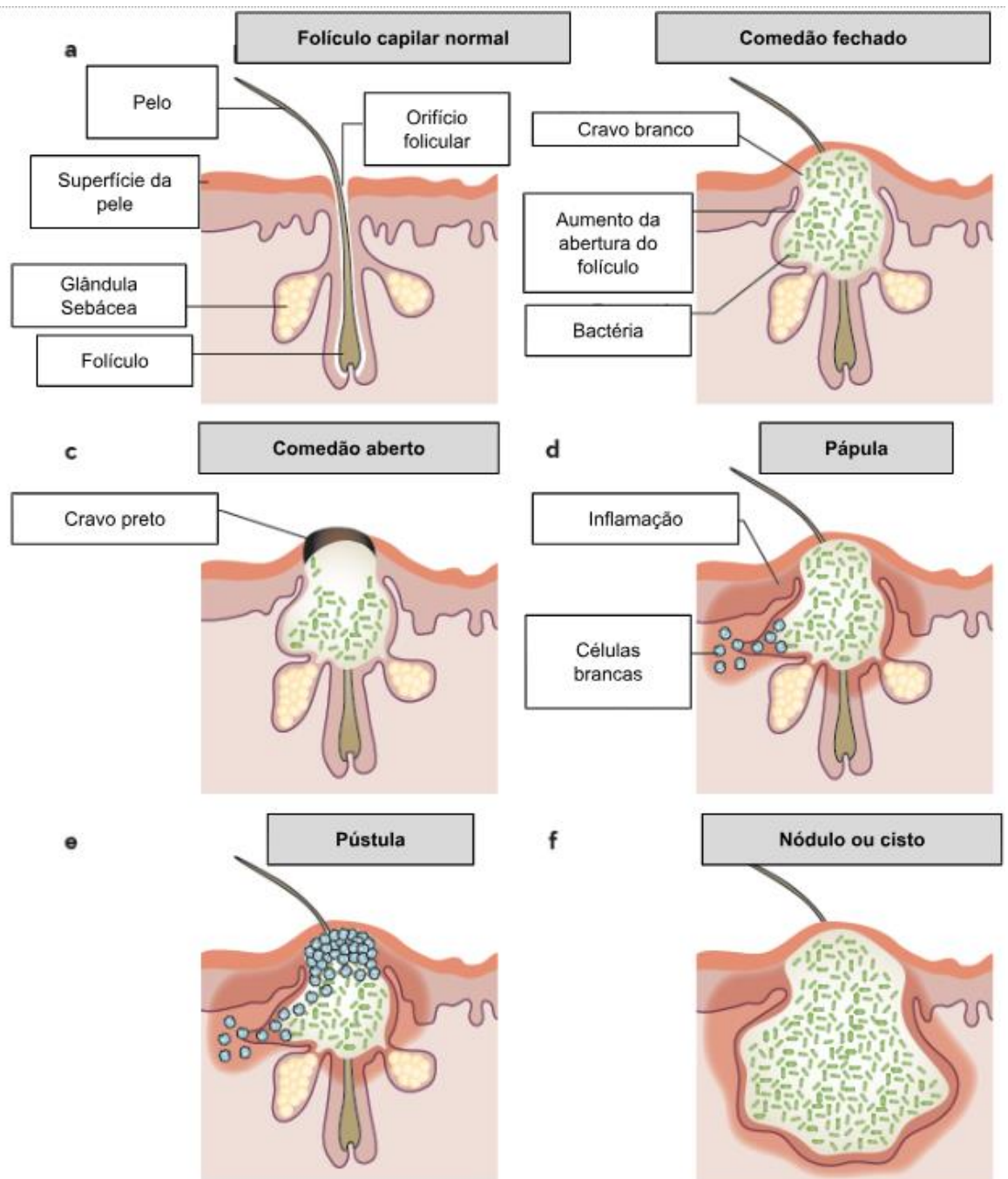


Fig. 1: Etapas de formação das lesões da acne. Adaptado de (Tuchayi *et al.*, 2015).

A acne é diagnosticada com base no exame clínico e pode ser classificada de acordo com a gravidade, tipo de lesão e sua morfologia, locais anatômicos afetados, alterações secundárias associadas, como despigmentação e cicatrizes, e idade de início. Existem vários tipos de escalas de classificação, como o *Investigator Global Assessment (IGA)*, *Leeds revised acne grading system*, *Global Acne Grading System*,

Global Acne Severity Scale, e *Comprehensive Acne Severity Scale*, entre outras (Reynolds *et al.*, 2024). Em resumo, a acne pode ser classificada como leve, moderada ou grave e de acordo com as lesões que predominam em um determinado paciente (Tuchayi *et al.*, 2015) (Tabela 1).

Severidade da acne	Tipo clínico	Comedões	Nódulos	Pápulas e/ou pústulas	Nódulos, cistos e tratos sinusais
Leve	Acne comedonal e acne papulopustulosa	Comedões são as principais lesões (< 20*)	Pequenas e poucas em números (< 10*)	Nenhum	Nenhum
Moderada	Acne papulopustulosa e acne nodular	10 - 40*	10 - 40*	0 - 10*	Nenhum
Grave	Acne nodulocística e conglobata	40 - 100* e fundido	> 40*	> 10*	Muitos

* Número de lesões na face

Tabela 1: Classificação da forma clínica da acne (Tuchayi *et al.*, 2015).

A acne está entre as condições dermatológicas mais comuns em todo o mundo, com uma estimativa de 650 milhões de pessoas afetadas. Ela é considerada uma doença crônica devido ao seu curso prolongado, padrão de recorrência, recidiva e manifestações como surtos agudos ou início lento (Tuchayi *et al.*, 2015). A acne normalmente começa no início da puberdade com aumento da produção de gordura facial e comedones médio-faciais, seguida de lesões inflamatórias. Algum grau de acne afeta quase todas as pessoas com idade entre 15 e 17 anos de idade e cerca de 15-20% são consideradas moderadas a grave (Williams; Dellavalle; Garner, 2012).

Embora considerada uma doença mais prevalente na adolescência e que apresenta diminuição gradual após os 20 anos, quase metade das pessoas na faixa dos 20 e 30 anos continua a ter acne, podendo estar associada aos andrógenos circulantes, principalmente em mulheres (Williams; Dellavalle; Garner, 2012; Dagnelie; Poinas; Dréno, 2022).

A acne pode ser prejudicial para a qualidade de vida e saúde psicológica dos pacientes, visto que a mesma afeta a pele de forma visível, órgão esse que está relacionado à exibição social. Isso é agravado com o fato da acne ser comum na

adolescência, um momento crucial para construir confiança e autoestima (Williams; Dellavalle; Garner, 2012).

Alguns fatores podem contribuir para o aparecimento e exacerbação da acne, como genética, variáveis ambientais (temperatura, poluição, umidade, exposição ao sol, óleos minerais/hidrocarbonetos halogenados), nutrição, estado hormonal, estresse, tabagismo, medicamentos comedogênicos como andrógenos, halogênios, corticoides, bactérias, cosméticos, lavagem com sabão (aumento do pH) e uso excessivo de maquiagem (bloqueio do poro da unidade pilossebácea) (Vasam; Korutla; Bohara, 2023; Bernales, 2021). A figura 2 abaixo mostra o tecido cutâneo saudável/normal *versus* tecido cutâneo inflamado por acne (Vasam; Korutla; Bohara, 2023).

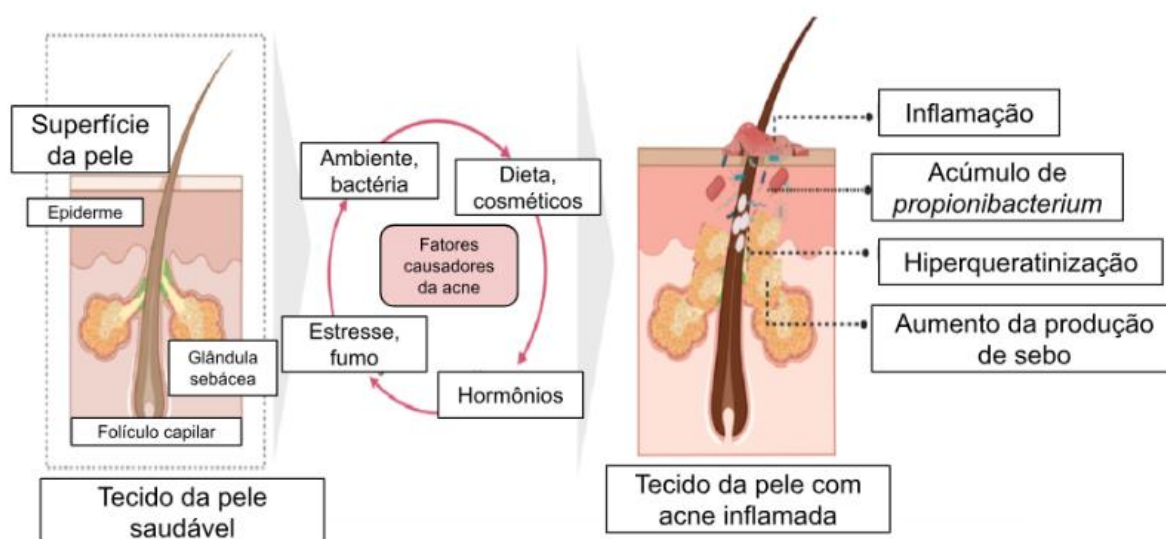


Fig. 2: Ilustração esquemática demonstra como vários fatores (ambientais, bacterianos, dieta, estresse, tabagismo e desequilíbrio hormonal relevante, entre outros) contribuem para a formação e desenvolvimento da acne (adaptado de (Vasam; Korutla; Bohara, 2023)).

Quatro processos desempenham um papel fundamental na formação das lesões acneicas:

1) mediadores inflamatórios liberados na pele; 2) alteração do processo de queratinização originando comedões; 3) aumento e alteração da produção de sebo sob controle androgênico (ou aumento da sensibilidade do receptor androgênico); e 4) colonização folicular por *Propionibacterium acnes*. As características clínicas da

acne incluem seborreia (excesso de gordura), lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados), lesões inflamatórias (pápulas e pústulas), e vários graus de cicatrizes (Williams; Dellavalle; Garner, 2012).

Uma das causas mais significativas da formação de acne é o aumento na produção de sebo nos folículos capilares, a qual é causada por hormônios androgênicos, especificamente a testosterona e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Há uma correlação clara entre o aumento da produção de sebo e a gravidade e frequência das lesões de acne (Vasam; Korutla; Bohara, 2023).

A diidrotestosterona (DHT) ativa e regula a atividade das glândulas sebáceas, e sua superprodução é retida dentro do folículo porque a hiperqueratinização bloqueia sua saída. Geralmente, os folículos saudáveis liberam queratinócitos unicelulares no lúmen, que são então eliminados. No entanto, em pacientes com acne, os queratinócitos hiperproliferam e não são liberados no lúmen, o que leva ao acúmulo de corneócitos descamados irregulares nos folículos pilosebáceos, juntamente com lipídios e monofilamentos (Vasam; Korutla; Bohara, 2023; Bernales, 2021).

Outro fator relacionado à acne é a hiperproliferação de *Cutibacterium acnes*, denominada ainda como *Propionibacterium acnes*. Essa bactéria desempenha um papel importante na fisiopatologia da acne inflamatória, pois é um patógeno anaeróbico, lipofílico, gram-positivo que prefere colonizar em folículos sebáceos porque eles produzem grandes quantidades de sebo. Além disso, fornecem excelente *habitat* anaeróbico para o crescimento bacteriano. O *P. acnes* secreta uma enzima lipase que metaboliza os triglicerídeos do sebo em glicerol e ácidos graxos, o que pode levar à formação de comedões e inflamação na pele (Vasam; Korutla; Bohara, 2023).

As lesões iniciais na pele são os comedões, e dentro deles, o material antigênico de *P. acnes* é levado por células dendríticas e células T assumem o controle da parede folicular, causando um aumento de mediadores inflamatórios. A resposta imune a *P. acnes* tem um papel fundamental na explicação da patogênese da acne em vez do dano causado pela bactéria em si (Bernales, 2021). A regulação de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1B e IL-8, mostrou permitir o desenvolvimento de lesões de acne por meio da ativação de receptores *toll-like* e CD14 (Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2019).

Propionibacterium também pode desencadear o sistema imunológico adaptativo por meio de células Th1 e da imunidade humoral (Knackstedt; Knackstedt;

Gatherwright, 2019). Além disso, foi relatado que *P. acnes* tem um possível papel na ativação do inflamossomo. Os inflamossomos, um elemento-chave da imunidade inata, são complexos proteicos localizados dentro de neutrófilos e macrófagos. A desregulação dos sistemas imunológicos inato e adaptativo foi associada à patogênese da acne (Vasam; Korutla; Bohara, 2023; Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2019; Bernales, 2021).

Todos esses fatores aumentam os mediadores inflamatórios levando a danos foliculares, ruptura e liberação de microrganismos, ácidos graxos e lipídios na camada da derme. Esses processos produzirão lesões inflamatórias, como úlceras (pústulas, nódulos, cistos e pápulas), o que aumenta ainda mais o processo inflamatório (Vasam; Korutla; Bohara, 2023; Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2019; Bernales, 2021). Além disso, foi descoberto que neutrófilos produzem espécies reativas de oxigênio (ROS), que danificam o epitélio folicular e contribuem para a inflamação da acne. Isso faz com que as substâncias foliculares sejam expelidas para a derme, resultando em uma variedade de lesões inflamatórias de acne (Vasam; Korutla; Bohara, 2023).

A epigenética, que representa a relação da genética e do ambiente também pode ter relação com a acne. A metilação do DNA, uma mudança epigenética, demonstrou desempenhar um papel na patogênese e progressão de doenças inflamatórias da pele, como a acne (Vasam; Korutla; Bohara, 2023). Outro fator que pode ter influência na acne é o microbioma da pele, o qual é dividido em microrganismos comensais da pele, que vivem em homeostase com o hospedeiro e formam o microbioma residente, e microrganismos patogênicos do ambiente, que vivem temporariamente na pele e formam o microbioma transitório. Um desequilíbrio microbiano pode estar envolvido na fisiopatologia da acne inflamatória (Dréno *et al.*, 2020).

Com base nisso, é possível entender que há diversos meios pelos quais a acne é formada e entender a relação deles é de extrema importância para que o tratamento da Acne possa ser feito de forma mais completa e sistêmica.

Esta revisão avalia o uso de probióticos como uma alternativa de tratamento para acne, os quais são definidos como microrganismos vivos que podem ter efeitos benéficos no hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas, possuindo um bom perfil de segurança. Eles são considerados uma alternativa econômica e segura para o tratamento de diferentes doenças e melhoria da saúde humana, atuando na modulação da imunidade do hospedeiro e podendo atuar na

proteção contra doenças infecciosas e não infecciosas (Fuchs-Tarlovsky; Marquez-Barba; Sriram, 2016; Yadav *et al.*, 2022).

2. OBJETIVOS

O objetivo geral desta pesquisa é avaliar as evidências de eficácia do uso tópico e oral de probióticos no tratamento da *Acne Vulgaris*. Para isso, estabeleceu-se como objetivo específico a) ressaltar aspectos epidemiológicos da doença, tais como qualidade de vida, além de sintetizar o que já se sabe sobre a fisiopatologia e tratamentos da condição; b) integrar as atuais opções de tratamento para a doença.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, a partir da revisão de estudos e síntese de conhecimentos já existentes em relação ao uso de probióticos tópicos e orais no tratamento da *Acne Vulgaris*, com o objetivo de discutir sobre este tema. A revisão foi feita nas bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, SciELO, Google Scholar.

A pesquisa foi baseada apenas em artigos citados em revistas indexadas e com fator de impacto JCR 2023 acima de 2,0, publicados entre 2011-2024. A busca compreenderá os seguintes termos, em português e inglês: “acne”, “tratamento da acne”, “probióticos”, “probióticos no tratamento de acne”, “probióticos tópicos no tratamento da acne”, “probióticos orais no tratamento da acne”. A análise dos dados será feita a partir da abordagem qualitativa.

4. DISCUSSÃO E RESULTADOS

4.1. Tratamentos para *Acne Vulgaris*

Um grande desafio no tratamento da acne é a adesão. Muitos pacientes acabam apresentando uma rápida melhora ou uma percepção de piora/efeitos colaterais, o que leva a descontinuação do tratamento, principalmente os tratamentos

tópicos. Por outro lado, os produtos tópicos têm a vantagem de serem aplicados diretamente na área afetada, diminuindo assim a absorção sistêmica e aumentando a exposição das unidades pilossebáceas ao tratamento (Hebeshian; Cohen, 2020; Fox *et al.*, 2016).

A fim de escolher o melhor tratamento para o paciente, é necessário avaliar uma série de fatores, como idade, sexo, gravidez, tratamentos anteriores e a expectativa do paciente em relação ao tratamento. Além disso, informações sobre a duração das lesões, uso de cosméticos, medicamentos sistêmicos, tratamentos hormonais e fitoterápicos devem ser avaliados também (Kutlu; Karadag; Wollina, 2022).

Em relação ao tratamento tópico, existem diversas opções que podem ser utilizadas a depender do caso do paciente:

Os **antibióticos tópicos** podem ser usados como primeira linha de tratamento para *Acne Vulgaris*, mas não é recomendado que sejam usados isoladamente, devido às altas taxas de resistência, as quais apresentam redução quando o uso ocorre concomitantemente ao peróxido de benzoíla (Hebeshian; Cohen, 2020).

O **peróxido de benzoíla tópico** tem atividade bactericida comprovada contra *P. acnes* ao liberar oxigênio de radicais livres, que degrada as proteínas bacterianas, além de ter uma ação comedolítica, porém sem efeito na produção de sebo. Os principais efeitos colaterais do peróxido de benzoíla incluem queimação, ressecamento, eritema, descamação ou ardência (Fox *et al.*, 2016).

O **ácido salicílico** é um agente queratolítico com pequeno efeito anti-inflamatório, bastante utilizado na forma tópica. O seu mecanismo de ação consiste em dissolver o componente intercelular que mantém as células do epitélio unidas. Ele aumenta a penetração de certas substâncias e em baixas concentrações é fungistático e bacteriostático. O ácido salicílico é encontrado em vários produtos de venda livre para tratamento de acne (Fox *et al.*, 2016).

O **ácido azelaico** é um ácido dicarboxílico natural que inibe a síntese de proteínas da espécie *P. acnes*. Ele apresenta propriedades bacteriostáticas, anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-queratinizantes. Foi sugerido um aumento na eficácia quando usado em conjunto com clindamicina, peróxido de benzoíla ou α -hidroxiácidos, porém até agora, não se notou resistência bacteriana de *P. acnes* com ácido azelaico (Fox *et al.*, 2016).

Os **peelings químicos** que atuam fazendo a remoção da epiderme, estimulando a reepitelização e o rejuvenescimento da pele, reduzindo a hiperpigmentação e a cicatrização superficial da pele. No entanto, existem poucas evidências/dados de que esses *peelings* são seguros para uso (Fox *et al.*, 2016).

O **enxofre** é um produto químico com propriedades ceratolíticas e bacteriostáticas leves. O enxofre é reduzido a sulfeto de hidrogênio dentro dos queratinócitos, que supostamente quebra a queratina na pele, podendo ter também atividade contra *P. acnes*. No entanto, esse produto não é mais frequentemente usado devido ao seu mau odor (Fox *et al.*, 2016).

A aplicação tópica de **niacinamida** a 4% pode levar a melhorias significativas na acne. A niacinamida consiste em uma amida ativa da vitamina B3 e seu mecanismo de ação baseia-se na inibição das secreções de sebócitos, resultando em menos produção de sebo, o que reduz a oleosidade da pele. Também tem propriedades anti-inflamatórias que provaram ser benéficas na acne (Fox *et al.*, 2016).

Os **corticosteróides tópicos** podem ser usados para tratar acne muito inflamatória. No entanto, é recomendado que o período de tratamento seja curto. Além disso, a sua eficiência ainda não é totalmente estabelecida (Fox *et al.*, 2016).

Triclosan pode ser usado no tratamento da acne por sua ação antibacteriana. Até o momento, não foram observadas resistências e efeitos adversos não foram relatados (Fox *et al.*, 2016).

Sulfacetamida de Sódio é um bacteriostático que inibe a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) por meio do antagonismo competitivo do ácido para-aminobenzóico (PABA). Esse composto pertence ao grupo antibacteriano sulfonamida e tem atividade contra vários agentes Gram-positivos e Gram-negativos, mas geralmente é usada apenas quando outros agentes tópicos não podem ser tolerados pelos pacientes (Fox *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação da **dapsona** na acne ainda não foi totalmente estabelecido, porém sabe-se que esta possui atividade antibacteriana e anti-inflamatória. O gel de dapsona (5%) pode ser usado para reduzir lesões de acne inflamatórias e não inflamatórias, porém não é recomendado como tratamento de primeira linha. O produto é mais frequentemente visto em países em desenvolvimento devido ao custo mais baixo em relação a outros produtos para tratamento da acne (Fox *et al.*, 2016).

A opção preferencial de tratamento tópico para a *Acne Vulgaris* são os **retinóides**, os quais são aprovados pelo FDA, incluindo adapaleno, tretinoína e tazaroteno, que atuam na prevenção da formação de comedões, regulando a proliferação e diferenciação de queratinócito, além de possuírem ação anti-inflamatória. Os retinóides tópicos também atuam na redução e prevenção de cicatrizes e despigmentação (Hebeshian; Cohen, 2020).

A partir da experiência clínica, nota-se que o adapaleno é o mais bem tolerado e o menos eficaz, enquanto o tazaroteno é menos tolerado e o mais eficaz. Os principais efeitos adversos incluem vermelhidão, irritação, secura e descamação. Sendo assim, geralmente o tratamento inicia-se com baixas concentrações de adapaleno ou tretinoína e conforme necessidade e tolerância aumenta-se para concentrações mais altas ou inicia-se o tratamento com tazaroteno (Hebeshian; Cohen, 2020).

Os **retinóides** também podem atuar no combate à acne através da **via oral**. A isotretinoína é uma terapia aprovada pelo FDA para tratamento da acne severa e moderada resistente a outros tratamentos e acne que leva a cicatrizes ou que favorece o surgimento de distúrbios psicossociais. No entanto, devido às propriedades teratogênicas e embriotóxicas desse medicamento, o FDA faz um monitoramento de seu uso, a fim de mitigar risco de uso durante a gravidez (Hebeshian; Cohen, 2020). Além disso, é recomendado um acompanhamento laboratorial durante o tratamento com isotretinoína, o qual deve incluir testes de função hepática e painel lipídico em jejum, visto que estudos estimaram riscos de função hepática anormais acima dos limites de referência, exigindo descontinuação do tratamento (Reynolds *et al.*, 2024).

O uso de **antibióticos orais** é indicado para o tratamento de acne inflamatória moderada a grave ou resistente aos tratamentos tópicos. Recomenda-se a combinação com retinóides tópicos ou peróxido de benzoila. Além disso, o ideal é que seja usado como um tratamento temporário ou como transição para outro tratamentos, visto que tratamentos com mais de três meses podem favorecer a resistência (Hebeshian; Cohen, 2020).

Ainda em relação aos **antibióticos orais**, as tetraciclinas possuem propriedades anti-inflamatórias e são consideradas os antibióticos de primeira linha para o tratamento da acne. Já os macrolídeos são indicados apenas quando não for

possível utilizar as tetraciclina e outras classes de antibióticos orais não são recomendadas devido às evidências limitadas (Hebeshian; Cohen, 2020).

Outra alternativa de tratamento são os **contraceptivos orais**, os quais têm ação antiandrogênica, que leva a diminuição da ação das glândulas sebáceas, diminuindo a inflamação e o número de lesões comedonais. Ainda em relação às terapias baseadas em hormônios, o uso de **espironolactona**, mesmo não sendo uma terapia aprovada pelo FDA, é frequentemente adotada pelos dermatologistas no tratamento de acne, devido a sua ação anti-androgênica e boa tolerabilidade em baixas doses (Hebeshian; Cohen, 2020). Sabe-se que são necessárias opções de tratamento mais eficientes e seguras para o tratamento da acne.

Existem numerosas terapias de medicina complementares/alternativas usadas no tratamento da acne, entre elas: Óleo de Manjerição, Óleo de Copaíba, Chá Verde, Minerais, Peptídeos Antimicrobianos, Resveratrol, Rosa Damascena, Algas Marinhas, Taurina Bromamina, e probióticos. Essas terapias podem atuar na androgenicidade, aumento da atividade sebácea, infecção, inflamação e hiperqueratinização associadas à acne. No entanto, mais evidências clínicas sobre a eficácia e segurança desses produtos complementares são necessárias, portanto, é importante que esse tema seja abordado em pesquisas futuras (Fox *et al.*, 2016). Dentre as terapias citadas acima, o foco desta revisão será abordar o uso de probióticos no tratamento da Acne.

Dessa forma, com base nas diretrizes atuais de tratamento para cada grau de acne, atualmente temos que a acne leve é frequentemente tratada com retinóides tópicos, ou uma variedade de tratamentos diversos, como ácido azelaico, ácido salicílico e peróxido de benzoíla. A acne inflamatória leve a moderada pode ser tratada com agentes anti-inflamatórios tópicos, bem como antibióticos tópicos (Fox *et al.*, 2016).

4.2 Microbiota intestinal e *Acne Vulgaris*

Há um interesse crescente em entender como o microbioma intestinal pode se comunicar com a pele. Especificamente, acredita-se que as bactérias intestinais envolvam diferentes modos de comunicação com a pele e componham o eixo intestino-pele. Propõe-se que o microbioma intestinal e os probióticos podem estar

associados à acne através da influência no sistema imunológico, na inflamação, estresse oxidativo, controle glicêmico, e conteúdo lipídico do tecido. Nesse contexto, foi demonstrado que os probióticos podem ter efeitos anti-inflamatórios local e distalmente do intestino (Bowe; Patel; Logan, 2014; Rybak *et al.*, 2023).

Além disso, também existem evidências crescentes que associam o microbioma intestinal e a inflamação da pele, com sintomas psicológicos. A teoria eixo intestino-cérebro-pele foi postulada pela primeira vez em 1930 pelos dermatologistas John H. Stokes e Donald M. Pillsbury. A teoria sugeria que podem ocorrer alterações na microbiota induzidas por estresse e estas poderiam aumentar a permeabilidade intestinal. Eles relataram que uma alta proporção de pacientes com acne tinha hipocloridria e esses baixos níveis de acidez permitem a realocação de bactérias colônicas para a parte distal do intestino delgado, criando um estado de disbiose intestinal e supercrescimento bacteriano do intestino delgado, o que causa permeabilidade intestinal, contribuindo assim para inflamação sistêmica e local da pele (Bowe; Patel; Logan, 2014; Lee; Byun; Kim, 2019) (Fig. 3).

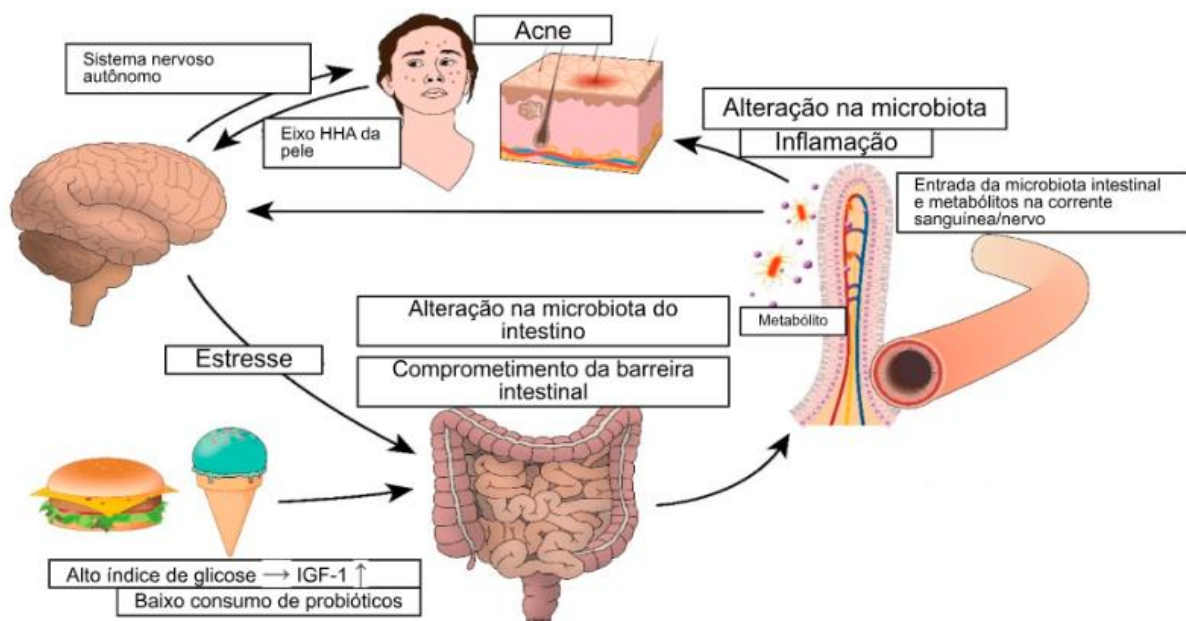


Fig. 3: Modelo proposto do eixo intestino-cérebro-pele na acne. HHA: hipotálamo-hipófise-adrenal; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; (adaptado de (Lee; Byun; Kim, 2019)).

Estudos mais recentes, confirmaram essa relação, e o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) mostrou-se associado ao aumento da permeabilidade intestinal e ao estresse psicológico. Além disso, foi relatado que o SIBO é 10 vezes mais prevalente em pessoas com acne rosácea do que pacientes controles saudáveis e, nesse contexto, a administração oral de probióticos mostrou-se benéfica na redução do SIBO (Bowe; Patel; Logan, 2014).

Houve indícios também de que os microrganismos intestinais podem aumentar a presença de endotoxinas circulantes em pacientes com acnes, indicando que a permeabilidade intestinal é um problema potencial para esses pacientes (Bowe; Patel; Logan, 2014). Apesar das evidências, os mecanismos pelos quais a microbiota influencia a progressão da acne ainda não foram totalmente elucidados, porém estudos sugerem a influência dos AGCCs (ácidos graxos de cadeias curtas) no equilíbrio entre linfócitos Treg e Th17 (Eguren *et al.*, 2024).

A ativação de células Th17 por diferentes mecanismos é um processo-chave na patogênese da acne, visto que estabelece um processo inflamatório em lesões de acne com liberação de citocinas que causam infiltração neutrofílica no folículo pilossebáceo. Além disso, os AGCCs protegem contra o aumento da permeabilidade intestinal, que está associado à translocação bacteriana, inflamação de baixo grau, acúmulo de metabólitos na pele e interrupção da homeostase da pele, o que pode prejudicar a microbiota cutânea (Eguren *et al.*, 2024).

Wang Y *et al.* demonstraram pela primeira vez que, em estudos *in vitro* e *in vivo*, que membros bacterianos no microbioma da pele podem realizar fermentação do glicerol, que é produzido naturalmente na pele, para controlar o crescimento excessivo de *P. acnes*. Os microrganismos da pele, principalmente *Staphylococcus epidermidis* podem fermentar o glicerol e criar zonas de inibição para repelir uma colônia de *P. acnes* crescida demais (Wang *et al.*, 2014).

O ácido succínico, um dos quatro ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) que mostrou inibir efetivamente o crescimento de *P. acnes*. O conceito de interferência bacteriana entre *P. acnes* e *S. epidermidis* via fermentação pode ser aplicado para desenvolver probióticos contra *Acne Vulgaris* (Wang *et al.*, 2014). Outras pesquisas

recentes mostraram que as mudanças na microbiota intestinal podem afetar a função do sistema nervoso central e as respostas neuroendócrinas, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAP) (Deng *et al.*, 2018).

O HAP modula a maioria de uma série de vias e hormônios implicados na patogênese da acne, como andrógenos, fator de crescimento semelhante à insulina, hormônio liberador de corticotrofina, ectopeptidases, hormônio adrenocorticotrófico e glicocorticoides (Deng *et al.*, 2018). Deng Y *et al.* (2018) avaliaram a composição da microbiota fecal de 43 pacientes com acne vulgar comparando com 43 controles saudáveis, usando sequenciamento de marcadores do gene 16S rDNA.

Diferenças foram encontradas na diversidade microbiana entre pacientes com acne e controles. Observou-se uma maior presença do filo *Bacteroidetes* e menor presença de Firmicutes em relação ao grupo controle. Além disso, na acne os gêneros *Clostridia*, *Clostridiales*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*, que são potencialmente benéficos, eram mais escassos. Deng Y *et al.* (2018) concluíram que pacientes com acne vulgar têm disbiose microbiana intestinal, porém mais estudos são necessários para entender seu papel na patogênese da acne (Deng *et al.*, 2018).

Essa diminuição da diversidade da microbiota intestinal que foi encontrada nas amostras de pacientes com acne, já foi anteriormente observada em outras doenças inflamatórias da pele. Destaca-se também que indivíduos com baixa riqueza bacteriana são caracterizados por um fenótipo inflamatório mais pronunciado (Deng *et al.*, 2018). As evidências que demonstram a relação entre a acne e a microbiota intestinal, propõem que a administração de probióticos poderia melhorar o curso clínico da acne e reduzir os efeitos adversos de uma terapia convencional, porém ainda são escassos os estudos que abordaram este tema (Eguren *et al.*, 2024).

4.3 Uso de Probióticos Orais na Acne Vulgaris

A definição de probióticos estabelecida pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação e a OMS (FAO/OMS) em 2001 — "micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro" — foi reforçada como relevante e suficientemente adaptável para aplicações atuais pela Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP). A associação considerou que a definição é suficientemente

ampla para permitir o desenvolvimento de uma ampla gama de produtos e suficientemente restrita para impor alguns requisitos essenciais (Hill *et al.*, 2014). Além disso, a Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO) e a ANVISA consideram essa mesma definição de probióticos como atual (Organização Mundial de Gastroenterologia; Brasil, 2018).

No Brasil, o uso de probióticos em alimentos requer prévia avaliação da Anvisa, segundo requisitos da Resolução RDC nº 241, de 27 de julho de 2018. A avaliação efetuada contempla três elementos principais: comprovação inequívoca da identidade da linhagem do micro-organismo, de sua segurança e de seu efeito benéfico (Brasil, 2021).

O efeito benéfico de um probiótico deve ter uma alegação de propriedade funcional ou de saúde. Uma alegação de propriedade funcional é aquela que se refere ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano. Em princípio, uma alegação de propriedade funcional pode ter caráter geral ou específico. Uma alegação de propriedade funcional de caráter geral é aquela cujo benefício está relacionado a uma função geral do probiótico em algum sistema do organismo, como por exemplo, contribuir com a saúde do trato gastrointestinal. No entanto, esse tipo de alegação não deve ser demasiadamente genérica (Brasil, 2021).

Uma alegação de propriedade de saúde é aquela que se refere a existência de relação entre o alimento ou ingrediente e doença ou condição relacionada à saúde, objetivando a redução do risco à doença. Reduzir o risco de uma doença significa a redução significativa de um fator de risco importante para uma doença ou de condição relacionada à saúde. Então, a única possibilidade é que a alegação de saúde esteja associada a uma alegação de redução do risco, sendo sempre de caráter específico (Brasil, 2021).

O progresso na compreensão do papel da microbiota humana na saúde/doença e a necessidade de definir estratégias eficazes para moldar uma microbiota mais saudável fez com que o campo dos probióticos avançasse consideravelmente nos últimos anos. A partir de ensaios de intervenção bem controlados, revisões sistemáticas e meta-análises observou-se que certos efeitos podem ser atribuídos aos probióticos como uma classe geral, referindo-se a cepas de uma série de espécies microbianas bem estudadas fornecidas em uma dose funcional para uso como alimentos ou suplementos na população. Além disso, evidências

relevantes foram encontradas em relação aos benefícios dos probióticos, incluindo implicações importantes para a saúde pública (Hill *et al.*, 2014).

Contribuir para uma microbiota intestinal saudável foi considerado um benefício essencial para os probióticos. Isso ocorre a partir da criação de um ambiente intestinal mais favorável, por meio de mecanismos compartilhados pela maioria dos probióticos. Além disso, outros dois benefícios foram frequentemente associados aos probióticos: apoiar um trato digestivo saudável e um sistema imunológico saudável (Hill *et al.*, 2014).

Mecanismos subjacentes aos efeitos dos probióticos foram considerados, incluindo alguns mecanismos generalizados entre uma diversidade de cepas, e outros mais específicos. Os mecanismos generalizados podem ser associados a inibição de patógenos potenciais ou a produção de metabólitos ou enzimas úteis. Outros efeitos no nível intestinal ou extraintestinal, incluindo efeitos imunológicos, são mais propensos em cepas específicas e alegações de tal benefício só devem ser feitas para cepas ou espécies nas quais esse mecanismo foi demonstrado (Hill *et al.*, 2014).

Alguns mecanismos podem ser generalizados entre gêneros probióticos comumente estudados; outros podem ser frequentemente observados entre a maioria das cepas de uma espécie probiótica; outros podem ser raros e presentes em apenas algumas cepas de uma determinada espécie. Em muitos casos, um determinado probiótico pode exercer vários efeitos de promoção da saúde. A Figura 4 considera a distribuição de mecanismos entre as cepas probióticas (Hill *et al.*, 2014).

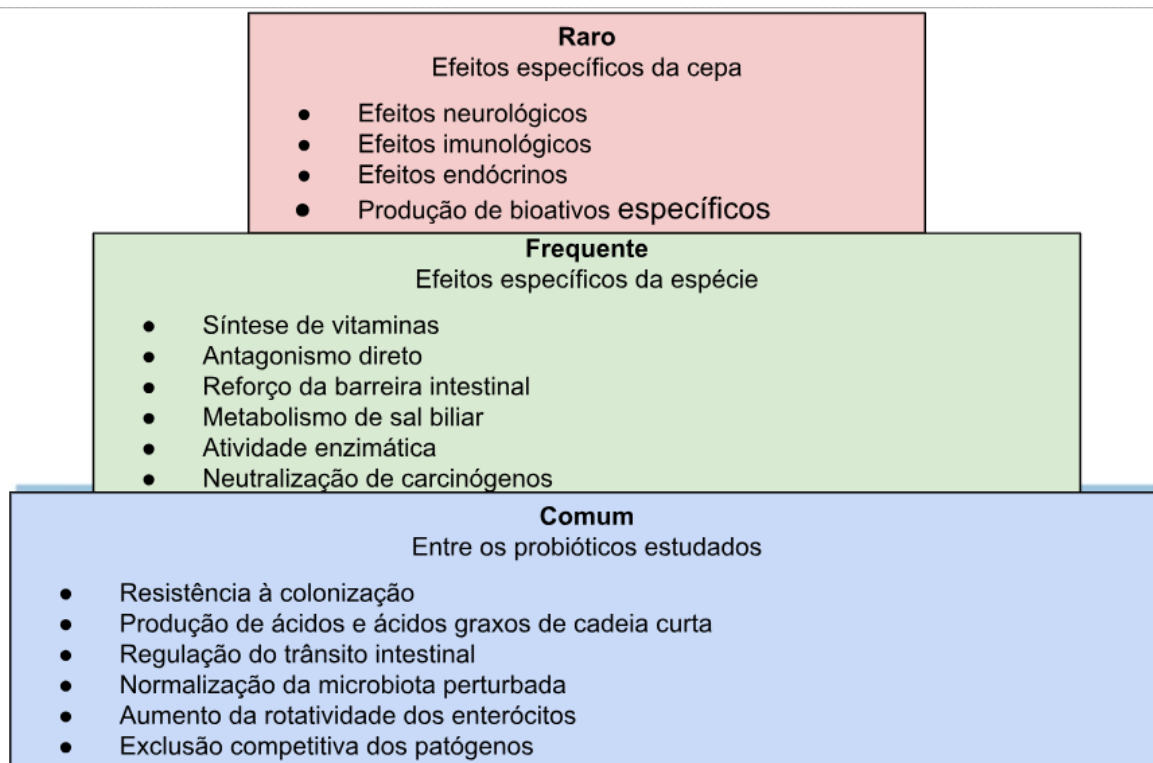


Fig. 4: Mecanismos dos probióticos. Adaptado de (Hill *et al.*, 2014).

É necessária evidência de um benefício à saúde para um probiótico, seja em nível específico de cepa ou de grupo, dependendo da natureza do benefício. Os probióticos podem ter diferentes meios de administração, espécies hospedeiras alvo (humanos e animais), populações alvo, locais alvo (intestino e além), pontos finais de eficácia e categorias regulatórias. Todos os probióticos devem ser seguros para o uso pretendido. Micróbios mortos, produtos microbianos, componentes microbianos não se enquadram na classificação probiótica. A figura 5 mostra uma divisão geral de probióticos e não probióticos (Hill *et al.*, 2014).

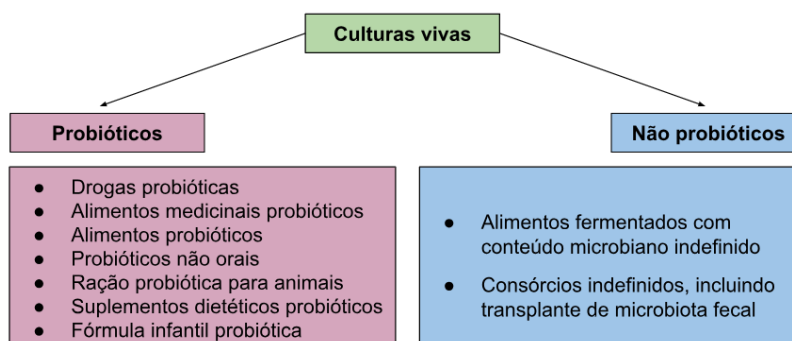


Fig. 5: Figura representa uma estrutura geral para o uso do termo "probiótico", abrangendo diversos usos finais. Adaptada de (Hill *et al.*, 2014).

Os produtos probióticos apresentam uma importância terapêutica no tratamento de doenças como alergias, hipertensão, diabetes, diarreia e efeitos colaterais de antibióticos. Eles também demonstraram atuação na prevenção de diarreia infantil, doenças urogenitais, osteoporose, alergia alimentar, doenças atópicas, redução de diarreia induzida por anticorpos, moderação de constipação e hipercolesterolemia, que pode fornecer fortificação contra câncer de cólon e bexiga e controle de doenças inflamatórias intestinais (Yadav; Mandeep; Shukla, 2019).

Além disso, outra importante classe são os prebióticos, os quais agem no metabolismo da microbiota, promovendo seletivamente o crescimento dos probióticos, o enriquecimento de nutrientes e da modulação da microbiota intestinal e do sistema imunológico (Yadav *et al.*, 2022).

Em dezembro de 2016, um painel de especialistas em microbiologia, nutrição e pesquisa clínica foi convocado pela ISAPP e definiu prebiótico como: “um substrato que é seletivamente utilizado por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde.” Os cientistas evidenciaram que os efeitos dos prebióticos incluem benefícios para o trato gastrointestinal, cardiometabolismo, saúde mental e osso, entre outros (Gibson *et al.*, 2017).

Os prebióticos são baseados principalmente em carboidratos, mas outras substâncias, como polifenóis e ácidos graxos poliinsaturados convertidos em respectivos ácidos graxos conjugados, podem se enquadrar na definição, assumindo um peso convincente de evidências no hospedeiro alvo e embora a maioria dos prebióticos atuais sejam administrados por via oral, eles também podem ser administrados diretamente em outros locais do corpo colonizados por micróbios, como o trato vaginal e a pele (Gibson *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, notou-se um rápido aumento no uso médico de probióticos e prebióticos, o que confirmou seu excelente perfil de segurança. Além disso, eles têm sido mais frequentemente utilizados em outras condições, como doenças inflamatórias da pele, entre elas a dermatite atópica (Fuchs-Tarlovsky; Marquez-Barba; Sriram, 2016).

Na *Acne Vulgaris*, a atuação dos probióticos pode ocorrer a partir da sua ação no reequilíbrio da microbiota, impedindo a proliferação de bactérias oportunistas

mediada por proteínas antibacterianas e bacteriocinas. Os probióticos podem induzir a redução da produção de sebo, o controle da expressão de citocinas inflamatórias, a inibição de células T CD8 patogênicas e citocina IL-8 em células epiteliais, ativação de células T reguladoras, diminuindo a colonização folicular do principal agente patogênico, *P. acnes* e redução da inflamação ao controlar a expressão de citocinas inflamatórias. Entre as citocinas envolvidas na acne, a IL-8 foi relatada como o principal mediador pró-inflamatório na acne (Goodarzi *et al.*, 2020; Rinaldi *et al.*, 2022).

4.3.1 Estudos clínicos com Probióticos Orais

O estudo realizado por Jung *et al.* (2013) comparou a segurança, eficácia e tolerabilidade de um regime de tratamento para acne com e sem probiótico oral e minociclina. Foram 45 participantes do sexo feminino com acne leve a moderada com idades entre 18 e 25 anos, sendo que um grupo recebeu apenas probióticos, enquanto o segundo recebeu probióticos e minociclina e o terceiro grupo recebeu apenas minociclina. O probiótico usado foi uma combinação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subespécie bulgaricus* e *Bifidobacterium bifidum* (Jung *et al.*, 2013).

Os pacientes que receberam minociclina e probiótico demonstraram maior melhoria em sua acne e qualidade de vida em comparação com os indivíduos que usaram apenas um desses produtos. Além disso, o grupo que recebeu apenas minociclina desenvolveu candidíase vaginal, o que demonstra que os probióticos não só podem reduzir os eventos adversos associados ao tratamento com antibióticos, mas também podem proporcionar um efeito sinérgico com eles no tratamento da acne, a partir de suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Jung *et al.*, 2013).

Outro estudo mais recente buscou avaliar a eficácia de uma preparação probiótica oral de *Lactobacillus rhamnosus* e cianobactéria *Arthrospira platensis* durante por 12 semanas de tratamento em participantes de 12 a 30 anos de idade que possuem *Acne Vulgaris* com grau classificado a partir de “leve” na escala *Acne Global Severity Scale* (AGSS) (Eguren *et al.*, 2024).

O principal desfecho observado por Eguren *et al.* (2024) foi a diferença entre o grupo controle e o grupo experimental em relação à melhora na classificação AGSS. Como desfechos secundários, observou-se a melhora clinicamente significativa de pelo menos 30% na pontuação do *Global Acne Grading System* (GAGS) e diminuição na contagem de lesões de acne totais (Eguren *et al.*, 2024).

A partir de evidências que sugerem a influência do eixo intestino-pele e da desregulação da sinalização de insulina na patogênese da acne, Fabbrocini *et al.* (2016) projetaram um estudo para avaliar o efeito da suplementação com a cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* SP1 (LSP1) na melhora da acne em indivíduos adultos e na expressão cutânea de genes envolvidos na sinalização de insulina ((fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1) e proteína O1 da caixa de forquilha (FOXO1)) (Fabbrocini *et al.*, 2016).

O IGF1 estimula potentemente a lipogênese sebácea e a sinalização do receptor de andrógeno promovendo a extrusão nuclear do receptor de andrógeno através do fator de transcrição da proteína O1 da caixa de forquilha (FOXO1). Uma deficiência relativa do fator de transcrição nuclear FOXO1 está sendo cada vez mais reconhecida como um fator-chave na patogênese da acne. Consequentemente, a regulação negativa da expressão nuclear do FOXO1 promove a lipogênese, a regulação positiva de citocinas inflamatórias e o aumento da proliferação de queratinócitos. A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF1) demonstram exercer ações promotoras da acne e níveis séricos elevados de IGF1 associam-se ao aumento do risco de acne no período pós-adolescente em mulheres (Fabbrocini *et al.*, 2016).

O estudo em questão envolveu 20 adultos com idade média de 33,7 anos com acne. Após 12 semanas, o grupo que fez uso do probiótico mostrou uma normalização da expressão cutânea de genes de sinalização de insulina em áreas de acne, houve redução de 32% na expressão dos genes IGF e um aumento de 65% na expressão de FOXO1 na pele. Tal mudança molecular foi acompanhada por uma melhoria significativa na aparência da acne. Os pacientes do grupo probiótico apresentaram maior probabilidade de serem avaliados pelos médicos como melhores/notavelmente melhores (versus piores ou inalterados) em comparação com o grupo placebo (Fabbrocini *et al.*, 2016).

Esses resultados confirmam que os probióticos podem atuar como moduladores do eixo intestino-pele. Embora os mecanismos exatos pelos quais os

probióticos normalizam a expressão de IGF1 e FOXO1 na pele ainda precisam ser determinados, sugere-se que essa cepa probiótica possa melhorar a resistência à insulina por meio de efeitos metabólicos diretos e/ou corrigindo um estado de disbiose intestinal (Fabbrocini *et al.*, 2016).

Neste estudo, a modulação da microbiota intestinal e permeabilidade por probiótico (com uma redução associada à endotoxemia e ativação de TLR-4) pode ter diminuído a expressão cutânea de FOXO1. As alterações no microbioma intestinal e na permeabilidade intestinal podem desencadear a imunidade inata, a partir de níveis aumentados de endotoxina circulante que podem ativar os receptores Toll-like 2 e 4 (TLR-2 e TLR-4). A ativação de TLR-2 e TLR-4 pode induzir a liberação de citocinas e a expressão de metaloproteinases que podem agravar a acne. Além disso, foi demonstrado que a ativação de TLR-4 pode inibir a expressão de FOXO1 em macrófagos por meio da sinalização de Akt e ativar vias inflamatórias por meio do fator nuclear kappa beta, promovendo resistência à insulina em diferentes tecidos. Notavelmente, foi demonstrado que probióticos melhoram a permeabilidade intestinal (Fabbrocini *et al.*, 2016). Sendo assim, Fabbrocini G *et al.* (2016) concluíram que a suplementação com a cepa probiótica LSP1 normaliza a expressão cutânea de genes envolvidos na sinalização da insulina e melhora a aparência da acne adulta (Fabbrocini *et al.*, 2016).

Na pesquisa de Rybak *et al.* buscou-se avaliar a ação dos probióticos orais à base de esporos na modulação intestinal, nas propriedades biomecânicas da pele e na produção de sebo associadas a acne. Este estudo durou 8 semanas e incluiu 25 participantes, dos quais 7 tinham acne não cística. Foram administradas cápsulas de placebo nas primeiras 4 semanas, seguido por 4 semanas de suplementação probiótica. Após 4 e 8 semanas, foram feitas avaliações (Rybak *et al.*, 2023).

O uso de probióticos foi associado a uma diminuição da produção de sebo facial nos pacientes com acne. Além disso, a suplementação com probióticos reduziu significativamente as lesões não inflamatórias da acne, diminuiu a contagem total de lesões em 37%, e diminuiu as lesões inflamatórias, mas esta última com menor significância. Adicionalmente, foram observadas melhorias nos marcadores de permeabilidade intestinal dos participantes com acne que fizeram o uso do probiótico e houve alterações na diversidade do microbioma intestinal e da pele ao comparar o grupo que fez a suplementação, com e sem acne (Rybak *et al.*, 2023).

Um dos marcadores de permeabilidade intestinal analisados foi o FABP-2 que se mostrou elevado na linha de base para aqueles com acne e diminuiu após a suplementação de probióticos neste grupo. Essa redução no FABP-2 também se correlaciona com uma diminuição na produção de sebo e com uma melhora na acne clínica. O FABP-2 também está envolvido no transporte de ácidos graxos e na absorção de lipídios sugerindo que os probióticos podem normalizar ou reduzir os níveis de FABP-2 em pessoas com acne (Rybak *et al.*, 2023).

Entre aqueles com acne, a suplementação probiótica também aumentou na presença do grupo *Lachnospiraceae* e *Ruminococcus*, as quais são bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, como acetato e propionato. No grupo com acne houve um aumento de 2,6 vezes na proporção acetato/propionato. Embora ainda não esteja totalmente elucidado como o intestino se comunica com a pele em pessoas com acne, este estudo justifica mais pesquisas sobre probióticos baseados em esporos e sobre os ácidos graxos de cadeia curta, no contexto da acne (Rybak *et al.*, 2023).

Outra pesquisa realizada por Rinaldi *et al.* (2022) teve o objetivo de testar a eficácia de um suplemento contendo probióticos e extrato botânico em indivíduos com acne leve a moderada durante um período de estudo de 8 semanas. Um efeito significativo no número de lesões inflamatórias superficiais foi observado durante o período do estudo nos indivíduos que tomaram o agente do estudo versus placebo. Além disso, uma diminuição de eritema, descamação, porfirinas, sebo e disbiose microbiana também foram observadas (Rinaldi *et al.*, 2022). Os autores concluíram que a administração do suplemento em estudo foi eficaz, segura e bem tolerada em indivíduos com acne leve a moderada e pode representar uma opção promissora para o tratamento da acne inflamatória, bem como para o controle da pele propensa à acne (Rinaldi *et al.*, 2022).

4.4 Uso de Probióticos Tópicos na *Acne Vulgaris*

O microbioma da pele flutua diariamente e é afetado por fatores como umidade, temperatura, pH, concentração de lipídios, dieta, exercícios, medicamentos, procedimentos cirúrgicos e estresse físico e mental. As espécies de bactérias presentes na pele e a quantidade por centímetro quadrado dependem do

microambiente. Algumas estão mais presentes nas regiões úmidas e oclusas, enquanto outras, como *Propionibacterium acnes* prosperam em ambientes sebáceos (Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2019).

A microbiota da pele tem como papel promover a homeostase a partir do controle da inflamação e a resposta imunológica. Sabe-se que a presença de certas espécies patogênicas pode resultar em um desequilíbrio bacteriano e levar a um estado de infecção. No entanto, uma microbiota de pele nativa robusta resulta em um ambiente protetor que limita a capacidade de bactérias patogênicas de iniciar e propagar uma infecção oportunista (Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2019). No contexto da acne, o principal responsável patogênico, *Propionibacterium*, é considerado um organismo comensal em pacientes saudáveis. No entanto, algumas de suas cepas menos comuns demonstraram diferenças em relação a pessoas com e sem acne. Duas cepas, ribotipo 4 e ribotipo 5, demonstraram estar presentes apenas em pacientes com acne e podem desempenhar um papel na patogênese por um mecanismo pouco elucidado (Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2019).

Em 1912, um estudo publicado no *Journal of Cutaneous Diseases* relatou pela primeira vez que a “bacterioterapia tópica” poderia ser útil para tratar diferentes distúrbios de pele, incluindo acne. O termo “bacterioterapia” está atualmente ressurgindo entre a comunidade científica e vem sendo usado amplamente para descrever qualquer uso de bactérias ou componentes bacterianos para benefícios terapêuticos, incluindo os probióticos (França, 2020).

A aplicação tópica de probióticos na pele busca promover um equilíbrio bacteriano positivo, para atenuar ou tratar condições patológicas. Esta restauração da microbiota pode contribuir para a melhora da acne sem efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, probióticos tópicos podem funcionar como um inibidor competitivo de sítios de ligação bacteriano, prevenindo assim a colonização por outros patógenos potenciais (Knackstedt; Knackstedt; Gatherwright, 2019; França, 2020). Espinoza-Monje *et al.* (2021) realizaram um estudo com o objetivo de verificar o efeito do probiótico *W. viridescens* UCO-SMC3 no tratamento da acne vulgar (Espinoza-Monje *et al.*, 2021). Nos estudos *in vitro*, foi constatado que este probiótico resiste a condições gastrointestinais adversas, inibe o crescimento de *P. acnes* e reduz a adesão do patógeno aos queratinócitos. Além disso, nos estudos *in vivo*, a administração oral e tópica da cepa foi capaz de reduzir a replicação de *P. acnes* em lesões de pele e modular benéficamente a resposta inflamatória. O probiótico oral

induziu mudanças mais notáveis na resposta imune do que o tratamento tópico. No entanto, a administração tópica foi mais eficiente para reduzir cargas bacterianas patogênicas na pele, efeitos provavelmente relacionados à sua capacidade de inibir a adesão de *P. acnes* (Espinoza-Monje *et al.*, 2021).

Foi realizado também um estudo clínico piloto em voluntários com acne, o qual demonstrou a capacidade do creme facial contendo probióticos da cepa UCO-SMC3 em reduzir lesões de acne. A partir dos resultados obtidos investigações clínicas adicionais foram encorajadas para caracterizar *W. viridescens* UCO-SMC3 como um probiótico para tratamento de acne vulgar (Espinoza-Monje *et al.*, 2021). Outro estudo clínico buscou avaliar a eficácia e a segurança de uma loção derivada de probióticos em comparação com peróxido de benzoíla a 2,5% no tratamento de acne vulgar leve a moderada de 104 participantes. Após quatro semanas de tratamento, as contagens de lesões inflamatórias de acne e o índice de eritema diminuíram de forma semelhante nos dois grupos. Porém 14 pacientes tratados com peróxido de benzoíla apresentaram reações adversas, enquanto apenas quatro pacientes do grupo de probióticos tiveram reações. Sendo assim, Sathikulpakdee *et al.* (2021) concluíram que a loção derivada de probióticos é segura e eficaz para tratar acne vulgar leve a moderada e pode ser considerada um tratamento alternativo para acne com menos efeitos colaterais (Sathikulpakdee *et al.*, 2022).

5. CONCLUSÃO

A acne é uma doença de grande prevalência e relevância, visto que afeta milhões de adolescentes e adultos, contribuindo de forma negativa para autoestima e saúde psicológica dos pacientes. No entanto, os tratamentos convencionais da acne apresentam limitações quanto aos efeitos adversos e resistência. Como exemplo, temos dois medicamentos bastante usados para o tratamento da acne, os antibióticos que podem apresentar taxas de resistência principalmente quando usados isoladamente e a isotreonina, que é teratogênica e pode causar lesões hepáticas no paciente. Sendo assim, a busca por tratamentos mais seguros e eficazes faz-se importante.

A partir de diversos estudos clínicos realizados a fim de avaliar o uso de probióticos orais na terapia de *Acne Vulgaris*, nota-se um efeito no reequilíbrio da microbiota e melhorias nos marcadores de permeabilidade intestinal, gerando

consequências positivas para o tratamento da acne, a partir da modulação do eixo intestino-pele. Nesses estudos, foram observadas melhoras significativas nas lesões, inflamação e aparência da pele.

Além da microbiota intestinal, o microbioma da pele também tem forte relação com a acne, atuando no controle da inflamação e na resposta imunológica. Sabe-se que a presença de certas espécies patogênicas pode resultar em um desequilíbrio bacteriano e levar a um estado de infecção, porém estudos demonstraram que a aplicação tópica de probióticos na pele pode promover restauração da microbiota e inibição competitiva nos sítios de ligação bacteriana, atenuando assim, condições patológicas, como a acne, além de apresentar poucos efeitos adversos.

Sendo assim, nota-se o grande potencial dos probióticos orais e tópicos como uma importante opção de tratamento da acne, porém percebe-se que em relação ao uso tópico, poucos estudos clínicos foram realizados. Já em relação ao uso oral, há mais evidências clínicas, porém os estudos realizados não tiveram um grande número de participantes. Portanto, sugere-se que mais ensaios clínicos e com maior relevância sejam feitos, a fim de comprovar de maneira efetiva as descobertas acima mencionadas.

6. REFERÊNCIAS

BERNALES S. A. *Acne Vulgaris*: role of the immune system. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n. 9, p. 1076–1081, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33426647/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

BOWE, W.; PATEL, N. B. ; LOGAN, A. C. *Acne Vulgaris*, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. **Beneficial Microbes**, v. 5, n. 2, p. 185–199, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23886975/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Guia de Instrução Processual de Petição de Avaliação de Probióticos para Uso em Alimentos Guia nº 21/2021** – versão 2, de 05 mai 2021. Disponível em: <<https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5280930/guia+21+v2.pdf/dac5bf5f-ae56-4444-b53c-2cf0f7c15301>>. Acesso em: 12 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. **Diário Oficial da União** nº 144, de 27 de julho de 2018. Seção 1, p. 1. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_241_2018_.pdf/941cd a52-0657-46dd-af4b-47b4ee4335b7>. Acesso em: 12 out. 2024.

DAGNELIE, M.; POINAS, A.; DRÉNO, B. What is new in adult acne for the last 2 years: focus on acne pathophysiology and treatments. **International Journal of Dermatology**, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35521784/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

DENG, Y. *et al.* Patients with *Acne Vulgaris* Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. **Acta Dermato Venereologica**, v. 98, n. 8, p. 783–790, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756631/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

DRÉNO, B. *et al.* The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 21, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910436/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

EGUREN, C. *et al.* A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of an Oral Probiotic in *Acne Vulgaris*. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 104, p. adv33206–adv33206, 2024. Disponível em: <<https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/33206/46265>>. Acesso em: 12 out. 2024.

ESPINOZA-MONJE, M. *et al.* Characterization of *Weissella viridescens* UCO-SMC3 as a Potential Probiotic for the Skin: Its Beneficial Role in the Pathogenesis of *Acne Vulgaris*. **Microorganisms**, v. 9, n. 7, p. 1486, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-2607/9/7/1486/htm>>. Acesso em: 12 out. 2024.

FABBROCINI, G. *et al.* Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. **Beneficial Microbes**, v. 7, n. 5, p. 625–630, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27596801/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

FOX, L. *et al.* Treatment Modalities for Acne. **Molecules**, v. 21, n. 8, p. 1063, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273829/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

FRANÇA, K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. **Dermatology and Therapy**, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340341/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

FUCHS-TARLOVSKY, V.; MARQUEZ-BARBA, M. F.; SRIRAM, K. Probiotics in dermatologic practice. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 289–295, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707956/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

GIBSON, G. R. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 8, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.75>>. Acesso em: 12 out. 2024.

GOODARZI, A. *et al.* The potential of probiotics for treating *Acne Vulgaris*: A review of literature on acne and microbiota. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266790/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

HABESHIAN, K. A.; COHEN, B. A. Current Issues in the Treatment of *Acne Vulgaris*. **Pediatrics**, v. 145, n. Supplement 2, p. S225–S230, 2020. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/145/Supplement_2/S225.full.pdf>. Acesso em: 12 out. 2024.

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, n. 8, p. 506–14, 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66>>. Acesso em: 12 out. 2024.

JUNG, G. W. *et al.* Prospective, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Safety, Efficacy, and Tolerability of an Acne Treatment Regimen with and without a Probiotic Supplement and Minocycline in Subjects with Mild to Moderate Acne. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 17, n. 2, p. 114–122, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582165/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

KNACKSTEDT, R.; KNACKSTEDT, T.; GATHERWRIGHT, J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. **Experimental Dermatology**, v. 29, n. 1, p. 15–21, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494971/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

KUTLU, Ö.; KARADAĞ, A. S.; WOLLINA, U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253244/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

LEE, Y. B.; BYUN, E. J.; KIM, H. S. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 7, p. 987, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678709/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

Organização Mundial de Gastroenterologia. **WGO Practice Guideline Probiotics and Prebiotics**. Disponível em: <<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>>. Acesso em: 12 out. 2024.

REYNOLDS, R. V. *et al.* Guidelines of care for the management of *Acne Vulgaris*. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 90, n. 5, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38300170/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

RINALDI, F. *et al.* Facial Acne: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Clinical Efficacy of a Symbiotic Dietary Supplement. **Dermatology and Therapy**, v. 12, n. 2, p. 577–589, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061237/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

RYBAK, I. *et al.* Prospective Placebo-Controlled Assessment of Spore-Based Probiotic Supplementation on Sebum Production, Skin Barrier Function, and Acne. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p. 895, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/895>>. Acesso em: 12 out. 2024.

SATHIKULPAKDEE, S. *et al.* Efficacy of probiotic-derived lotion from *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1 in mild to moderate *Acne Vulgaris*, randomized controlled trial.

Journal of Cosmetic Dermatology, v. 21, n. 10, p. 5092–5097, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35384257/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

TUCHAYI, S. M. *et al.* *Acne Vulgaris*. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 1–20, 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrdp201529/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

VASAM, M.; KORUTLA, S.; BOHARA, R. A. *Acne Vulgaris*: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 36, p. 101578–101578, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38076662/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

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, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24265031/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

WILLIAMS, H. C.; DELLAVALLE, R. P.; GARNER, S. *Acne Vulgaris*. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 361–372, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21880356/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

YADAV, M. K. *et al.* Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 106, n. 2, p. 505–521, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015145/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

YADAV, M; MANDEEP; SHUKLA, P. Probiotics of Diverse Origin and Their Therapeutic Applications: A Review. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 39, n. 5, p. 469–479, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765283/>>. Acesso em: 12 out. 2024.

15/10/2024

Luana Lascalea

Data e assinatura do aluno(a)

14/10/2024



Data e assinatura do orientador(a)